



Universidad de Valladolid



**Facultad
de Fisioterapia
de Soria**

FACULTAD DE FISIOTERAPIA

Grado en Fisioterapia

TRABAJO FIN DE GRADO

Tratamiento farmacológico específico en la
Enfermedad de Alzheimer.

Presentado por Roberto Simón Marrodán

Tutora: María Jesús del Río Mayor

Soria, a 6 de Julio de 2016

ÍNDICE

1. RESUMEN:.....	4
2. INTRODUCCIÓN:	5
2.1 Concepto de la Enfermedad de Alzheimer:	5
2.2 Epidemiología:	5
2.3 Patogenia:	7
2.4 Factores de riesgo:.....	8
2.5 Manifestaciones clínicas:.....	11
2.6 Diagnóstico:	13
2.7 Tratamiento farmacológico específico:.....	15
2.7.1 Inhibidores de la Colinesterasa:.....	15
2.7.2 Memantina:.....	20
2.7.3 Fármacos para los síntomas psicológicos y conductuales de demencia:.....	22
2.7.4 Nuevas terapias farmacológicas:.....	24
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS:.....	26
4. MATERIAL Y MÉTODOS:.....	27
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:.....	29
6. CONCLUSIONES:	33
7. BIBLIOGRAFÍA:.....	35
8. ANEXOS:.....	39
I Resonancia Magnética:.....	39
II SPECT:.....	40
III FDG-PET:.....	40
IV PET con trazadores de amiloide:.....	42
V Parches Transdérmicos:.....	43
VI MMSE:.....	44

ABREVIATURAS

AVD	Actividades de la vida diaria
EA	Enfermedad de Alzheimer
FDG- PET	Tomografía por emisión de positrones con fluordesoxiglucosa
HTA	Hipertensión Arterial
ICE	Inhibidores de la Colinesterasa
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MMSE	Mini Mental State Examination
NMDA	N-metil-D-Aspartato
PPA	Proteína precursora de amiloide
SPCD	Síntomas psicológicos y conductuales de demencia
SPECT	Tomografía por emisiones de positrones simple
TF	Terapia Farmacológica
TNF	Terapia No Farmacológica

1. RESUMEN

La Enfermedad de Alzheimer es un proceso neurodegenerativo que conlleva un deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones superiores. Es el tipo de demencia más común. En el 95% de los casos afecta a personas mayores de 65 años.

Se ha realizado una revisión bibliográfica narrativa utilizando bases de datos, buscadores y páginas web, con el objetivo de conocer cuál es el tratamiento farmacológico específico en la Enfermedad de Alzheimer. Las palabras clave utilizadas han sido: Enfermedad de Alzheimer, Diagnóstico, Tratamiento farmacológico, Tratamiento no farmacológico, Inhibidores de la Colinesterasa, Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina y Memantina.

Es recomendable establecer hábitos de vida saludables como: la dieta mediterránea y diferentes programas que mejoren física, mental y socialmente al paciente. Además, también es necesario realizar un diagnóstico precoz preciso con el fin de detectar lo antes posible la enfermedad y de esta forma poder aplicar un correcto tratamiento farmacológico de manera temprana.

La terapia farmacológica es una herramienta fundamental para enlentecer, en la medida de lo posible, el curso clínico de la Enfermedad de Alzheimer. Los fármacos específicos utilizados son: los Inhibidores de la Colinesterasa (Donepezilo, Galantamina y Rivastigmina), que se utilizan para tratar el Alzheimer en su etapa leve a moderada y la Memantina, utilizada en la etapa moderada y severa de la enfermedad.

Los últimos fármacos específicos incorporados al mercado indicados en el tratamiento precoz de la Enfermedad de Alzheimer son: Gantenerumab, Crenezumab y Resveratrol.

La utilización de los fármacos específicos, junto con otras terapias no farmacológicas, tienen como objetivo mejorar el nivel cognitivo, funcional y conductual de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer y por lo tanto su calidad de vida.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Concepto de la enfermedad del Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer (EA) “es un proceso neurodegenerativo del cerebro que afecta mayoritariamente a personas mayores de 65 años de edad”¹, provocada por la formación de placas amiloides extracelulares, que contienen péptidos β -amiloides y ovillos neurofibrilares intracelulares, compuestos por proteína Tau hiperfosforilada².

Se caracteriza principalmente por un deterioro progresivo de la memoria declarativa además de afectarse otras funciones superiores del cerebro. Esta enfermedad tiene un comienzo insidioso y su desarrollo es lento y progresivo¹. Su etiología es desconocida, aunque se han desarrollado varios factores de riesgo que pueden favorecer su aparición y su patogenia es relativamente conocida. Es el tipo de demencia más frecuente y constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en la población, por ello requiere una importante investigación¹.

Esta patología está directamente relacionada con la edad, pero no todas las personas la desarrollarán, ya que muchos pacientes sufrirán un deterioro cognitivo leve¹.

El primer signo y síntoma característico de la EA, es la pérdida de memoria. Estos pacientes tienen dificultades para recordar hechos que sucedieron recientemente así como el nombre de sus amigos y familiares. A medida que avanza la enfermedad, se agravan los problemas y el paciente precisa mayor apoyo asistencial¹.

2.2. Epidemiología

En la actualidad el número de personas con demencia es muy elevado. Según la Organización Mundial de la Salud, la demencia provoca un 11,2% de discapacidad en personas mayores de 60 años. Esta enfermedad se ha convertido en un grave problema tanto a nivel social como económico, por lo

que es necesario llevar a cabo investigaciones con el objetivo de disminuir su prevalencia³.

Ballard C et al³, afirma que en 2001 existían un total de 24,3 millones de personas con demencia en el mundo y pronostican que el número de casos aumentará a 42 millones en 2020 y 81 millones en 2040. Las zonas más afectadas por la enfermedad son: China, Pacífico Occidental, Europa Occidental y los Estados Unidos de América (Tabla 1).

Tabla 1. Epidemiología de la EA según un estudio Delphi³.

	WHO region	Dementia prevalence in people over 60 years old (%)	Number of people over 60 years old who have dementia (millions)		
			2000	2020	2040
Western Europe	EURO A	5.4	4.9	6.9	9.9
Eastern Europe low adult mortality	EURO B	3.8	1.0	1.6	2.8
Eastern Europe high adult mortality	EURO C	3.9	1.8	2.3	3.2
North America	AMRO A	6.4	3.4	5.1	9.2
Latin America	AMRO B/D	4.6	1.8	4.1	9.1
North Africa and middle eastern crescent	EMRO B/D	3.6	1.0	1.9	4.7
Developed western Pacific	WPRO A	4.3	1.5	2.9	4.3
China and the developing western Pacific	WPRO B/D	4.0	6.0	11.7	26.1
Indonesia, Thailand, and Sri Lanka	SEARO B	2.7	0.6	1.3	2.7
India and south Asia	SEARO D	1.9	1.8	3.6	7.5
Africa	AFRO D/E	1.6	0.5	0.9	1.6
Total		3.9	24.3	42.3	81.1

Más de un 90% de pacientes desarrollan la EA cuando superan los 65 años de edad, esto se le denomina EA tardía. Mientras que la EA temprana, comienza hacia los 50 años y engloba solamente un 1-5% de los casos⁴.

La probabilidad de padecer EA aumenta progresivamente con la edad y es más común entre los 70 y 80 años de edad⁴.

Dentro de las demencias, la EA es el cuadro más común y se duplica cada cinco años a partir de los 65 años de edad. La incidencia en las mujeres es superior a la de los hombres^{5,6}.

2.3. Patogenia de la EA

El proceso degenerativo de la EA, por el cual se produce una disfunción y muerte neural, es debido a la formación de placas amiloides extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares en diferentes regiones cerebrales. A lo largo de los años se han realizado muchas investigaciones para conocer el verdadero desencadenante de la enfermedad y hasta ahora, la hipótesis de la cascada amiloide es la más aceptada (figura 1). Esta atrofia neuronal y cerebral se produce por el acúmulo de péptidos β -amiloides¹⁻³.

