

Enfermedad de Alzheimer: avances en su abordaje

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción

III. Etiopatogenia

IV. Aspectos clínicos

V. Tratamiento

VI. Nuevos fármacos y perspectivas de futuro

VII. El papel asistencial del farmacéutico

VIII. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia, afectando actualmente a más de 55 millones de personas en todo el mundo y al menos a 700 000 en España, aunque el número de casos podría ser superior debido al infradiagnóstico. La edad es el principal factor de riesgo asociado al desarrollo del Alzheimer, motivo por el cual su prevalencia se encuentra en claro auge, acompañada al envejecimiento de la población en nuestro país. Por este motivo, el extraordinario impacto de la enfermedad de Alzheimer no se circunscribe únicamente a la persona que la sufre y a su entorno cercano, sino que alcanza al conjunto de la sociedad. En reconocimiento de la relevancia social de esta enfermedad, cada **21 de septiembre** se celebra el **Día Mundial del Alzheimer**, que en el año 2024 contará con el lema “Somos específic@s”.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una pérdida progresiva y persistente de la memoria que altera las capacidades funcionales del paciente. Inicialmente, el trastorno de la memoria se produce principalmente sobre hechos recientes, pero de forma paulatina el paciente deja de recordar *hacia atrás* (amnesia anterógrada), perdiendo recuerdos incluso referidos a sí mismo, como su edad o dónde vive. Con el tiempo, el trastorno de la memoria se acompaña de un deterioro de la funcionalidad y el paciente va haciéndose absolutamente dependiente de ayuda para poder llevar a cabo las actividades más básicas, como vestirse o comer.

La patogénesis de la enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con la presencia de agregados extracelulares de β -amiloide que forman placas neuríticas, así como de agregados intracelulares, probablemente debido a alteraciones de los mecanismos de su generación y/o de eliminación. 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.

La observación de que el sistema colinérgico juega un importante papel en la memoria condujo a la introducción en terapéutica, a finales de los años noventa del siglo pasado, de los inhibidores de la acetilcolinesterasa –donepezilo, galantamina y rivastigmina– para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer. 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 –memantina– para inhibir la neurotransmisión excitatoria. Sin embargo, hasta ahora no se ha logrado cambiar de manera sustancial el curso de la enfermedad.

El desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos al β -amiloide ha generado esperanza en la posibilidad de enlentecer la progresión del deterioro cognitivo. No obstante, a pesar de que en Estados Unidos ya se dispone de algunas opciones de este tipo –aducanumab, ya retirado, lecanemab y donanemab– en la Unión Europea todavía no se ha autorizado la comercialización de ninguno de estos nuevos anticuerpos.

El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos se une a la celebración de este Día Mundial con la publicación de este informe en el que se describen los aspectos etiopatogénicos y epidemiológicos del Alzheimer y se revisan las distintas opciones de tratamiento, incluyendo los avances que se han producido en los últimos años y las perspectivas de futuro. Frente a los retos que plantea una enfermedad que impacta de manera abrumadora sobre el paciente y su entorno familiar, se destaca asimismo el papel asistencial del farmacéutico, que representa una figura esencial en la detección precoz y en el proceso terapéutico del paciente, sin olvidar la necesaria atención que los cuidadores del paciente requieren.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer o alzhéimer se incluye dentro de un conjunto de patologías denominadas genéricamente como **demen- cias**, un término que hace alusión a un sín- drome¹ que cursa con la pérdida de las funcio- nes cognitivas, afectando al desarrollo de las actividades de la vida diaria de la persona afectada. Puesto que hay una pérdida de funciones cognitivas, se asume que el sujeto disponía previamente de tales capacidades; por lo tanto, se trata de un proceso **adquirido**.

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 paciente, de su capacidad para organizar su vida cotidiana y de llevar una vida familiar, laboral y social autónoma, haciéndose cada vez más depen- diente de los demás, así como un detrimento de la actividad social, laboral y de ocio del pa- ciente y sus cuidadores.

Todo ello conduce inevitablemente a un es- tado de dependencia y finalmente a la muerte, debido a la aparición de múltiples complica- ciones orgánicas. No obstante, en especial du- rante las primeras fases de la enfermedad, el paciente suele tener intacto su nivel de con- ciencia y la capacidad de atención, un aspecto que les diferencia de aquellos que presentan estados agudos de confusión, estados comato- sos, intoxicaciones agudas por drogas u otros procesos neuropsiquiátricos.

Las demencias suelen ser clasificadas en dos grandes grupos, según su origen. En primer lu- gar, las **formas degenerativas primarias**, de ca- rácter progresivo e irreversible, divididas en:

- **Corticales:** enfermedad de Alzheimer, de- mencia con cuerpos de Lewy, demencia fronto-temporal.
- **Subcorticales:** demencias asociadas a la en- fermedad de Parkinson, a la corea de Hun- tington, a la degeneración espinocerebelar, etc.
- **Otras:** demencias asociadas 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 Binswanger.
- **Hidrocefálicas.**
- **Traumáticas.**
- **Infeciosas:** sífilis (fase de neurosífilis), com- plejo demencia-SIDA, encefalitis viral, enfer- medad de Creutzfeldt-Jakob², etc.
- **Neoplásicas:** demencias asociadas a tumores cerebrales primarios o secundarios, sín- dromes paraneoplásicos.
- **Tóxicas:** demencias asociadas a:
 - Alcoholismo crónico
 - Toxicidad crónica de fármacos, tales como antiepilépticos, anticolinérgi- cos, AINE, corticosteroides, etc.
 - Intoxicación crónica por:
 - Metales pesados, como plomo, mercurio, bismuto, etc.
 - Productos industriales, tales como disolventes orgánicos (tolueno o percloroetileno), monóxido de carbono, pesti- cidas, insecticidas, etc.

¹ Un síndrome es un conjunto definido de signos y síntomas cuyo origen puede ser único o múltiple.

² En realidad, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob no está produ- cida 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 reac- ción en cadena. Sin embargo, su comportamiento epidemiológico recuerda al de las verdaderas infecciones e infestaciones.

- *Endocrino/metabólicas*: demencias ligadas a:
 - Estados de anoxia/hipoxia: insuficiencia cardiaca, insuficiencia pulmonar, etc.
 - Insuficiencia renal: encefalopatía urémica, demencia por diálisis, etc.
 - Insuficiencia hepática: encefalopatía portosistémica, etc.
 - 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.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

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 que supone un coste económico, social y sanitario de primera magnitud, que principalmente recae en los familiares. De acuerdo a datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)³, en la actualidad más de 55 millones de personas padecen demencia en todo el mundo y cada año se detectan 10 millones de casos nuevos. Se trata de la séptima causa de defunción y es una de las principales causas de discapacidad y dependencia, especialmente entre las personas de edad avanzada. La OMS estima un coste global de 1,3 billones de dólares, de los cuales alrededor de la mitad corresponde al cuidado prestado de manera informal –esto es, al cuidado que corre a cargo de personas ajenas a instituciones regladas, fundamentalmente familiares o personas del entorno de la persona con demencia–.

La enfermedad de Alzheimer es, con diferencia, la causa más frecuente de demencia, representando entre el 60 % y el 70 % del total de

casos. De acuerdo con las características epidemiológicas del alzhéimer, en España se han estimado prevalencias crecientes con la edad: del 0,05 % en personas de 40 a 65 años; del 1,07 % entre los 65 y los 69 años; del 3,4 % entre los 70-74 años; del 6,9 % entre los 75-79 años; del 12,1 % entre los 80-84 años; del 20,1 % entre los 85-89 años; y alcanzando el 39,2 % entre los mayores de 90 años, totalizando más de 700 000 personas de 40 o más años afectadas en nuestro país (MSCBS, 2019). No obstante, se estima que incluso en países de ingresos altos, más de la mitad de los casos de demencia podrían quedar sin detectar, por lo que la prevalencia real podría ser superior (Lang *et al.*, 2017) y, de hecho, la Confederación Española de Alzheimer (CEAFA) eleva hasta 1 200 000 el número de pacientes afectados⁴. Aunque la enfermedad de Alzheimer afecta a ambos sexos, la prevalencia es superior en mujeres, con una ratio de 1,5-2:1 respecto a los varones.

Aunque la **edad** es el principal factor de riesgo para cualquier tipo de demencia, se han identificado numerosos factores que podrían incrementar la probabilidad de desarrollar enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia (MS, 2022). Entre ellos, destacan los factores cardiovasculares, con una asociación entre la hipertensión no controlada durante la mediana edad y un incremento del riesgo de alzhéimer en la senectud; por el contrario, en edades avanzadas parece haber una asociación entre hipotensión y demencia. También se ha observado un incremento del riesgo de alzhéimer en pacientes con hipercolesterolemia y con diabetes mellitus. Además, se han identificado factores directamente relacionados con el estilo de vida vinculados a un mayor riesgo de padecer alzhéimer, como el consumo de tabaco, mientras que el consumo de café o de ácidos grasos omega-3 podrían actuar como factores protectores, si bien hasta el momento no se ha podido confirmar que una ingesta elevada de ácidos grasos omega-3 permita prevenir la demencia o mejorar la cognición en pacientes con alzhéimer (Araya-Quintanilla *et al.*, 2020).

³ Disponibles en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/dementia>.

⁴ En: <https://www.ceafa.es/es/que-hacemos/dia-mundial-del-alzheimer>.

ETIOPATOGENIA

Actualmente, las demencias degenerativas son consideradas como *proteinopatías*. 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; particularmente, la patogénesis del alzhéimer ha sido asociada con la presencia de agregados extracelulares de β -amiloide que forman placas neuríticas, así como de agregados intracelulares, probablemente

debido a alteraciones de los mecanismos de su generación y/o de eliminación (Figura 1). 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.

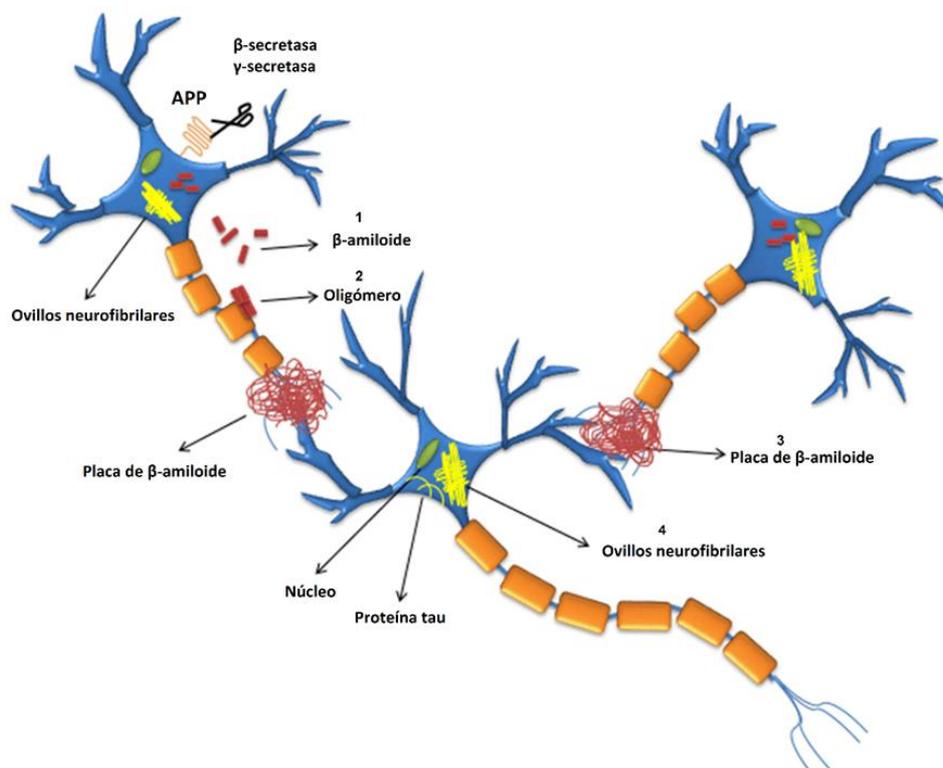


Figura 1. Formación de placas de β -amiloide. Adaptada de (Maisam *et al*, 2023).

(1) Los péptidos de β -amiloide se forman con el fraccionamiento de la proteína precursora del amiloide (APP) por acción de la β -secretasa y de la γ -secretasa. (2) El amiloide forma oligómeros en el espacio interneuronal. (3) Los oligómeros se agrupan formando placas de β -amiloide. (4) La hiperfosforilación de la proteína tau en el interior de las neuronas forma ovillos neurofibrilares.

Aunque la genética permite explicar globalmente el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, con estimaciones de heredabilidad entre el 60 % y el 80 %, no se conoce con detalle la base genética de la enfermedad.

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 (*PSEN1*) y de la presenilina 2 (*PSEN2*), respectivamente. Estas alteraciones genéticas condicionarían una mayor actividad de la β -secretasa y de la γ -secretasa (en el caso del cromosoma 21) o de la γ -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. Las alteraciones en estos genes permitirían explicar aproximadamente el 65 % de las formas con herencia autosómica dominante de alzhéimer, pero únicamente alrededor del 10 % del total de casos de enfermedad de Alzheimer de inicio precoz (Kunkle *et al.*, 2017).

En los pacientes afectados por la forma típica de la enfermedad, 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 (Lanfranco *et al.*, 2021) y la neuroplasticidad.

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 solo 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.

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. Tal como se ha indicado, la causa de este deterioro se ha relacionado con la acumulación de agregados de proteína β -amiloide y ovillos neurofibrilares (formados por la fosforilación de la proteína tau), 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 alzhéimer se ha observado un déficit de la 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.

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, y su presencia se ha relacionado tanto con mutaciones en el gen de la prenilina-1 (Ledo *et al.*, 2021) como con el papel de la **enzima degradadora de la insulina (IDE)**, por sus siglas en inglés), que también metaboliza placas de β -amiloide y puede conducir a la acumulación de oligómeros. No obstante, el papel de la IDE en la patología del alzhéimer se encuentra todavía en estudio, e incluso se considera actualmente una potencial diana terapéutica por su capacidad para degradar las placas de β -amiloide (Tian *et al.*, 2023).

Hay datos que demuestran un incremento en la expresión de la enzima que fracciona la proteína precursora del amiloide (APP), la **BACE1**, que es responsable de la ruta amiloidogénica de la síntesis de β -amiloide. Además, la pérdida de la regulación de los sistemas implicados en la eliminación y degradación del β -amiloide está siendo objeto de una intensa investigación actualmente, no solo por su evidente interés en el mejor conocimiento de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, sino también por los efectos de la acumulación de β -amiloide en las paredes de los vasos sanguíneos, lo que se asocia con la angiopatía amiloide cerebral.

Entre los mecanismos de eliminación y degradación del β -amiloide, merecen una especial

atención las proteasas del β -amiloide ($A\beta$ proteasas) que degradan al β -amiloide en pequeños fragmentos peptídicos más fáciles de eliminar a través de diversos procedimientos fisiológicos. Sin embargo, también tienen un papel relevante otras proteínas en este ámbito, tales como la apolipoproteína E (ApoE) y la α_2 -macroglobulina (α_2M), capaces de interaccionar con transportadores como la proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP1) y con el receptor de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLR), así como la glucoproteína P (gpP), localizada en los astrocitos y en el endotelio cerebral, donde facilitan el transporte del β -amiloide a través de la barrera hematoencefálica hasta el torrente sanguíneo general. Por otro lado, algunos datos experimentales sugieren que el β -amiloide puede ser también eliminado fisiológicamente a través del drenaje linfático existente dentro de las membranas basales de capilares y arterias; asimismo, otra posible vía de eliminación que es objeto de abundante investigación es la implicación de los mecanismos de captación y fagocitosis de β -amiloide por células del sistema inmune, especialmente células de la microglía, astrocitos y macrófagos.