La acumulación de péptidos β -amiloides en la EA, se inicia por una alteración del metabolismo de la proteína precursora de amiloide (PPA). Además los ovillos neurofibrilares mencionados anteriormente, se originan por la hiperfosforilación de la proteína Tau, que es una proteína soluble con compuestos insolubles que altera la funcionalidad de la neurona¹⁻³.

En la (Figura 1) se muestra como los péptidos $A\beta$ se almacenan en las células neuronales y extracelulares, donde se acumulan en forma de placas, desencadenando una cascada neurodegenerativa característica de la enfermedad. Estos depósitos son tóxicos y van a provocar disfunción sináptica, simplificación dendrítica y muerte celular.

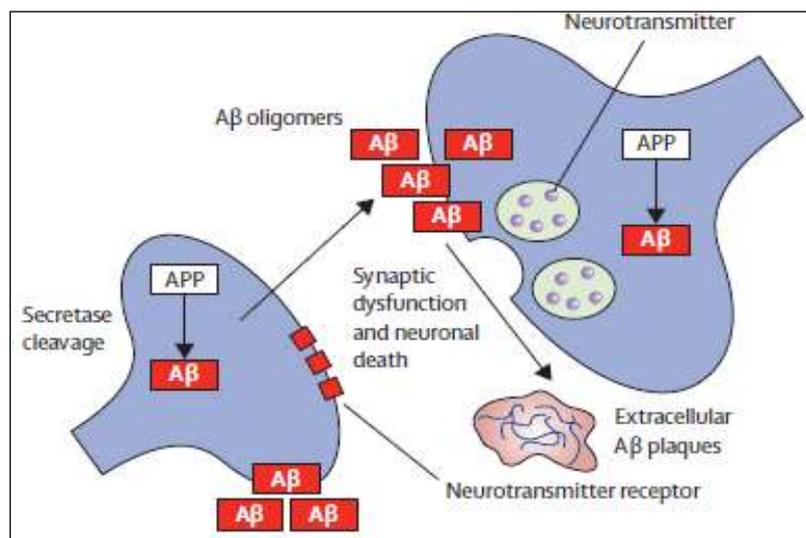


Figura 1. Hipótesis de la cascada amiloide³.

La hipótesis inicial con la que se empezó a investigar el desarrollo de la EA, se basó en un déficit de la enzima encargada de la formación de acetilcolina, que es la colina transferasa, que provoca un déficit de acetilcolina e imposibilita el buen funcionamiento neuronal. Por ello los primeros fármacos empleados para luchar contra esta enfermedad fueron los llamados Inhibidores de la Colinesterasa¹ (ICE), cuya función es aumentar los niveles de acetilcolina en el espacio sináptico al inhibir su degradación^{1,2}.

Son muchas las incógnitas relativas a la EA, por lo que también se han barajado otras posibilidades respecto a su génesis, como son procesos inflamatorios o alteraciones vasculares en distintas regiones del cerebro producidas por depósitos de péptidos β -amiloides que son los desencadenantes del cuadro clínico de la enfermedad¹.

Por lo tanto, la EA se podría considerar la consecuencia de una serie de combinaciones de diferentes mecanismos patológicos relacionados unos con otros, que provocan los diferentes signos y síntomas de la enfermedad¹.

2.4. Factores de riesgo de la Enfermedad de Alzheimer

La etiología de esta enfermedad es desconocida, pero se han identificado varios factores de riesgo que pueden aumentar la probabilidad de desarrollarla. Podemos clasificarlos en factores de riesgos no modificables y modificables.

Como factores de riesgo no modificables podemos señalar: la edad, genética, historia familiar y sexo.

- Edad: es el factor de riesgo principal. A medida que pasan los años es más probable desarrollar EA y su incidencia se duplica cada 5 años una vez alcanzados los 65 años de edad^{1,5,6}.
- Genética: hay dos tipos y se clasifican en determinantes y predisponentes.
 1. Determinantes: son mutaciones muy extrañas que si aparecen aseguran la existencia de Alzheimer⁶. Estas 3 mutaciones, actúan a

nivel de 3 genes: en el gen de la PPA, en el gen de la presenilina 1 (PSEN 1) y en el gen de la presenilina 2 (PSEN 2), localizados en los cromosomas 21, 14 y 1 respectivamente^{1,6}. Las mutaciones de estas tres están relacionadas con la producción de β -amiloide^{1,6,7}.

2. Predisponentes: si aparecen aumentan la probabilidad de EA. El Gen ApoE tiene tres alelos ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$) y la presencia de este aumenta el riesgo de sufrir EA^{1,8}. El ApoE $\epsilon 4$ es el factor primario de riesgo genético en la EA^{7,9}. Cuando una persona tiene un único alelo $\epsilon 4$ la probabilidad de Alzheimer se multiplica por dos, pero si tiene dos alelos $\epsilon 4$, el riesgo de tener Alzheimer en comparación con los alelos $\epsilon 3$ se multiplica por siete^{1,3,8-10}. Por el contrario, el alelo $\epsilon 2$ se asocia con menor probabilidad de sufrir EA⁸.

- Historia familiar: el 40% de los pacientes con EA presentan incidencia familiar. Se observa que las personas con antecedentes familiares de EA tienen una probabilidad de dos a siete veces mayor de sufrir esta demencia y además su inicio es en edades más tempranas (antes de los 70 años)⁶.
- Sexo: afecta más a las mujeres que a los hombres en una proporción 2:1. Esto puede deberse posiblemente a que las mujeres tienen mayor esperanza de vida que los hombres. Por el contrario, las mujeres premenopáusicas cuentan con la capacidad protectora de los estrógenos que actúan sobre las enzimas colinérgicas y el factor de crecimiento nervioso, además de impedir la muerte celular provocada por el péptido β -amiloide⁶.

Por otro lado, los factores de riesgo modificables son: obesidad, hipertensión arterial, tabaquismo, alcohol, colesterol, diabetes y dislipemia.

- Obesidad: es un factor de riesgo vascular que hay que controlar^{3,7}. En nuestro país, se calcula que la obesidad afecta al 13,2% de hombres y al 17,1% de mujeres y puede duplicarse en personas mayores de 65 años de edad⁵.

- Hipertensión Arterial (HTA): en las edades medias de la vida tener la tensión arterial elevada aumenta el riesgo de sufrir EA^{1,4,5,8}.
- Tabaquismo: las personas que fuman habitualmente tienen un 79% de probabilidad de desarrollar Alzheimer frente a las que nunca han fumado⁸. Fumar está directamente relacionado con la EA, con un riesgo relativo de 1,7⁵. Barranco-Quintana et al⁶, menciona que la relación tabaco-EA no aporta resultados claros y se necesitan realizar más estudios.
- Alcohol: la ingesta de vino tinto provoca un efecto protector si se consume de forma baja o moderada^{5,6}. El resveratrol, que es una sustancia contenida en el vino, parece tener efecto quimioprotector⁶. No se han conseguido resultados claros entre el consumo de alcohol y el desarrollo de la EA⁶.
- Colesterol: Según Shepardson et al¹¹, una persona es más propensa a desarrollar Alzheimer si presenta elevadas concentraciones de colesterol. Se ha demostrado que este lípido participa en la formación de péptidos β -amiloides, almacenándose posteriormente en el cerebro.
- Diabetes Mellitus: la diabetes aumenta el riesgo de Alzheimer en edades medias de la vida¹. Según Atucha et al⁵, la diabetes tipo 2 aumenta la probabilidad de padecer Alzheimer en un 39%. Esta diabetes tipo 2 influye negativamente sobre el aprendizaje, la memoria y el procesamiento mental⁸. La hiperglucemia, los cambios a nivel vascular y la hiperinsulinemia están relacionadas con una mayor incidencia de Alzheimer⁵.
- Dislipemia: en edades medias de la vida, la dislipemia aumenta el riesgo de sufrir EA^{1,4}.