A pesar de que cada vez es mayor la acumulación de datos fisiopatológicos sobre la enfermedad, aún hoy no existe un cuerpo suficiente de pruebas que permita globalizar todos estos datos en una **única teoría unificada de la enfermedad de Alzheimer** (*Unified theory of Alzheimer's Disease; UTAD*). La importancia de esta es obvia: sin ella es imposible diseñar una estrategia racional y eficaz para prevenir el deterioro mental y tratar de curar la enfermedad, detectándola en sus fases más precoces. Son, pues, numerosas las propuestas encaminadas a establecer una teoría unificada que integre todos los factores conocidos de riesgo conductuales, genéticos y ambientales en una cadena causal de eventos etiológicos y patogénicos. Una de las más actuales y rigurosas (Nehls, 2016) se fundamenta en tres conceptos que derivan de la propia evolución humana:

- Hipótesis de la “abuela” (*Grandmother-hypothesis, GMH*): defiende que los humanos evolucionaron hacia una mayor esperanza de vida que otros primates porque nuestras abuelas ancestrales alimentaron y transmitieron a sus nietos sus conocimientos⁵. En consecuencia, es razonable considerar que la salud mental en la vejez debe ser la vía por defecto (la forma natural) del programa genético de los seres humanos y no el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.
- Por tanto, ciertos mecanismos como el rejuvenecimiento neuronal y la neurogénesis del hipocampo en adultos seguirían funcionando de manera eficiente, incluso en la vejez, todo lo cual proporciona la capacidad a lo largo de toda la vida para memorizar experiencias personales importantes para la supervivencia. En este sentido, hay numerosas evidencias experimentales y epidemiológicas que indican que los factores de riesgo conductuales y ambientales que perjudican la neurogénesis eficiente del hipocampo en el adulto serían responsables de una reducción del rendimiento de la memoria episódica y de la capacidad de recuperación psicológica. Esto conduce a la evitación de la novedad, la desregulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) y la hipersecreción de cortisol, que acciona los mecanismos patogénicos de la enfermedad de Alzheimer: acumulación y oligomerización sinaptotóxica de β -amiloide, neuroinflamación crónica y resistencia neuronal a la insulina.

Considerando que la neurogénesis adulta del hipocampo es responsable de los requisitos básicos de los procesos biológicos de crecimiento, diferentes deficiencias de estilo de vida natural –que limitan la neurogénesis adulta del hipocampo– podrían ser responsables del inicio de la enfermedad de Alzheimer, alterando dicha neurogénesis y causando la desregulación del eje HHA. En este proceso, los factores de riesgo ambientales y genéticos –tales como toxinas o ApoE4– actuarían como aceleradores de la enfermedad en estas condiciones no naturales.

⁵ Ciertas simulaciones informáticas sugieren que, con el cuidado de sus abuelas, los chimpancés serían capaces de evolucionar hasta tener la misma esperanza de vida que la especie humana en menos de 60 000 años. Tales simulaciones muestran que las abuelas

ancestrales propiciaron un modo de crianza distinto y aumentaron nuestra dependencia social.

ASPECTOS CLÍNICOS

La enfermedad de Alzheimer es, como el resto de las demencias, una enfermedad propia de las edades avanzadas de la vida, aunque hay formas precoces menos frecuentes que comienzan entre los 50 y los 60 años o incluso antes. El debut clínico se manifiesta 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 el paciente deja de recordar *hacia atrás* (amnesia retrógrada) 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**⁶ 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 apraxia⁷ y otros trastornos neuropsiquiátricos. En la enfermedad de Alzheimer típica el paciente olvida hechos o conversaciones recientes y tiene dificultad para saber qué ha ocurrido antes y qué después. 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 visoespacial, del 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 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, haciéndose absolutamente dependiente de ayuda para poder llevar a cabo las actividades más básicas, hasta el punto de que requiere de asistencia para comer, es incapaz de manejar correctamente los cubiertos, no sabe vestirse, necesita que le acompañen al baño y pierde los hábitos higiénicos más elementales.

La fase inicial de la enfermedad suele durar unos dos años y en ella se manifiestan fallos en la memoria reciente, desinterés, bajo estado de ánimo, 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 agnosias⁸. En esta

⁶ 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 afasia progresiva primaria no fluente, la afasia logopéica, la variante frontal de la enfermedad de Alzheimer y la atrofia cortical posterior. 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 demencia con cuerpos de Lewy.

⁷ 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.

⁸ Interrupción en la capacidad para reconocer estímulos previamente aprendidos o de aprender nuevos estímulos

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 estado pueden aparecer signos neurológicos, como temblores de origen extrapiramidal (generalmente leves), 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, con riesgo de neumonía por aspiración, deshidratación, malnutrición y úlceras por presión. Los enfermos suelen permanecer en cama o postrados en sillas de ruedas y el fallecimiento ocurre habitualmente por una neumonía u otra infección intercurrente.

La enfermedad de Alzheimer típica tiene una duración media de 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 en un 9 % de los casos.

El examen neurológico en las formas tempranas de la enfermedad de Alzheimer no suele brindar información demasiado precisa, exceptuando el deterioro cognitivo. El test *mini-examen 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; puede 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 en el enfermo de Alzheimer va progresando durante meses y años, con una media aproximada de descenso de 3 puntos por año.

Dado que las formas hereditarias de enfermedad de Alzheimer son infrecuentes (en torno al 1 % de todos los casos) y que las mutaciones genéticas actualmente conocidas no tienen un carácter determinante de forma única, no está indicado ningún **estudio genético** de forma

rutinaria en pacientes con cuadros clínicos de demencia.

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 particularmente necesario disponer de indicadores bioquímicos –**biomarcadores**– que permitan identificar el inicio o el grado de evolución de la enfermedad, lo que facilitaría el desarrollo de nuevos tratamientos preventivos o curativos.

Hasta ahora, los marcadores más estudiados son de tipo biológico y consisten en la cuantificación de **proteína tau** y el **péptido β -amiloide en el LCR**. La sensibilidad diagnóstica de esta determinación es muy alta; sin embargo existen problemas en cuanto a su especificidad, ya que la combinación de estos niveles de proteínas en LCR no es exclusiva de la enfermedad de Alzheimer y puede encontrarse alterada en otras enfermedades neurodegenerativas causantes de demencia. De hecho, no se ha identificado un patrón claro de superioridad de un biomarcador en LCR o combinación de ellos frente al resto, siendo los niveles de sensibilidad y especificidad alcanzados superiores al 80 %, al comparar los resultados entre pacientes con alzhéimer y controles sin demencia. Existe evidencia suficiente que demuestra que la disminución de los niveles de β -amiloide y el aumento de los niveles de proteína tau (total y fosforilada) constituye una característica específica del alzhéimer.

Se puede apreciar un marcado incremento de la concentración de proteína tau en el LCR en pacientes con enfermedad de Alzheimer clínicamente diagnosticada. Aunque este incremento es muy sensible (en torno al 90 %), resulta poco específico en comparación con otras patologías, ya que se incrementa también tras un ictus, traumatismos craneoencefálicos, demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Por su parte, en el diagnóstico diferencial frente a otras enfermedades que cursan con demencia, la determinación de tau fosforilada (p -tau) aporta más especificidad.

Tradicionalmente, el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se viene realizando mediante la aplicación de criterios clínicos validados internacionalmente (DSM-5, CIE-11 o

NINDS-ADRDA). De una manera u otra, todos ellos se fundamentan en el reconocimiento del conjunto de síntomas y signos de demencia y en las particularidades de la demencia de tipo alzhéimer, orientados hacia la exclusión de otras causas no degenerativas de demencia. Sin embargo, tales métodos son poco específicos y sensibles, particularmente durante las fases iniciales de la enfermedad.

Dadas las limitaciones que presenta el diagnóstico precoz basado únicamente en síntomas clínicos, existe un más que justificado interés en la obtención de marcadores de imagen (TAC, NMR, etc.) o bioquímicos (a partir de fluidos corporales, como la sangre o el líquido céfalo-raquídeo, LCR) que no dependan de interpretaciones fundamentalmente subjetivas.

Por su parte, las **pruebas de imagen** han adquirido un elevado valor diagnóstico para los pacientes con demencia. La resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral detecta cambios vasculares y permite excluir otras patologías cerebrales; se la considera como una de las pruebas de imagen de elección a la hora de realizar 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. La prueba de imagen más recientemente incorporada en clínica consiste en la obtención de imágenes mediante tomografía por emisión de positrones (PET) con ayuda de **¹⁸F-florbetaben** o

¹⁸F-florbetapir (solo el primero está comercializado en España), que permite determinar la densidad de placa neurítica de β -amiloide en el cerebro de pacientes adultos con deterioro cognitivo que están siendo evaluados por enfermedad de Alzheimer y otras causas de deterioro cognitivo, y facilitan el diagnóstico precoz y la instauración del tratamiento, con una posible mejora a corto plazo en los resultados clínicos (Rabinovici *et al.*, 2019).

La presencia de placas de β -amiloide no indica un diagnóstico definitivo de enfermedad de Alzheimer, ya que estas placas pueden estar presentes en pacientes con otros trastornos neurológicos, o incluso en personas de edad avanzada con cognición normal. Sin embargo, la ausencia de dichas placas sí puede descartar la posibilidad de padecer la enfermedad de Alzheimer, lo cual proporciona una notable utilidad en el diagnóstico diferencial.

Para la determinación de ovillos neurofibrilares de proteína tau en la región neocortical mediante PET se dispone de **¹⁸F-flortaucipir** (Figura 2), no comercializado en España ni autorizado en la UE (aunque en junio de 2024 el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA adoptó una opinión positiva respecto a su autorización), pero sí por la FDA. Para este radiofármaco, se ha estimado una elevada sensibilidad, de en torno al 95 %, pero una especificidad con un amplio rango de variabilidad, de entre el 50 % y el 90 % en la detección de la enfermedad de Alzheimer (Fleisher *et al.*, 2020), y no se recomienda su uso en el diagnóstico de taupatías distintas al alzhéimer (Tian *et al.*, 2022).

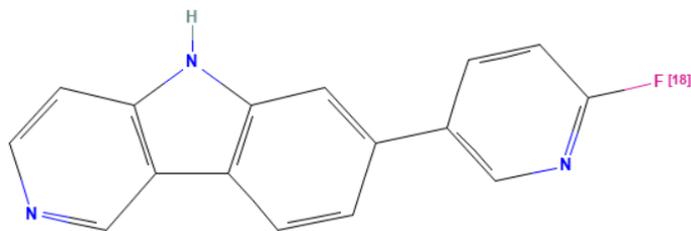


Figura 2. Estructura química de ¹⁸F-flortaucipir.

Recientemente, se ha descubierto la utilidad como marcador de esta enfermedad la concentración plasmática de la proteína p-tau217, permitiendo realizar el diagnóstico con un análisis de sangre e incluso antes de que

existan signos y síntomas. En un estudio con tres cohortes se ha examinado la capacidad de un inmunoensayo con p-tau217 para detectar la enfermedad de Alzheimer en un total de 786 participantes -64 % de mujeres y media de

edad de 63 años– y en el que se pudo comprobar una correlación entre los niveles de A β y de p-tau217, de manera en los pacientes con niveles anormales de A β se pudo evidenciar un incremento anual en la concentración plasmática de p-tau217 estadísticamente significativo en las tres cohortes, incluso en pacientes sin signos iniciales de deterioro cognitivo, estimándose una eficacia en la detección de hasta el 95 % y permitiendo reducir la realización de otras pruebas más invasivas en un 80 % (Ash-ton *et al.*, 2024).

Estos resultados podrían implicar en el medio plazo un cambio de paradigma en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, tanto por la capacidad para establecer una intervención temprana que permita frenar la progresión de la enfermedad durante un tiempo prolongado, como en términos de la conveniencia para el paciente y para el propio sistema sanitario, evitando la realización de pruebas costosas e invasivas.

TRATAMIENTO

Por el momento 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 un adecuado asesoramiento en aspectos médico-legales. Para ello, se utilizan de forma complementaria intervenciones farmacológicas y no farmacológicas.

En general, las guías clínicas para el tratamiento farmacológico de las demencias continúan estableciendo a los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina como fármacos de elección para mejorar los síntomas cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer, si bien la incorporación de los nuevos anticuerpos monoclonales dirigidos al β -amiloide podrían modificar en el futuro próximo estas recomendaciones (Tahami Monfared *et al.*, 2023).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

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 enfermedad de Alzheimer. 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 reversible pero duradera (entre 30 minutos y 6 horas) de la enzima acetilcolinesterasa. Los fármacos actualmente empleados son donepezilo, rivastigmina y galantamina (Figura 3) se unen a la 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 esta 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 una diana distinta a la 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.

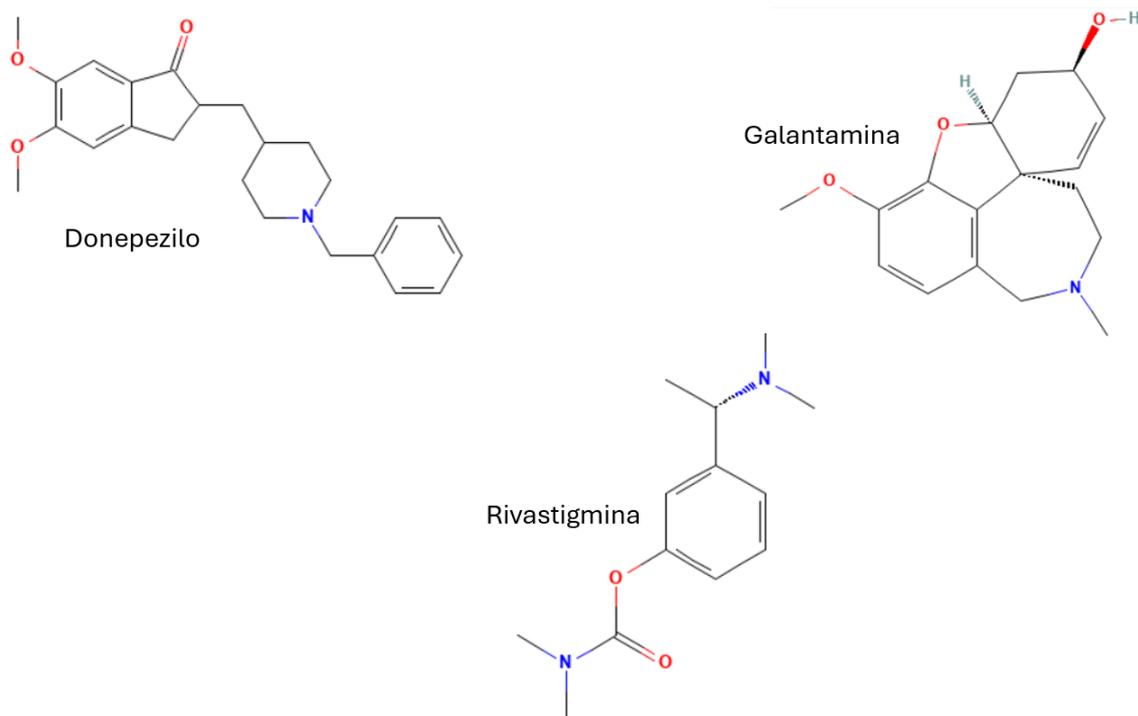


Figura 3. Estructura química de los inhibidores de la acetilcolinesterasa indicados en el tratamiento del alzhéimer.

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. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa han demostrado ser efectivos en el entecimiento del deterioro cognitivo, aunque por ahora solo se ha conseguido retrasar su progresión en un tiempo estimado de 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 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 la manera más objetiva posible, en función de los resultados del test de MMSE.

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 es fácil 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.

Las comparaciones –directas o indirectas– entre los distintos IACE no parecen sugerir grandes diferencias de eficacia entre ellos, por lo que generalmente se acepta que la elección de uno u otro fármaco se deberá fundamentar sobre las características individuales de cada paciente (Veroniki *et al*, 2022) y sus preferencias –por ejemplo, en términos de conveniencia–.