Otro factor muy importante que hay que destacar es el nivel educativo o reserva cognitiva. Viene determinado por la educación recibida, los conocimientos adquiridos y la integración social del propio individuo, que proporcionan una mayor capacidad de almacenamiento cognitivo y plasticidad cerebral y que se traduce en menor riesgo de sufrir EA. Sin embargo, el tener mayor reserva cognitiva no excluye al individuo de desarrollar la enfermedad, ya que una vez que la clínica comienza su evolución suele ser más rápida^{1,12}.

Los individuos que han crecido en niveles sociales y económicos humildes están relacionados, en mayor medida, con la posibilidad de desarrollar Alzheimer¹.

Las personas con Alzheimer que presentan niveles de reserva cognitiva altos han obtenido mejores resultados en pruebas cognitivas que los que tienen menor nivel cognitivo y por ello experimentan un proceso neurodegenerativo menos intenso¹².

Factores como la edad, antecedentes familiares y sexo no pueden modificarse. Por lo tanto es fundamental incidir sobre los factores de riesgo modificables con el objetivo de evitar que actúen en nuestro organismo y enlentecer, en la medida de lo posible, el curso clínico de la enfermedad^{1,7,12}.

Para evitar que estos factores no repercutan negativamente en los pacientes es necesario llevar a cabo medidas preventivas y estilos de vida saludables. El ejercicio físico aeróbico^{4,13}, actividades mentales¹⁴ y la dieta mediterránea^{3,4,13} rica en fruta, verdura, pescado y ácidos grasos poliinsaturados disminuyen el riesgo de padecer la enfermedad. También la participación en actividades de ocio como la lectura, caminar, escuchar la radio, hacer ganchillo o visitar familiares produce beneficios a nivel cognitivo y funcional¹⁴. Por el contrario, el sedentarismo y los traumatismos craneoencefálicos son factores de riesgo que hay que evitar^{1,6}.

2.5. Manifestaciones clínicas de la EA

Como ya se ha mencionado la EA es de etiología desconocida y de patogenia autoinmune. Es fundamental establecer un buen diagnóstico clínico precoz con el fin de detectar lo antes posible cualquier señal que nos haga pensar que estamos ante un caso de Alzheimer. Los daños en el cerebro comienzan entre 10 y 20 años antes de que los pacientes empiecen a manifestar los signos y síntomas de la enfermedad^{10,15}.

Las manifestaciones clínicas características de la EA son: deterioro cognitivo, funcional y conductual. Todas ellas se ponen de manifiesto en el desarrollo de la enfermedad y están íntimamente relacionadas.

- Déficit Cognitivo: la manifestación característica de la EA es la pérdida de memoria, que está presente durante toda la enfermedad y constituye un grave problema de salud.

La memoria declarativa es el tipo de memoria más afectada y la encargada de recordar hechos previos o conversaciones recientes. Con el paso del tiempo se va dañando la memoria semántica, posteriormente se deteriora la inmediata y en último lugar, la memoria procedimental encargada de almacenar habilidades motoras¹.

También se altera el lenguaje y es característica la anomia. Se deteriora la capacidad visuo-espacial y la persona tiene problemas para orientarse en lugares que desconoce. Conforme avanza la enfermedad, se suele manifestar apraxia, agnosia, prosopagnosia e incluso anosagnosia¹.

- Déficit Funcional: las alteraciones cognitivas mencionadas anteriormente repercuten seriamente a nivel funcional. Las tareas instrumentales más difíciles de realizar se afectan en primer lugar, como es el caso de las actividades de ocio o del trabajo. Con el paso del tiempo empiezan a deteriorarse las Actividades de la Vida Diaria (AVD), como vestirse, ir al servicio o aseo personal. Se produce entonces una pérdida importante de las actividades laborales y sociales, así como de las encargadas del autocuidado¹.

En etapas avanzadas, el deterioro funcional es enorme y las personas afectadas tienen dependencia absoluta ante cualquier AVD como: comer, orientarse o caminar¹.

- Síntomas psicológicos y conductuales: comienzan con leves cambios de conducta y personalidad como apatía, distimia o desinhibición.

A medida que evoluciona la enfermedad, los síntomas se van agravando y se producen manifestaciones más preocupantes como: ansiedad, agresividad, intranquilidad motora, ideas delirantes, ilusiones y alucinaciones, alteraciones importantes del sueño y deambulación errática entre otras¹.

Todos estos signos y síntomas agravan la situación del individuo, que se vuelve más vulnerable y necesita cada vez un mayor apoyo asistencial por parte de familiares y cuidadores, los cuales pueden llegar a sufrir problemas físicos, sociales y psicológicos. Los cuidadores se ven obligados a pedir ayuda a grupos de apoyo porque no son capaces de hacer frente a la enfermedad por si solos^{1,16}.

2.6. Diagnóstico

En la actualidad podemos diferenciar 5 tipos de demencia: en primer lugar tenemos la EA que es la más frecuente, seguida de la demencia vascular, degeneración del lóbulo frontotemporal, demencia de cuerpos de Lewy y por último, otras demencias asociadas al Parkinson¹⁷.

El diagnóstico es el conjunto de métodos empleados con el fin de identificar las causas que determinan una enfermedad. Lo primero que hay que hacer es ver de qué tipo de demencia se trata a través de los datos clínicos de la anamnesis, la exploración física y los estudios neuropsicológicos del paciente. Es importante realizar una entrevista al cuidador o familiar. El diagnóstico al igual que el tratamiento tiene que ser personal e individualizado¹⁷⁻¹⁹.

Podemos dividir el diagnóstico en cuatro niveles según sus objetivos e indicaciones:

- Primer Nivel

Son estudios básicos muy fáciles de realizar y que están disponibles en cualquier área de neurología. El objetivo es descartar las causas de demencia secundaria. En este nivel se realizan análisis de sangre y pruebas de neuroimagen estructural. Los análisis de sangre incluyen: hemograma, velocidad de sedimentación globular, glucosa, perfil lipídico y hepático, urea, creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, calcio, vitamina B₁₂, ácido fólico, TSH y T4 libre. Por otro lado, las pruebas de neuroimagen incluyen resonancia magnética (Anexo I) y tomografía computarizada con el objetivo de descartar lesiones intracraneales¹⁸.

- Segundo Nivel

Se realizan estudios complementarios. Estas pruebas son complejas y suelen utilizarse en centros hospitalarios. El objetivo es investigar el diagnóstico de una demencia que no tiene la presentación típica de EA. Estos estudios se realizan en pacientes que presentan deterioro cognitivo con signos y síntomas atípicos de Alzheimer y pacientes menores de 65 años de edad. Los métodos utilizados son los estudios de laboratorio y las pruebas funcionales. Los estudios de laboratorio incluyen: estudios de sangre y autoinmunidad, marcadores tumorales y análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). Las pruebas funcionales incluyen: pruebas neuropsicológicas, tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) (Anexo II) y tomografía por emisión de positrones con fluordesoxiglucosa (FDG-PET) (Anexo III)¹⁸.

- Tercer Nivel

Los estudios específicos que se realizan tienen como objetivo afirmar o descartar el diagnóstico de una enfermedad concreta diferente a la EA. Se emplean una serie de estudios que son: electroencefalograma, determinación de la proteína 14-3-3 en el LCR, SPECT cerebral con DatSCAN, metabolismo del cobre, estudios genéticos, biopsia cerebral y otros estudios como análisis de fármacos o tóxicos en la sangre, la orina o los tejidos¹⁸.

- Cuarto nivel

En él se realizan estudios muy avanzados en investigación clínica, cuyo fin es diagnosticar correctamente la EA de manera precoz. Estas pruebas solo se realizan en centros especializados que dispongan de grandes recursos. En este nivel se realizan diferentes estudios: marcadores bioquímicos en el LCR que incluyen estudios de proteína tau, de proteína β -amiloide y de combinación de los niveles A β 1-42; PET con trazadores de amiloide (Anexo IV) que emplea el estudio Pittsburgh compound B (11C-PiB); otros trazadores realizados con carbono (11C-SB-13) o con flúor (18F-FDDNP) y por último, estudios genéticos¹⁸.