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 pacientes con historial de úlcera péptica). A nivel 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 (EPOC).

El **donepezilo** 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 moderada. 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. Aunque puede mejorar de forma ligera pero significativa en comparación con placebo la función cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo leve, en una revisión sistemática y metaanálisis de estudios aleatorizados y controlados no se ha podido concluir que donepezilo permita retrasar de forma significativa la progresión del Alzheimer (Zhang *et al.*, 2022); este nulo o ligero efecto sobre la progresión de la enfermedad es compartido por el resto de IACE.

Por su parte, la **rivastigmina** 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 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 su aplicación.

La **galantamina** tiene, además del efecto inhibidor 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.

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.

Solo cuando las concentraciones de ácido glutámico son elevadas, el magnesio es apartado de su sitio dentro del receptor NMDA del ácido glutámico, y este 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** (Figura 4) 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.

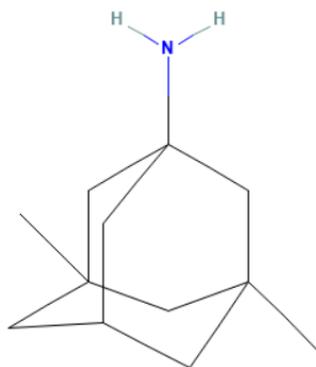


Figura 4. Estructura química de la memantina.

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. 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

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. 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.

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 fármacos específicamente indicados para la enfermedad de Alzheimer, a un amplio abanico de psicofármacos, tales como ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, estabilizadores del ánimo, etc.

Los agentes **antipsicóticos** se utilizan para controlar los síntomas psicóticos (delirios y creencias falsas, alucinaciones, pensamientos confusos, cambios bruscos afectivos, de percepción y de conducta, etc.), la agitación y la agresividad. Ha habido mucha controversia en el uso de antipsicóticos típicos (haloperidol, clorpromazina) o atípicos (risperidona, quetiapina, olanzapina, aripiprazol, etc.), debido a su relación con la mortalidad y eventos cerebrovasculares. El aumento de la mortalidad cardíaca y la muerte súbita parece relacionado con una forma de arritmia caracterizada por una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, que es dosis-dependiente. Estos son, entre otros, los motivos por lo que, en el ámbito del Sistema Público de Salud (SNS), se precisa en España receta con visado de la inspección para la prescripción y dispensación de los antipsicóticos atípicos en pacientes mayores de 75 años.

Los fármacos más utilizados para tratar la **depresión** son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS: fluoxetina, sertralina, etc.), aunque también se utilizan con cierta frecuencia otros antidepresivos, como la venlafaxina, la trazodona o la mirtazapina. Por el contrario, no se recomienda el uso de los antidepresivos tricíclicos (ADT) en las demencias, dado que podrían incrementar el déficit de actividad colinérgica (los ADT tienen potentes efectos anticolinérgicos), que podrían agravar los cuadros confusionales de estos pacientes. En cuanto al uso individualizado, la mirtazapina mejora el insomnio y la pérdida de apetito, mientras que la trazodona ha mostrado cierta utilidad en cuadros donde predominan 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). En el caso de 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).

Las **alteraciones del sueño**, que incluyen reducción del tiempo de sueño nocturno, fragmentación del sueño, deambulación nocturna y somnolencia diurna, son problemas clínicos frecuentes en la enfermedad de Alzheimer, lo que genera un considerable desgaste de los cuidadores y, en ocasiones, obliga a la institucionalización del paciente. El tratamiento farmacológico se utiliza con frecuencia para aliviar estos problemas, pero existe una importante incertidumbre acerca de la eficacia y los efectos adversos de los diversos fármacos hipnóticos en esta población vulnerable; por ello, es preferible tratar los trastornos del sueño con medidas no farmacológicas. 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.

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.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Alrededor de un tercio de los casos la enfermedad de Alzheimer en todo el mundo podría deberse a factores de riesgo potencialmente modificables. Por ello, su incidencia podría reducirse sustancialmente mediante un mejor acceso a la educación y el uso de métodos eficaces dirigidos a reducir, principalmente, la prevalencia de factores de riesgo vascular (por ejemplo, la inactividad física, el tabaquismo, la hipertensión durante la edad madura, la obesidad de la mediana edad y la diabetes).

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 quizá la más utilizada. Consiste 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 contrastada en lo relativo a cognición, afectividad y conducta. También lo está la **estimulación sensorial** que 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 el 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.), con eficacia en pacientes con demencia leve-moderada.

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.

Es preciso que los pacientes mantengan su autonomía en todo lo posible, utilizando las ayudas técnicas necesarias, con especial vigilancia a la hora de corregir en lo posible los 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 sienta ninguna necesidad, lo que ayudará a evitar 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 este sentido, un metaanálisis (Zhou *et al.*, 2022) realizado con 16 estudios controlados incluyendo a 945 pacientes, ha demostrado que las intervenciones de actividad física realmente influyen positivamente en la función cognitiva en pacientes con demencia, comprobando que este efecto beneficioso es independiente del diagnóstico clínico y de la frecuencia de la intervención, y fundamentalmente ligado a intervenciones que incluyeron ejercicios aeróbicos. El análisis primario mostró un efecto global positivo de las intervenciones de actividad física sobre la función cognitiva (diferencia media de puntuación de 0,41; IC_{95%} 0,24 a 0,58; $p < 0,01$).

En la **alimentación** es preciso que le resulten atractivos los alimentos y fáciles de deglutir, sobre todo si el paciente presenta inapetencia; en general, los pacientes con demencia tienden a preferir los sabores dulces. Es fundamental mantener una buena hidratación y, en ocasiones, se precisarán suplementos proteicos. En fases más avanzadas aparece una incapacidad para tragar –disfagia– para los líquidos, por lo que se deberán usar espesantes para los mismos a fin de evitar infecciones respiratorias al producirse aspiraciones pulmonares. La pérdida de peso se asocia con una progresión de la enfermedad de Alzheimer y si tal pérdida supera un 5 % anual, se considera que es un predictor de mortalidad.

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 una pulsera o collar identificativo personal. 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

La familia es la gran mayoría de los casos la responsable del cuidado de la persona con enfermedad de Alzheimer y la que sufre el efecto desintegrador de ésta. La Confederación Española de Alzheimer y otras demencias (CEAFA) estima que el 80 % de las personas con demencia viven con sus familias⁹. Esto genera un importante impacto también en la vida cotidiana de los cuidadores, provocando que el 12 % de estas personas abandone el trabajo y el 30 % reajuste sus horarios laborales con el objetivo de compaginar el trabajo con el cuidado al paciente.

⁹ En: <https://www.ceafa.es/es/que-comunicamos/notas-de-prensa-y-comunicados/el-80-de-las-personas-con-demencia-viven-con-sus-familias-segun-ceafa>.

El papel del cuidador es decisivo desde el punto de vista clínico, ya que aporta una información muy relevante para el diagnóstico de la enfermedad y su apoyo es fundamental para el éxito del plan terapéutico. Por este motivo, es muy conveniente 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.

Tan importantes como los cuidados que toma el cuidador sobre el paciente, son los que necesita el propio cuidador para evitar padecer síntomas emocionales y psicosomáticos (que pueden incluir dolor, pérdida de apetito, mareos, alopecia, etc.), así como el deterioro de su propia salud, de la higiene personal y de la autoestima, hasta llegar a lo que se conoce como el *síndrome de burnout* (síndrome del cuidador quemado), caracterizado por desmotivación, abulia, sensación de estar desbordado por la situación e incluso con síntomas de despersonalización.

NUEVOS FÁRMACOS Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

El conocimiento sobre el comportamiento patogénico de las placas de β -amiloide y la formación de placas y ovillos neurofibrilares ha abierto nuevas líneas de investigación en la búsqueda de fármacos que ralenticen la progresión del alzhéimer. Sin duda alguna, una de las vías que más expectativas levanta en el tratamiento de esta enfermedad es la **inmunoterapia anti-amiloidea**.

La inmunoterapia frente al β -amiloide es un enfoque prometedor para reducir la carga de este. Este enfoque se inició con el uso de péptidos sintéticos de β -amiloide de longitud completa (1-42) o un fragmento, con el fin de estimular las células B para generar anticuerpos específicos para el secuestro de amiloide del cerebro en el sistema periférico. El primer ensayo clínico de fase 2a de una vacuna activa se llevó a cabo en 2002; se trataba de la AN1792, que contenía la cadena completa de β -amiloide y un adyuvante (QS-21). Sin embargo, los resultados preliminares mostraron la aparición de síntomas de meningoencefalitis en varios pacientes, lo que llevó a la finalización de tales investigaciones.

En los últimos años, la investigación se ha enfocado de manera particular en el desarrollo de **anticuerpos monoclonales dirigidos al β -amiloide**. Si bien hasta el momento la mayor parte de los ensayos clínicos efectuados en este ámbito han concluido sin éxito –es decir, sin conseguir una autorización por parte de una Agencia reguladora de medicamentos en base a resultados de eficacia y seguridad–, recientemente se han producido importantes avances.

Cronológicamente, uno de los primeros y esperanzadores candidatos en el campo de los anticuerpos anti- β -amiloide fue **bapineuzumab**, pero los resultados de sus estudios clínicos fueron equívocos en términos de beneficio cognitivo y además mostraron la aparición de edema y microhemorragias cerebrales.

Por su parte, **solanezumab**, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la región media del péptido β -amiloide (16-24), demostró capacidad para neutralizar las especies solubles de β -amiloide. En este caso, los estudios

en fase 2 mostraron un buen perfil de seguridad y señales significativas de actividad farmacodinámica sobre varios biomarcadores plasmáticos y céfalo-raquídeos. Por su parte, los resultados de varios ensayos clínicos de fase 3 realizados con solanezumab en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve mostraron una disminución en el deterioro cognitivo y una desaceleración en la disminución funcional, pero sus resultados no fueron significativamente diferentes a placebo (Siemers *et al.*, 2016).

Otros anticuerpos en investigación incluyen **gantenerumab**, que ha mostrado una capacidad de unión persistente al β -amiloide cerebral y para reducir las placas de amiloides al activar la microglía, previniendo la formación de nuevas placas; **crenezumab**, que reproduce la región 12-23 del β -amiloide, aunque soportado sobre una estructura IgG₄ (en lugar de la IgG₁ empleada en otros anticuerpos monoclonales), con el fin evitar las reacciones inflamatorias.

Hasta agosto de 2024, los únicos tres anticuerpos anti-amiloideos que han sido autorizados en EE.UU. (aunque no en la Unión Europea) son **aducanumab**, **lecanemab**, y **donanemab**.

En junio de 2021, la agencia reguladora estadounidense (FDA) concedió una **autorización acelerada** para **aducanumab** (Aduhelm®) como tratamiento único para la enfermedad de Alzheimer. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG₁ diseñado específicamente para unirse a las formas agregadas –solubles e insolubles– de la proteína amiloide beta; así, representó el primer tratamiento dirigido a los mecanismos biológicos que subyacen a la aparición de las manifestaciones clínicas, reduciendo la cantidad de placas de amiloide.

La decisión de la FDA fue ampliamente discutida en la comunidad científica y no carente de controversia. Se basó en la evaluación de la eficacia y seguridad del fármaco en dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, doblemente ciegos y controlados por placebo, que demostraron el efecto de aducanumab en la

disminución del nivel de placas de beta amiloide en el cerebro.

Los dos estudios pivotaes de grupos paralelos, llamados EMERGE y ENGAGE, incluyeron pacientes (N= 1638 y 1647, respectivamente) que se encontraban en una etapa relativamente temprana de la enfermedad (demencia y deterioro cognitivo leves) con presencia confirmada de patología amiloide. También se realizó un estudio de fase 1b, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo denominado PRIME. En los tres estudios, aducanumab mostró un efecto dependiente de la dosis y del tiempo en la reducción de las placas beta amiloides frente a placebo, que fue de un 59 % ($p < 0,0001$) en el estudio ENGAGE, 71 % ($p < 0,0001$) en EMERGE y 61 % ($p < 0,0001$) en PRIME. En el estudio pivotal EMERGE, el tratamiento con aducanumab (10 mg/kg 1 vez al mes por vía intravenosa) supuso una reducción significativa en la puntuación de la escala de la demencia-suma de cajas (CDR-SB)¹⁰ a la semana 78 respecto al estado basal, como variable primaria de eficacia clínica (-0,39 puntos [-22 % vs. placebo], $p = 0,0120$). En cambio, no pudo observarse una diferencia estadísticamente significativa en esa variable en el estudio ENGAGE (FDA, 2021).

En cuanto al perfil de seguridad, aducanumab ha sido estudiado en más de 3000 pacientes que recibieron al menos una dosis. La reacción adversa más frecuente fue la detección radiográfica de eventos denominados “anormalidades de las imágenes relacionadas con el amiloide” o “ARIA” (41 % vs. 10 % de los pacientes con placebo). En los pacientes que presentaron ARIA, el síntoma más común fue dolor de cabeza; otros síntomas incluyeron: confusión, mareos, alteraciones visuales y náuseas. Un análisis integrado de los datos de seguridad (Salloway *et al.*, 2022) profundizó en la caracterización de esos eventos ARIA a través de resonancia magnética nuclear y permitió concluir que el edema fue el evento adverso más común (35 %), la mayoría de los cuales ocurrieron en las 8 primeras dosis del fármaco;

solo el 26 % de los casos mostraron síntomas. También se reportó una frecuencia notable de microhemorragias cerebrales (19 %) y de siderosis superficial¹¹ (15 %). Otros síntomas comunes asociados a esos ARIA fueron: cefalea (47 %), confusión (15 %), mareo (11 %) y náuseas (8 %).

A las incertidumbres asociadas a la eficacia de aducanumab se añade el hecho de que el coste del tratamiento es muy elevado (56 000 \$ anuales por paciente). El ICER (*Institute for Clinical and Economic Review*) es una organización independiente en EE.UU. que proporciona análisis de la eficacia y eficiencia de nuevas tecnologías sanitarias (algo similar al *National Institute for Health and Care Excellence* –NICE– británico). Este organismo realizó un análisis coste-efectividad de la utilización de aducanumab en pacientes de alzhéimer, en adición al tratamiento de soporte, respecto de dicho soporte únicamente. Para ello, se diseñó un modelo de decisión con varios estados (deterioro cognitivo leve, enfermedad media, moderada y grave, y muerte) que estimara los resultados en supervivencia general –en años de vida ganados, AVG– y ajustada a calidad –en años de vida ajustados a calidad, AVAC–, así como años de vida que permanecen en la comunidad sin necesidad de cuidados, y también los costes, en un horizonte del total de vida de la cohorte de pacientes.

Los resultados obtenidos desde la perspectiva del sistema de salud (Lin *et al.*, 2021) mostraron que el tratamiento con aducanumab aumentaba el coste total en 175 000 \$ a lo largo de toda la vida; asimismo, solo mejoraría en 0,154 AVAC (años de vida ajustados por calidad) el beneficio clínico producido. Este pequeño beneficio estimado se produciría casi a partes iguales en mejorar la calidad de vida y en incrementar la supervivencia. A partir de estos datos, la ratio coste-efectividad incremental (RCEI) se estimó en 1 140 000 \$/AVAC desde la perspectiva del sistema de salud y de 1 090 000 \$/AVAC desde la perspectiva de la sociedad. Un análisis posterior de umbrales

¹⁰ La escala de Puntuación Clínica de la Demencia-Suma de Cajas (CDR-SB, por sus siglas en inglés) es una medida compuesta por componentes cognitivos y funcionales, que valora actividades en el hogar, resolución de problemas y participación comunitaria, habilidades muy valoradas por los pacientes.