2.7. Tratamiento farmacológico de la EA

El tratamiento farmacológico ha servido para paliar y tratar el desarrollo clínico de esta devastadora enfermedad. Hoy en día podemos considerar que los ICE y la memantina son los fármacos específicos para tratar la EA. Dentro de los ICE, los fármacos seleccionados son donepezilo, galantamina y rivastigmina. El tratamiento al igual que el diagnóstico, debe ser personal e individualizado.

2.7.1. Inhibidores de la Colinesterasa (ICE)

Los ICE utilizados en este tratamiento son: donepezilo, galantamina y rivastigmina. Son fármacos que van a provocar un aumento de los niveles de acetilcolina en las hendiduras sinápticas, mejorando la neurotransmisión colinérgica y ayudando a frenar el curso evolutivo de la EA. La atrofia y degeneración de las neuronas del núcleo septal medial, el núcleo de Meynert y la banda diagonal de Broca evoluciona hasta dañar al hipocampo y corteza cerebral, la transmisión sináptica se altera y con ello la memoria y la atención¹³.

La administración de ICE ha servido para evidenciar que son medicamentos beneficiosos en la EA y que ayudan a disminuir el deterioro cognitivo y funcional de la enfermedad^{3,13,20,21}.

Es importante conocer su farmacocinética ya que hay que tener en cuenta la velocidad de absorción y la cantidad de tiempo que el fármaco permanece en el interior del organismo. Esto último recibe el nombre de pico de dosis y cada fármaco tiene un pico de dosis diferente^{3,13}.

En general, los ICE son bien tolerados por los pacientes pero hay muchos casos en los que estas personas sufren efectos secundarios desfavorables, que suelen comenzar al inicio del tratamiento y pueden ser: vómitos, náuseas, diarreas, bradicardia y anorexia^{13,20,22,23}. En pacientes que tienen enfermedad pulmonar obstructiva crónica y antecedentes de úlcera péptica se debe tener un especial cuidado al utilizarlos¹⁶.

El donepezilo, galantamina y rivastigmina se suministran en diferentes formas medicamentosas con el objetivo de que su absorción y liberación en sangre sea más rápida o más lenta.

Las características farmacológicas de los ICE se describen a continuación:

- Donepezilo: es un inhibidor reversible de la enzima acetilcolinesterasa. Tiene como objetivo favorecer la acción colinérgica a partir de la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, que es la encargada de impedir la hidrólisis de acetilcolina^{24,25}.

Este fármaco pertenece al grupo de los llamados ICE y es el encargado de conseguir que haya mayor cantidad de acetilcolina en el cerebro para favorecer las sinapsis neuronales y con ello evitar, en la medida de lo posible, que se produzca un mayor deterioro cognitivo en pacientes con EA^{24,26}.

El donepezilo se utiliza para tratar de combatir los síntomas en la etapa leve y moderada de la EA, pero no se ha estudiado el comportamiento de dicho fármaco en otros tipos de demencia^{24,26}.

El donepezilo tiende a unirse un 95% a proteínas plasmáticas, concretamente a albúminas²⁴. Al administrarse el fármaco se observa que los niveles máximos en plasma se alcanzan al cabo de 3-4 horas. La ingesta de alimentos junto con el fármaco no interfiere en la tasa de absorción. Su vida media es aproximadamente de 70 horas^{25,26}.

Tiene un volumen de distribución de 12 l/kg y el nivel estable de concentración plasmático se obtiene a partir de los primeros 15 días²⁴.

Este fármaco se metaboliza y elimina en primer lugar a través del hígado y a continuación, el proceso es finalizado en el riñón^{13,26}. El citocromo P450 se ha identificado como el principal encargado de metabolizar el donepezilo^{24,25}.

El exceso de dosis de donepezilo puede provocar crisis colinérgicas, en las que se producen: vómitos, náuseas, bradicardia e hipotensión entre otras manifestaciones²⁶.

Este medicamento contiene lactosa, por lo que hay que tener mayor precaución con los pacientes que tengan problemas de absorción de glucosa o galactosa²⁶.

Donepezilo Aricept®, así se llama el nombre comercial. Su administración es por vía oral, por la noche justo antes de que el paciente se vaya a dormir. Se administra una única dosis en forma de comprimidos en cantidades de 5 mg cada 24 horas durante un mes y puede incrementarse hasta 10 mg. La dosis de mantenimiento es de 5-10 mg/día^{13,24,26}.

A continuación, se muestran los diferentes preparados disponibles de este medicamento (Tabla 2).

Tabla 2. Formulaciones comercializadas de Donepezilo²⁴.

Ruta	Forma de dosificación	Fuerza	Marca (Fabricante)
Oral	Tabletas, recubiertos con película	5 mg	Aricept ; (Eisai, (también promovido por Pfizer))
Oral	Tabletas, recubiertos con película	10 mg	Aricept ; (Eisai, (también promovido por Pfizer))
Oral	Los comprimidos de desintegración oral,	5 mg	ODT Aricept ; (Eisai, (también promovido por Pfizer))
Oral	Los comprimidos de desintegración oral,	10 mg	ODT Aricept ; (Eisai, (también promovido por Pfizer))

- Galantamina: Otro inhibidor competitivo reversible de la acetilcolinesterasa es la galantamina. Está indicado para tratar la sintomatología de leve a moderadamente grave en pacientes con EA. Su misión es aumentar los niveles de acetilcolina central y con ello mejorar la función neurocognitiva de estos pacientes²⁵⁻²⁷.

El metabolismo y eliminación del fármaco se produce principalmente por el hígado, aunque también interviene en menor medida el riñón¹³. Se ha demostrado que la galantamina puede metabolizarse por medio de dos citocromos, el CYP2D6 y el CYP3A4²⁶.

La galantamina tiene una biodisponibilidad²⁶ alta, alrededor del $89 \pm 5\%$ y su unión a proteínas es muy baja, alrededor del 18% ²⁵. La vida media plasmática es aproximadamente de 5 a 6 horas y su volumen medio de distribución es de 175 l²⁶.

La concentración de galantamina en plasma disminuye de forma bioexponencial y la semivida de eliminación es aproximadamente de 8 a 10 horas. Su administración es por vía oral. Es recomendable ingerir alimentos antes de tomar el medicamento ya que evita posibles efectos indeseables y además reduce la velocidad de absorción. La toma de alimentos disminuye la concentración máxima un 25%²⁶.

El aclaramiento de la dosis oral de galantamina tiene un valor aproximado de 200 ml/min. Tras una semana de tratamiento es posible encontrar la galantamina hasta un 95% en orina y un 5% en heces de la dosis usual²⁶.

Su utilización está contraindicada en personas que tengan una insuficiencia renal o hepática significativa. Es recomendable tomar precauciones especiales en aquellos pacientes con enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales, neurológicas, pulmonares y genitourinarias. La galantamina puede provocar pérdida de peso, por lo que es fundamental vigilar al paciente durante el tratamiento²⁵.

Cuando se empieza a utilizar galantamina en la EA, la primera dosis recomendada en forma de cápsulas de liberación retardada es de 8 mg al día durante un mes. A continuación, si el paciente lo ha tolerado se prescribe una dosis de mantenimiento de 16-24 mg por día que se mantendrá hasta finalizar el tratamiento. Si el paciente no es capaz de tolerar una dosis más elevada de la usual, se le reducirá progresivamente hasta conseguir la idónea de forma individualizada^{13,26}.

El tratamiento se prolongará mientras haya beneficio terapéutico y se interrumpirá cuando ocurra lo contrario^{25,26}.

- Rivastigmina: es el tercer inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa utilizado en la EA, cuyo objetivo es facilitar la transmisión colinérgica para mejorar el nivel cognitivo. Está indicada para el tratamiento de la EA en la etapa de leve a moderada^{25,26,28}.

Debido a su naturaleza anfipática (tiene propiedades hidrófoba y lipófila de membrana) y a su bajo peso molecular, el fármaco puede penetrar la piel, llegar al torrente sanguíneo y atravesar la barrera hemato-encefálica

por lo que su administración además de por vía oral en forma de cápsulas también puede realizarse por vía transdérmica en forma de parches²⁹. Existe una relación directa entre la dosis administrada y la capacidad de inhibición de la enzima acetilcolinesterasa en el LCR a dosis de 6 mg dos veces al día²⁶.

Este medicamento se une un 40% a proteínas plasmáticas. Su volumen de distribución es de 1,8-2,7 l/kg. La rivastigmina tiene una semivida plasmática de 1,5 horas y su vida media es aproximadamente de 10 horas²⁶. El encargado de metabolizarlo y eliminarlo completamente es el riñón^{13,26}.

Como se ha mencionada, se puede administrar en forma de cápsulas y en forma de parches transdérmicos. Si se toman cápsulas, la dosis inicial son 1,5 mg dos veces al día y deben darse con el desayuno y la cena. Si después de dos semanas esta dosis inicial es tolerada por el paciente, puede aumentarse a 3 mg dos veces al día. El incremento de la dosis cada dos semanas dependerá de la tolerabilidad del paciente. La dosis de mantenimiento es de 6-12 mg/día^{26,29}.

Ingerir alimentos retrasa la capacidad de absorción del fármaco y el tiempo para alcanzar su concentración máxima en sangre. Es aconsejable tomarlo junto con algún alimento para evitar posibles complicaciones gastrointestinales²⁶.

En el caso de utilizarse parches transdérmicos, la dosis inicial es de 4,6 mg al día durante el primer mes y luego si el profesional sanitario considera oportuno se puede incrementar la dosis a 9,5 mg/día, que es la dosis recomendada^{13,26}. Estos parches se colocan alternando el lado izquierdo y el lado derecho, en la parte superior de los brazos, espalda o pecho. Se debe poner sobre una superficie limpia y seca para que se adhiera mejor siguiendo unas instrucciones muy precisas y nunca sobre el abdomen debido a su baja capacidad de absorción (Anexo V).

El consumo de rivastigmina está directamente asociado con pérdida de peso importante, por lo que es fundamental controlarlo. Un efecto secundario en la utilización de parches es que puede causar localmente picor y enrojecimiento²⁶.

Todos los ICE pueden producir efectos secundarios indeseables como son: insuficiencia cardíaca o respiratoria, síncope y mareos¹³.

2.7.2. Memantina

La memantina es el otro fármaco específico utilizado en la EA y que no pertenece al grupo de los ICE. Provoca un efecto beneficioso tanto a nivel cognitivo como funcional y está indicado para el tratamiento de la EA en la etapa moderada-grave. Se trata de un antagonista no competitivo de afinidad moderada que actúa sobre el receptor N-metil-D-Aspartato (NMDA) cuyo mal funcionamiento provoca deterioro y degeneración de las neuronas del cerebro^{13,25,26}.

A diferencia de los ICE, este fármaco va a ejercer su efecto sobre la transmisión de neuronas glutaminérgicas en vez de hacerlo sobre las colinérgicas. Interviene a nivel del receptor NMDA del glutamato, que es el responsable de la progresión de la enfermedad²⁶.

No se debe consumir ketamina ni amantadina cuando se está siguiendo un tratamiento con memantina, pues son fármacos que actúan sobre el mismo receptor y por interacción pueden provocar reacciones adversas indeseables²⁶.

El aporte de alimentos antes de administrar memantina no varía en su tasa de absorción. Un 45% de memantina se une a proteínas plasmáticas. Su biodisponibilidad es prácticamente del 100%. Entre las 3 y 8 horas de duración se consigue que el fármaco tenga su máxima concentración plasmática en sangre, con un volumen de distribución de 10 l/kg^{25,26}.

A diferencia de los ICE, el metabolismo y la eliminación de memantina se produce a nivel hepático y renal en proporciones iguales^{13,26}. En el riñón se produce una reabsorción tubular medida por proteínas transportadoras

de cationes. El tiempo medio de eliminación del fármaco oscila entre 60 y 100 horas. Se excreta sin modificación por la orina^{25,26}.

Dependiendo de los problemas del paciente daremos una dosis u otra. En pacientes con insuficiencia renal grave la dosis diaria será de 10 mg/día, mientras que en la insuficiencia hepática grave no se han conseguido datos concluyentes²⁶.

Tomar memantina puede provocar una serie de trastornos anómalos a nivel inmunológico, gastrointestinal, vascular (hipertensión) y nervioso (vértigo y alteración del equilibrio)²⁶.

Generalmente, se administra en comprimidos en una única toma diaria y debe hacerse siempre que se pueda a la misma hora. La pauta terapéutica inicial de este fármaco es de 5 mg por día durante una semana. Cuando el paciente haya tolerado esta dosis y el personal sanitario haya evaluado al paciente, la dosis se incrementará de la siguiente manera: tomará 10 mg/día durante 7 días, la tercera semana 15 mg/día y a partir de la cuarta semana se incrementa a 20 mg/día^{25,26}.

La dosis de mantenimiento oscila entre 10-20 mg/día dependiendo de la tolerabilidad del paciente. Por lo tanto, es recomendable reevaluar su estado de salud y valorar la posibilidad de disminuirla, mantenerla o aumentarla^{25,26}.

El test Mini-Mental State Examination de Folstein (MMSE) es un test que se realizan en pacientes con EA para determinar el nivel de deterioro cognitivo¹³ (Anexo VI). Este test incluye preguntas sobre orientación temporo-espacial, atención, cálculo, memoria, lenguaje y capacidad visuoespacial¹². Según las puntuaciones obtenidas en el MMSE al evaluar a un paciente con Alzheimer, podemos clasificar la EA en 3 niveles: demencia leve, moderada y severa¹⁷.

Demencia leve: En el MMSE se obtiene una puntuación comprendida entre 18 y 30 puntos. Se afecta la memoria de evocación y el paciente tiene dificultad para desarrollar su profesión¹⁷.

Demencia Moderada: se obtiene un valor entre 12 y 18. Se producen pérdidas intensas de memoria de evocación, lenguaje y función visuoespacial. Además también se altera la capacidad de realizar algunas AVD¹⁷.

Demencia severa: se obtiene una puntuación inferior a 12 puntos. El paciente tiene una demencia muy avanzada, necesita cuidados a tiempo completo y ayuda con las AVD¹⁷.

Según el grado de deterioro cognitivo obtenido en el MMSE se indica un fármaco u otro¹⁷.

2.7.3 Fármacos para síntomas psicológicos y conductuales de demencia.

Además de los síntomas característicos como déficit cognitivo y funcional, también hay otras alteraciones muy importantes que afectan al paciente y perjudican su calidad de vida. Estos son los llamados Síntomas Psicológicos y Conductuales de Demencia (SPCD).

En este grupo se engloba todo tipo de deterioro psicológico y conductual que experimenta el paciente a medida que avanza la enfermedad. Podemos encontrar fármacos para el tratamiento de la agresión, psicosis, intranquilidad motora, apatía, depresión, ansiedad, delirios y alucinaciones^{13,16}.

Por ejemplo, para tratar a un paciente con ansiedad crónica es recomendable el uso de antidepresivos, en especial los Inhibidores selectivos de recaptación de Serotonina y los Inhibidores de recaptación de Serotonina y Noradrenalina¹³. También se utilizan antipsicóticos para tratar la agitación severa, agresión o psicosis^{3,16}. El uso de benzodiacepinas se emplea en situaciones concretas, como son problemas para conciliar el sueño. Por último, es importante tener mucho cuidado con el uso de neurolépticos porque pueden producir efectos dañinos¹³.