¹¹ La siderosis superficial es una enfermedad secundaria a la hemorragia cerebral en la que se produce una acumulación de hierro en forma de hemosiderina el tejido neuronal y que se manifiesta fundamentalmente con ataxia y pérdida de la audición.

determinó que el precio anual de aducanumab debería reducirse hasta los 270 \$ para que se considerara al tratamiento como eficiente.

En enero de 2024, el laboratorio titular de la autorización de Aduhelm® decidió discontinuar la comercialización del medicamento alegando razones financieras, en parte debido a la disponibilidad de nuevas opciones de tratamiento.

Entre estas nuevas opciones se sitúa **lecanemab** (Leqembi®), que recibió una *autorización acelerada* para el medicamento por parte de la FDA en enero de 2023 (que en julio de ese año pasó a autorización completa) y ha sido desarrollado por el mismo laboratorio que aducanumab (Biogen). También ha recibido una opinión positiva por parte de la Agencia reguladora británica (MHRA), pero se ha descartado por ahora su financiación por el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido al considerar que aporta un beneficio demasiado pequeño para justificar su coste; por su parte, en la Unión Europea la EMA ha emitido una opinión negativa respecto a su autorización.

En el estudio pivotal, de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, doble ciego, de grupos paralelos (1:1), con 1795 participantes de EA con deterioro cognitivo leve y confirmación de presencia de placas de Aβ cerebrales, los pacientes recibieron una dosis de 10 mg/kg bise-manal de lecanemab o bien placebo (van Dyck *et al.*, 2023). El estudio cumplió el objetivo principal de reducir el deterioro cognitivo y funcional medido a través de la escala CDR-SB¹² a los 18 meses al observarse una reducción de tal deterioro en un 27 % respecto a placebo, lo que representa una diferencia de puntuación en la escala de -0,45 puntos ($p=0,00005$) en la población *por intención de tratar*.

El tratamiento se asoció con la aparición de diversos eventos adversos con mayor frecuencia que en el brazo de placebo, como los ARIA o anomalías de imagen de tipo edema/derrame

relacionadas con amiloide (12,5 % vs. 1,7 %); también se notificaron anomalías de imagen de tipo microhemorragia o macrohemorragia cerebral o siderosis superficial (17,0 % vs. 8,7 %).

El último de los anticuerpos monoclonales anti-amiloideos en ser autorizado por la FDA ha sido **donanemab** (Kisunia®), aprobado en julio de 2024.

La autorización se ha fundamentado en los resultados de un estudio de fase 3, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos en el que se autorizó en proporción 1:1 a 1736 pacientes con enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve a recibir el tratamiento o placebo (Sims *et al.*, 2023). En la semana 76, el tratamiento con donanemab se asoció con un cambio medio en la escala iADRS¹³ (objetivo principal) de -10,2 puntos vs. -13,1 puntos con placebo, con una diferencia absoluta de 2,92 puntos ($p<0,001$). Como en el caso de aducanumab y lecanemab, los eventos adversos más característicos fueron los relacionados con ARIA (24,0 % vs. 2,1 % con placebo). También fueron más frecuentes con donanemab las reacciones relacionadas con la administración (8,7 % vs. 0,5 %). Por tanto, la administración de donanemab se asoció con un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad.

Adicionalmente, otras líneas de investigación se han centrado en la posibilidad de bloquear la **enzima indol-2,3-dioxigenasa 1 (IDO1)**, asociada al metabolismo glial y, específicamente, a la disponibilidad de glucosa en el cerebro (el órgano más dependiente de glucosa en el cuerpo humano), con la intención de retrasar o incluso prevenir en estadios iniciales asintomáticos la enfermedad de Alzheimer (Johnson *et al.*, 2024). No obstante, esta vía terapéutica, que hasta ahora se encontraba más focalizada a la terapéutica oncológica, todavía se encuentra en fases muy iniciales de investigación en el caso del alzhéimer.

¹² La escala CDR-SB (Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes) permite determinar la gravedad de los síntomas de demencia a partir de los datos obtenidos de las personas que conviven con el enfermo de alzhéimer.

¹³ La escala iADRS (Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale) es una herramienta encaminada a evaluar los aspectos cognitivos y

funcionales de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Puntuaciones más bajas en la escala (que abarca un rango de 0-144 puntos) se asocian con mayor gravedad del deterioro cognitivo y funcional.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

La enfermedad de Alzheimer presenta una importante y creciente relevancia desde el punto de vista de la salud pública, 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, así como en la atención que los cuidadores de estos pacientes precisan. Además del desgaste físico que impone la atención más inmediata, junto con el tiempo dedicado a esta, 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.

En este sentido, es preciso resaltar la proximidad y accesibilidad del farmacéutico para el ciudadano, que facilita el ejercicio asistencial activo en los cometidos mencionados, a través de los procedimientos de Atención Farmacéutica, y resulta especialmente adecuado para colaborar en la instrucción de los cuidadores de los pacientes. 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.

La demencia implica la **merma progresiva de las funciones cognitivas**. 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* (*amnesia retrógrada*) 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

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 acerca de estas últimas posibilidades, sin olvidar que este tipo de consultas personales suele hacerlas alguien próximo al paciente, pero no el mismo paciente.

La *Alzheimer's Association* de Estados Unidos ha establecido "**10 signos de alarma**" que ayudan a conocer la enfermedad y a identificar a los posibles pacientes¹⁴.

- *Cambios de memoria que dificultan la vida cotidiana*: olvidar fechas, información recién aprendida, eventos importantes; pedir la misma información repetidamente...
- *Dificultad para planificar y resolver problemas*: los pacientes precisan de más tiempo para realizar actividades habituales, ya sea en el hogar, en el trabajo o en su tiempo libre, dificultad para llegar a un lugar conocido, administrar un presupuesto, las reglas de algo...
- *El paciente precisa de ayuda para las tareas habituales*: dirigirse a una dirección conocida, recordar las reglas de un juego, utilizar un electrodoméstico, etc.
- *Desorientación*: ya sea temporal o espacial, también se olvidan de fechas, estaciones, de dónde están y de cómo han llegado.
- *Dificultad para comprender*: imágenes, leer, juzgar distancias y determinar colores o contrastes, posibilidad de no reconocer su propio reflejo en el espejo.
- *Problemas con el lenguaje oral o escrito*: surgen problemas en seguir o participar en una conversación, olvido de palabras o

¹⁴ Disponible en: <https://www.alz.org/alzheimer-demencia/las-10-senales>.

llamar a las cosas por un nombre incorrecto.

- *Colocación de objetos fuera de lugar:* pérdida de objetos, a veces es posible que acusen a los demás de robarles.
- *Disminución o falta del buen juicio:* conductas anómalas, como vestirse con ropa inapropiada y poner menos atención al aseo personal.
- *Pérdida de iniciativa:* el paciente se encuentra muy pasivo y necesita estímulos para tomar parte en el trabajo o en las actividades sociales.
- *Cambios en el humor:* en la personalidad, aparece el temor, la irritabilidad...

En cualquier caso, ante la sospecha por parte del farmacéutico se debe recomendar la visita al médico para que este proceda, en su caso, a un diagnóstico detallado. Tal diagnóstico 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 (RMN, PET, etc.) para proceder a un diagnóstico diferencial adecuado, determinante para establecer el tratamiento más eficaz y seguro.

La demencia parece estar **infradiagnosticada** en España, sobre todo en sus fases iniciales, posiblemente por una insuficiente concienciación familiar y la falta de disponibilidad generalizada de pruebas diagnósticas auténticamente eficaces para los profesionales sanitarios. Pero, del mismo modo que existe una evidente de infradiagnóstico, no menos importante es el riesgo de **sobrediagnóstico**.