En la (Tabla 3), se muestran los principales fármacos para el tratamiento de los SPCD, en la que se indica el tipo de fármaco, la dosis a administrar, el número de tomas diaria y sus efectos adversos.

Tabla 3. Fármacos para el tratamiento de los problemas afectivos y conductuales en la EA¹⁰.

Grupo	Fármaco	Dosis (mg/día)*	Número de tomas diarias	Efectos adversos/comentarios
Antidepresivos				
ISRS	Fluoxetina	20	1 por la mañana	Parkinsonismo, pérdida de apetito, perfil estimulante
	Sertralina	50-100	1 por la mañana	Poco anorexígeno, pocas interacciones, útil en depresión asociada a enfermedad cerebrovascular
	Paroxetina	20	1 por la mañana	Ligero efecto anticolinérgico, perfil sedante
	Citalopram	10-20	1 por la mañana	Pocas interacciones, puede empeorar el ritmo cardíaco
	Escitalopram	5-10	1 por la mañana	Similar a citalopram
IRS	Trazodona	50-300	1-3 comenzar por la noche	Muy sedante, útil en ansiedad e insomnio aun sin depresión
ISRSN	Venlafaxina	75-150	1 por la mañana	Sin efecto anticolinérgico, eficacia y seguridad bien establecida
	Duloxetina	60-90	1-2	Sin efecto anticolinérgico, perfil favorable sobre la cognición
	Mirtazapina	15-30	1 por la noche	Útil en insomnio y ansiedad; aumenta el apetito y el peso
Benzodiazepinas				
De acción muy corta	Midazolam	3,75-15	1-3	Especialmente útil si se precisa una sedación rápida y breve
	Lorazepam	0,5-2	1-3	Tomar por periodos de 1-2 semanas (peligro de adicción)
De acción corta	Lormetazepam	0,5-2	1-3	Tomar por periodos de 1-2 semanas (peligro de adicción)
De acción intermedia	Clonazepam	0,5-2	1 por la noche	Indicado en el trastorno de conducta del sueño REM
	Alprazolam	0,25-1,5	1-2	Riesgo de caídas, mejora el temblor (peligro de adicción)
De acción larga	Clorazepato	5-10	1	Sólo en dosis únicas, no continuadas
	Diazepam	2-5	1	Sólo en dosis únicas, no continuadas
Neurolepticos				
Típicos	Haloperidol	0,5-6	1-3	Eficaz en agresividad, para situaciones agudas (tratamiento a corto plazo)
Atípicos	Risperidona	0,5-2	1-3	Especialmente eficaz en síntomas psicóticos, no sedante, efecto extrapiramidal ligero a medio plazo
	Quetiapina	50-400	1-3, comenzar por la noche	Perfil sedante, precisa titulación lenta, buena tolerancia, aumenta el apetito, ausencia de efectos extrapiramidales
	Aripiprazol	2,5-15	1 por la mañana	Eficacia en agresividad, buen balance eficacia-tolerabilidad
Fármacos antiepilépticos				
	Gabapentina	300-900	1-3, comenzar por la noche	Bien tolerado, eficaz en la ansiedad e insomnio, buen perfil de interacciones
	Carbamacepina	200-400	2-3, comenzar por la noche	Eficaz en hostilidad y agresividad
	Valproato	500-1000	1-3, comenzar por la noche	Eficaz en agitación y agresividad, tolerabilidad no siempre buena, puede empeorar la demencia
	Topiramato	50-150	2, comenzar por la noche	Eficaz en la hipertimia y en la agresividad, disminuye el apetito y el peso
Otros fármacos				
	Clometiazol	192-384	1 por la noche	Útil en el insomnio, buena tolerancia, taquifilaxia
	Propranolol	20-160	2-3, comenzar por la mañana	Puede mejorar la agresividad y la hipersexualidad, puede empeorar la función cardíaca y respiratoria

2.7.4. Nuevas Terapias Farmacológicas.

La EA se ha convertido en una amenaza seria para la población envejecida. Debido a su elevada prevalencia y ante la falta de tratamientos farmacológicos que detengan la enfermedad, es necesario llevar a cabo nuevas investigaciones terapéuticas con el objetivo de prevenir y tratar los signos y síntomas característicos de la enfermedad^{7,13}.

La EA empieza entre 10 y 20 años antes de que se produzcan las manifestaciones clínicas, por lo tanto, el objetivo de las nuevas intervenciones se centra en las fases más tempranas de la enfermedad^{10,15}.

Se están realizando investigaciones con el fin de luchar contra la patogenia de la EA. Según los estudios^{7,13}, el objetivo es actuar sobre los péptidos β -amiloides causantes del proceso neurodegenerativo. Se utilizan técnicas basadas en inmunoglobulinas, inhibidores γ -secretasas y β -secretasas y péptidos modificados. Los resultados no establecieron conclusiones claras, posiblemente porque se realizaron en pacientes que ya presentaban Alzheimer.

Valdez Acosta et al¹⁵, menciona una serie de medicamentos: gantenerumab, crenezumab y resveratrol, con el objetivo de prevenir la formación de péptidos β -amiloides. Estos fármacos han demostrado beneficios clínicos significativos.

Según el estudio de Borlongan et al³⁰, se ha comprobado que el trasplante de células genéticamente modificadas y el factor de crecimiento nervioso en animales con Alzheimer, aumenta la capacidad cognitiva y la memoria respectivamente. Este trasplante provoca una estabilización de los niveles de acetilcolina, sin embargo, es necesario seguir investigando ya que las células trasplantadas pueden ser rechazadas. Es fundamental seleccionar adecuadamente las células que se van a trasplantar. Además, el factor de crecimiento no atraviesa la barrera hemato-encefálica, por lo que hay que seguir buscando alternativas terapéuticas con el fin de provocar un efecto beneficioso a nivel cerebral.

Además de estos fármacos para luchar contra el proceso patogénico, Valdez Acosta et al¹⁵, destaca otro medicamento indicado para tratar los SPCD. Se trata de de una combinación de dextrometorfano y quinidina, utilizado en

pacientes con Alzheimer que sufren agitación, depresión y psicosis y que ha dado resultados favorables.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El Alzheimer es el tipo de demencia más común. Afecta fundamentalmente a personas mayores de 65 años de edad en el 95% de los casos, sin embargo en un 5% comienza en la década de los 50.

Conlleva un elevado coste socio-sanitario. No existe un tratamiento farmacológico ni fisioterápico que consiga su curación. Una de las armas más importantes que actualmente se utilizan a fin de frenar su evolución son los fármacos específicos contra la Enfermedad de Alzheimer, es por lo que con objetivo general de este trabajo de revisión bibliográfica se ha planteado conocer lo publicado sobre el tratamiento farmacológico específico de la Enfermedad de Alzheimer.

Los objetivos específicos que se han planteado son:

- Identificar los grupos farmacológicos utilizados en la actualidad en la Enfermedad de Alzheimer.
- Conocer los fármacos específicos y sus indicaciones.
- Localizar las nuevas terapias farmacológicas y las últimas tendencias en investigación dirigidas al tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica narrativa durante los meses comprendidos entre septiembre de 2015 y junio de 2016 con el propósito de revisar y analizar diferentes bases de datos para obtener información con respecto a los fármacos específicos utilizados en la EA.

Las bases de datos utilizadas han sido: Pubmed, PEDro, Google Académico, Medicine, ScienceDirect y Elsevier. También se ha obtenido información de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS).

Se realizaron las búsquedas bibliográficas con las palabras clave, con las que se establecieron diferentes combinaciones y secuencia de palabras. Los términos utilizados se escribieron tanto en castellano como en inglés. Se utilizaron los siguientes: Enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's disease), Enfermedad de Alzheimer y diagnóstico (Alzheimer's disease and diagnosis), tratamiento farmacológico (pharmacological treatment), tratamiento no farmacológico (non-pharmacological treatment), Inhibidores de la Colinesterasa (Cholinesterase Inhibitors), Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina (Donepezil, Rivastigmine And Galantamine), Memantina e Inhibidores de la Colinesterasa (Memantine And Cholinesterase Inhibitors).

Como criterios de inclusión se han utilizado:

- Artículos originales publicados en los últimos 10 años
- Artículos publicados tanto en inglés como en castellano
- Artículos obtenidos a texto completo
- Tanto en seres humanos como animales, porque la investigación de la Enfermedad de Alzheimer se hace en animales de experimentación en fase preclínica para ver su evolución.

Como criterios de exclusión se han utilizado:

- Artículos que no estén relacionados con el tema seleccionado
- Artículos duplicados
- Artículos no obtenidos a texto completo.

Después de haber analizado y estudiado todos los artículos disponibles, se eligieron aquellos que cumplían con los criterios de inclusión y se desecharon los restantes. Los artículos seleccionados fueron treinta y cinco.

Además de estos artículos, se han utilizado páginas web científicas relacionadas con el tema debido a su gran relevancia, con el fin de comprender mejor el tema estudiado.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La EA es una enfermedad neurodegenerativa del cerebro provocada por el acumulo de péptidos β -amiloides y ovillos neurofibrilares causantes de los síntomas y signos característicos de la enfermedad^{1,2}.

Con respecto al tratamiento farmacológico específico de la EA y en cuanto a su utilización, beneficios, riesgos y combinaciones entre los diferentes fármacos y con otras Terapias No Farmacológicas (TNF), existen acuerdos y desacuerdos entre los diferentes autores.

Además también se hace referencia a dos factores de riesgo modificables como son la Obesidad y la HTA.

Delgado et al⁸, dice que un incremento del índice de masa corporal en mujeres jóvenes está asociado con mayor riesgo de sufrir demencia. Según Toledo Atucha et al⁵, la pérdida de peso en personas jóvenes se relaciona con un aumento en la incidencia de demencia, mientras que en personas mayores de 76 años parece tener efecto protector. Por último, Reitz et al⁴, explica que la pérdida de peso es provocada por el deterioro cognitivo durante la fase inicial de la demencia y que la obesidad aumenta un 59% la probabilidad de sufrir EA.

En cuanto a la HTA, Reitz et al⁴, explica que el aumento de tensión arterial puede deberse a una disminución de la integridad vascular de la barrera hematoencefálica, produciendo extravasaciones de proteínas en el tejido cerebral. Esto provoca alteraciones a nivel sináptico o neuronal y aumenta la concentración de péptidos β -amiloides ocasionando deterioro cognitivo. Por el contrario, Delgado et al⁸, dice que la hipertensión arterial en edades avanzadas de la vida podría tener efecto protector. Esto podría ser debido a que, tras aparecer la EA, la presión arterial empieza a disminuir como resultado de la pérdida de peso y de cambios en la regulación del flujo sanguíneo.

Los fármacos específicos utilizados para detener y prevenir la EA, en la medida de lo posible, son los ICE (donepezilo, rivastigmina y galantamina) y memantina. Estos medicamentos tienen el objetivo de favorecer la transmisión colinérgica y glutaminérgica y con ello mejorar las conexiones cerebrales. Van

a provocar beneficios significativos a nivel cognitivo y global en las personas con EA.

Los ICE, van a aumentar los niveles de acetilcolina en el espacio sináptico al inhibir la acetilcolinesterasa. Estos fármacos se utilizan en las etapas de leve a moderadamente grave. Mientras que la memantina, actúa a nivel de las neuronas glutaminérgicas y se utiliza en las fases moderada y severa de la enfermedad^{3,13,20,21,31,32}.

Varios estudios^{3,16,23,31}, muestran la eficacia del tratamiento farmacológico específico en la calidad de vida de personas con demencia. La toma de diferentes formas medicamentosas provoca efectos positivos en estas personas:

- Mejorar la capacidad cognitiva y el funcionamiento global.
- Mejora las AVD y la capacidad para permanecer independiente durante más tiempo.
- Repercute positivamente en el comportamiento del paciente.

El paciente también se puede beneficiar de estos efectos a través de la combinación de ICE más memantina.

Estos estudios^{3,13,23,31,32} demostraron que la terapia combinada de ICE y memantina es beneficiosa para el tratamiento de la EA moderada y severa. Además, la terapia combinada es tolerada adecuadamente por los pacientes que la toman. Muestran tímidos beneficios a nivel cognitivo, conductual y en las AVD. Los resultados no fueron totalmente claros, por lo que es necesario seguir investigando.

Otros estudios^{20,33} muy importantes, ponen de manifiesto que la utilización de terapia combinada de ICE más memantina han aportado resultados favorables a nivel cognitivo, funcional, de comportamiento y de atención en comparación con ICE solos, en las etapas moderada y severa de la EA. Esta terapia confirmó resultados concluyentes en la adquisición y retención de memoria a lo largo del tiempo. Este hecho se puede explicar por la combinación de los mecanismos de acción de memantina e ICE, consiguiendo un mayor efecto a nivel cerebral. Sin embargo, Howard et al²¹, expone que la terapia combinada

de donepezilo más memantina ofrece los mismos resultados que la administración de donepezilo solo.

Según los estudios^{23,29}, afirman que hay un mayor porcentaje de pacientes con Alzheimer que prefieren el uso de parches de rivastigmina a cápsulas. Esto se debe a una mayor comodidad de uso, mayor satisfacción personal y menor interferencia con la vida diaria. También se ha demostrado que los riesgos de sufrir náuseas y vómitos se reducen aplicando rivastigmina con parches transdérmicos en lugar de hacerlo oralmente. Tanto el parche transdérmico como la cápsula oral ofrecen beneficios terapéuticos similares.

Según estas investigaciones^{3,20}, los ICE y memantina también producen efectos positivos en determinados SPCD como la agitación, agresión, apatía y delirios.

La terapia farmacológica (TF) se utiliza como primera medida para tratar de frenar el deterioro cognitivo de la enfermedad. Hay que tener en cuenta que la (TNF) también es beneficiosa para hacer frente a la EA. Estas técnicas no farmacológicas incluyen el ejercicio físico aeróbico, entrenamiento cognitivo, reminiscencia, musicoterapia e intervenciones psicoterapéuticas. Se pueden realizar tanto de forma individual como en grupo. Con estas terapias, lo que se pretende es evitar que se produzcan problemas psicológicos, conductuales y cognitivos en la vida diaria del paciente con Alzheimer, con el objetivo de mejorar su calidad de vida y ser independiente el mayor tiempo posible^{13,14,16,34}.

Según varios estudios^{16,22,35}, recomiendan el uso de la TNF como primera medida de prevención frente a la EA ante la falta de resultados concluyentes por parte de los medicamentos actuales. Los resultados obtenidos en las TNF no ofrecen resultados duraderos en el tiempo, pero en comparación con los ICE, no provocan efectos adversos indeseables ni tienen contraindicaciones. Según estos estudios^{34,35}, la TNF, entre las que se encuentra el entrenamiento dirigido a mejorar la cognición, ofrece beneficios significativos en la atención, la velocidad de procesamiento de palabras, la memoria, la función ejecutiva y los SPCD.

Rodakowski et al³⁵, dice que la realización de ejercicios de equilibrio y fuerza durante la actividad física, provocan ligeras mejoras en la cognición. Los resultados no son totalmente claros aunque pueden hacerse notables con el paso del tiempo.

En Primer lugar el estudio de Rodakowski et al³⁵, afirma que la combinación de la TF y TNF aporta beneficios importantes a nivel cognitivo y funcional, en comparación con la utilización de una sola terapia de ICE o memantina. La utilización de ICE más entrenamiento cognitivo y ejercicio físico demostró que los resultados obtenidos en los test cognitivos eran superiores a los conseguidos con monoterapia. Cammisuli et al¹⁴, afirma al igual que el autor anterior, que las TNF deben ir ligadas a la TF. Se ha demostrado que la TNF potencia el efecto farmacológico en pacientes con EA mejorando la cognición y autonomía personal. Por el contrario Cabrera et al³⁴, dice que la utilización de TNF durante el tratamiento de una persona con Alzheimer no mostró resultados significativos, aunque su aplicación está directamente relacionada con la mejora de los síntomas neuropsiquiátricos y la calidad de vida del paciente.