Desde la farmacia comunitaria es especialmente importante ofrecer al cuidador un **sistema personalizado de dispensación** (SPD), empleando para ello dispositivos específicos 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 y cuyo

uso no esté justificado, así como advertir la posibilidad de **interacciones farmacológicas**. En este sentido, es importante evitar el consumo de cualquier 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 que la deficiencia cognitiva asociada a la enfermedad de Alzheimer está relacionada con un déficit de las vías colinérgicas cerebrales, 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 otros fármacos susceptibles de ser utilizados por estos pacientes tienen asimismo una clara actividad anticolinérgica. Es el caso de algunos anti-parkinsonianos (trihexifenidilo, biperideno, etc.), algunos antihistamínicos utilizados para prevenir el mareo de los viajes (dimenhidriato, 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 en el tratamiento del alzhéimer son de **diagnóstico hospitalario** (DH), por lo que deben ser prescritos en España por un médico especialista (geriatra, neurólogo o psiquiatra), precisando visado de inspección médica renovable para su dispensación en farmacia, en el ámbito de las prestaciones del SNS.

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 alzhéimer grave, alucinaciones. En cualquier caso, hay que tener precaución y mantener una estrecha observación de los pacientes con trastornos de conducción cardíacos, insuficiencia renal grave, crisis comiciales, problemas gástricos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trastornos urinarios y administración de anestesia.

En cuanto a los **nuevos anticuerpos monoclonales** –aducanumab, lecanemab y donanemab– todavía no disponibles en España ni autorizados para su comercialización en la Unión

Europea, el efecto adverso más característico asociado a su administración son las anomalías de las imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA), cuyo síntoma más habitual es el dolor de cabeza. Otros síntomas incluyen confusión, mareos, alteraciones visuales y náuseas. Las ARIA son generalmente asintomáticas, pero pueden llegar a ser graves e incluso comprometer la vida en casos poco frecuentes.

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 cardíaco, en especial bradicardia.

Los **antidepresivos** más empleados en pacientes con alzhéimer 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) y neurológicos (cefalea e insomnio, principalmente).

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

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Ficha técnica de Amyzid® (¹⁸F-florbetapir). 2013. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112805004/FT_112805004.html.
- **Albajara Sáenz A, Villemonteix T, Massat I.** Structural and functional neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2019; 61(4): 399-405. DOI: 10.1111/dmcn.14050.
- **Araya-Quintanilla F, Gutiérrez-Espinoza H, Sánchez-Montoya U, Muñoz-Yañez MJ, Baeza-Vergara A, Petersen-Yanjarí M *et al.*** Effectiveness of omega-3 fatty acid supplementation in patients with Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurología (Engl Ed).* 2020; 35(2): 105-14. DOI: 10.1016/j.nrl.2017.07.009.
- **Ashton NJ, Brum WS, Di Molfetta G, Benedet AL, Arslan B, Jonaitis E *et al.*** Diagnostic Accuracy of a Plasma Phosphorylated Tau 217 Immunoassay for Alzheimer Disease Pathology. *JAMA Neurol.* 2024; e235319. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.5319.
- **Food and Drugs Administration (FDA).** Ficha técnica de Aduhelm™ (aducanumab). Prescribing Information. 2021. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761178s000lbl.pdf.
- **Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD Sr, Lu M, Arora AK, Trucchio SP *et al.*** Positron Emission Tomography Imaging With [¹⁸F]flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes. *JAMA Neurol.* 2020; 77(7): 829-39. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.0528. Errata en: *JAMA Neurol.* 2023; 80(8): 873. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.1911.
- **Johnson LA, Macauley SL.** Alzheimer's and metabolism wed with IDO1. *Science.* 2024; 385(6711): 826-7. DOI: 10.1126/science.adr5836.
- **Lanfranco MF, Sepulveda J, Kopetsky G, Rebeck GW.** Expression and secretion of apoE isoforms in astrocytes and microglia during inflammation. *Glia.* 2021; 69(6): 1478-93. DOI: 10.1002/glia.23974.
- **Lang L, Clifford A, Wei L, Zhang D, Leung D, Augustine G *et al.*** Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: a systematic literature review and a meta-analysis. *BMJ Open.* 2017; 7(2): e011146. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011146.
- **Ledo JH, Liebmann T, Zhang R, Chang JC, Azevedo EP, Wong E *et al.*** Presenilin 1 phosphorylation regulates amyloid- β degradation by microglia. *Mol Psychiatry.* 2021; 26(10): 5620-35. DOI: 10.1038/s41380-020-0856-8.
- **Lin GA, Whittington MD, Synnott PG, McKenna A, Campbell J, Pearson SD, Rind DM.** Aducanumab for Alzheimer's Disease: Effectiveness and Value; Draft Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review. 2021. Disponible en: <https://icer.org/assessment/alzheimers-disease-2021/>.
- **Kunkle BW, Vardarajan BN, Naj AC, Whitehead PL, Rolati S, Slifer S *et al.*** Early-Onset Alzheimer Disease and Candidate Risk Genes Involved in Endolysosomal Transport. *JAMA Neurol.* 2017; 74(9): 1113-22. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.1518.
- **Maisam M, Khan MT, Lodhi MS, Mou K, Liu Z, Wei D.** Alzheimer's Disease; Mechanism, Mutations, and Applications of Nanomedicine. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2023; 28(10): 258. DOI: 10.31083/j.fbl2810258.
- **Ministerio de Sanidad (MS).** Abordaje del Alzheimer y otras demencias. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. Centro de Publicaciones del Ministerio de Sanidad. 2022. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/Abordaje del Alzheimer y otras demencias Accesible.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/enfermedadesNeurodegenerativas/docs/Abordaje%20del%20Alzheimer%20y%20otras%20demencias%20Accesible.pdf).
- **Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS).** Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023). Centro de Publicaciones del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2019. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan Integral Alzheimer Octubre 2019.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan%20Integral%20Alzheimer%20Octubre%202019.pdf).
- **Nehls M.** Unified theory of Alzheimer's disease (UTAD): implications for prevention and curative therapy. *J Mol Psychiatry.* 2016; 4: 3. DOI: 10.1186/s40303-016-0018-8.
- **Rabinovici GD, Gatsonis C, Appgar C, Chaudhary K, Gareen I, Hanna L *et al.*** Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. *JAMA.* 2019; 321(13): 1286-94. DOI: 10.1001/jama.2019.2000.
- **Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D *et al.*** Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2022; 79(1): 13-21. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.4161.
- **Siemers ER, Sundell KL, Carlson C, Case M, Sethuraman G, Liu-Seifert H *et al.*** Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement.* 2016; 12(2): 110-20. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.06.1893.
- **Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayio P, Sparks J *et al.*** Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023; 330(6): 512-27. DOI: 10.1001/jama.2023.13239.
- **Tahami Monfared AA, Phan NTN, Pearson I, Mauskopf J, Cho M, Zhang Q *et al.*** A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Alzheimer's Disease and Strategies for Future Advancements. *Neurol Ther.* 2023; 12(4): 1257-84. DOI: 10.1007/s40120-023-00504-6.
- **Tian M, Civelek AC, Carrio I, Watanabe Y, Kang KW, Murakami K *et al.*** International consensus on the use of tau PET imaging agent ¹⁸F-flortaucipir in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022; 49(3): 895-904. DOI: 10.1007/s00259-021-05673-w.
- **Tian Y, Jing G, Zhang M.** Insulin-degrading enzyme: Roles and pathways in ameliorating cognitive impairment associated with Alzheimer's disease and diabetes. *Ageing Res Rev.* 2023; 90: 101999. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101999.
- **van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M *et al.*** Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023; 388(1): 9-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948.
- **Veroniki AA, Ashoor HM, Rios P, Seitidis G, Stewart L, Clarke M *et al.*** Comparative safety and efficacy of cognitive enhancers for Alzheimer's dementia: a systematic review with individual patient data network meta-analysis. *BMJ Open.* 2022; 12(4): e053012. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053012.
- **Zhang X, Lian S, Zhang Y, Zhao Q.** Efficacy and safety of donepezil for mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022; 213: 107134. DOI: 10.1016/j.clineuro.2022.107134.
- **Zhou S, Chen S, Liu X, Zhang Y, Zhao M, Li W.** Physical Activity Improves Cognition and Activities of Daily Living in Adults with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(3): 1216. DOI: 10.3390/ijerph19031216.