Los artículos^{3,7,10,13,14,22,33}, revisados anteriormente, afirman que los cuatro fármacos específicos utilizados actualmente no curan la EA y coinciden en que se necesita seguir realizando investigaciones con el fin de obtener una solución eficaz que detenga por completo la enfermedad.

6. CONCLUSIONES

- La Enfermedad de Alzheimer es el tipo de demencia más común. Es un proceso neurodegenerativo que origina disfunción y muerte neuronal y provoca un deterioro progresivo de la memoria que afecta con el paso del tiempo a otras funciones.
- Es importante centrarse en los factores de riesgo modificables y establecer hábitos de vida saludable como son la dieta mediterránea y programas de actividades que mejoren: física, mental y socialmente al paciente.
- Es fundamental realizar un diagnóstico precoz preciso a fin de detectar trastornos cognitivos y conductuales. Esto permitirá establecer tempranamente un mejor tratamiento de la enfermedad y un mayor control sobre su evolución.
- Para los problemas de comportamiento y humor leve se recomienda en primer lugar llevar a cabo terapias no farmacológicas.
- La utilización de medicamentos específicos en el tratamiento de Alzheimer es una herramienta fundamental para enlentecer el curso de la enfermedad. Los principales fármacos que se utilizan son los Inhibidores de la Colinesterasa como: Donepezilo, Galantamina y Rivastigmina y la Memantina.
- Los Inhibidores de la Colinesterasa son los fármacos específicos más utilizados para tratar de detener la Enfermedad de Alzheimer en su etapa de leve a moderada.
- Memantina es el fármaco específico más utilizado para combatir la Enfermedad de Alzheimer en su etapa de moderada a grave.
- El tratamiento farmacológico del Alzheimer mejora el nivel cognitivo, conductual y funcional de estos pacientes y por tanto su calidad de vida.
- No existe un tratamiento farmacológico ni fisioterápico que consiga la curación de la Enfermedad de Alzheimer, pero las personas tratadas con fármacos específicos y sesiones de fisioterapia tienen una evolución más lenta de la enfermedad.
- Las últimas terapias farmacológicas que se disponen en el mercado son: Gantenerumab, Crenezumab y Resveratrol, enfocados a la eliminación

de péptidos β -amiloides y el trasplante de células genéticamente modificadas.

- Es necesario seguir investigando a fin de encontrar nuevos fármacos específicos para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro Merino E, Conde Sendin M.A, Villanueva J.A. Enfermedad de Alzheimer. *Medicine*. 2015; 11(72):4306-15.
2. Bakota L, Brandt R. Tau Biology and Tau Directed therapies for Alzheimer's Disease. *Drugs*. 2016; 76:301-13.
3. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011; 377:1019-31.
4. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7(3):137-52.
5. Toledo Atucha J. Epidemiología descriptiva y analítica de la enfermedad de Alzheimer. *Real Invest Demenc*. 2011; 47:16-23.
6. Barranco-Quintana J.L, Allam M.F, Del Castillo A.S, Navajas R.F.-C. Factores de riesgo de la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2005; 40(10):613-618.
7. Scheltens P, Blennow K, Breteler M, de Stropper B, Frisioni G, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *CNADC*. 2016; 15:1124-1.
8. Romero Delgado F, Domínguez Rubio R, Barahona-Hernando R, Rodríguez O. Demencias. *Medicine*. 2015; 11(72):4345-9.
9. Dubois B, Hampel H, Feldman H, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement*. 2016; 12:292-323.
10. Schaffer C, Sarad N, DeCrumpe A, Goswami D, Herrmann S, Morales J, et al. Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Alzheimer's Disease. *JALA*. 2015; 20(5):589-600.

11. Shepardson N, Shankar G, Selkoe D. Cholesterol and Statins in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 2011; 68(11):1382-92.
12. Sobral M, Pestana M.H, Paul C. Cognitive reserve and the severity of Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015; 73(6):480-86.
13. Sánchez D, Bravo N, Miranda J, Olazarán J. Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. *Medicine*. 2015; 11(72):4316-22.
14. Cammisuli D.M, Danti S, Bosinelli F, Cipriani G. Non-pharmacological interventions for people with Alzheimer's Disease: A critical review of the scientific literature from the last ten years. *EGM*. 2016; 7:57-64.
15. Valdez Acosta S, Abad Santos F. Estrategias de tratamiento precoz para la Enfermedad de Alzheimer. *Aft*. 2014; 13(2):88-90.
16. Herrmann N, Gauthier S. Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease. *CMAJ*. 2008; 179(12):1279-87.
17. Muñón González A, Pérez Sánchez J.R, Contreras Chicote A. Diagnóstico diferencial etiopatogénico de la demencia: otras demencias. *Medicine*. 2015; 11(72):4245-9.
18. Conde M.A, Navarro E, Olazarán J. Diagnóstico diferencial etiopatogénico de las demencias: Enfermedad de Alzheimer. *Medicine*. 2015; 11(72):4340-4.
19. Feldman H, Jacova C, Robillard A, García A, Chow T, Borrie M, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *CMAJ*. 2008; 178(7):825-36.

20. Parsons C.G, Danysz W, Dekundy A, Pulte I. Memantine and Cholinesterase Inhibitors: Complementary Mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotox Res.* 2013; 24:358-69.
21. Howard R, McShane R, Psych F.R.C, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2012; 366:893-903.
22. Hogan D, Bailey P, Black S, Carswell A, Chertkow H, Clarke B, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 5. Non-pharmacological and pharmacological therapy for mild to moderate dementia. *CMAJ.* 2008; 179(10):1019-26.
23. Deardorff W.J, Feen E, Grossberg G.T. The Use of Cholinesterase Inhibitors Across All Stages of Alzheimer's Disease. *Drugs Aging.* 2015; 32:537-47.
24. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=3152, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3152> [acceso 18 de diciembre de 2015].
25. Hipocampo.org [Internet]. Madrid: Hipocampo.org; 2016 [acceso 10 de Abril de 2016]. Disponible en <http://www.hipocampo.org>.
26. Agencia Española de y Productos Sanitarios [internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [acceso 17 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.es>.
27. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=46780421. [Internet].2015 [acceso 18 de diciembre de 2015]; Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/46780421>

28. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=4054, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/40547> [acceso 19 de diciembre de 2015].
29. Grossberg G.T, Sadowsky C, Olin J.T. Rivastigmine transdermal system for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(5):651-60.
30. Borlongan C. Recent preclinical evidence advancing cell therapy for Alzheimer's disease. *Exp Neurol.* 2012; 237(1):142-46.
31. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination Therapy with Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Alzheimer's Disease: A systematic review and meta-analysis. *IJNP.* 2015:1-11.
32. Jones R, Sheehan B, Phillips P, Juszczak Ed, Adams J, Baldwin A, et al. Domino-AD protocol: donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease – a multicentre RCT. *BioMed Central.* 2009; 10:57.
33. Gauthier S, Molinuevo J.L. Benefits of combined cholinesterase inhibitors and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease. *Alzheimer's dement.* 2013; 9:326-31.
34. Cabrera E, Sutcliffe C, Verbeek H, Saks K, Soto-Martin M, Meyer G, et al. Non-pharmacological interventions as a best practise strategy in people with dementia living in nursing homes. A systematic review. *EGM.* 2015; 6:134-50.
35. Rodakowski J, Saghati E, Butters M, Skidmore E. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: An updated scoping review. *Mol Aspects Med.* 2015; 43-44:38-53.

8. ANEXOS

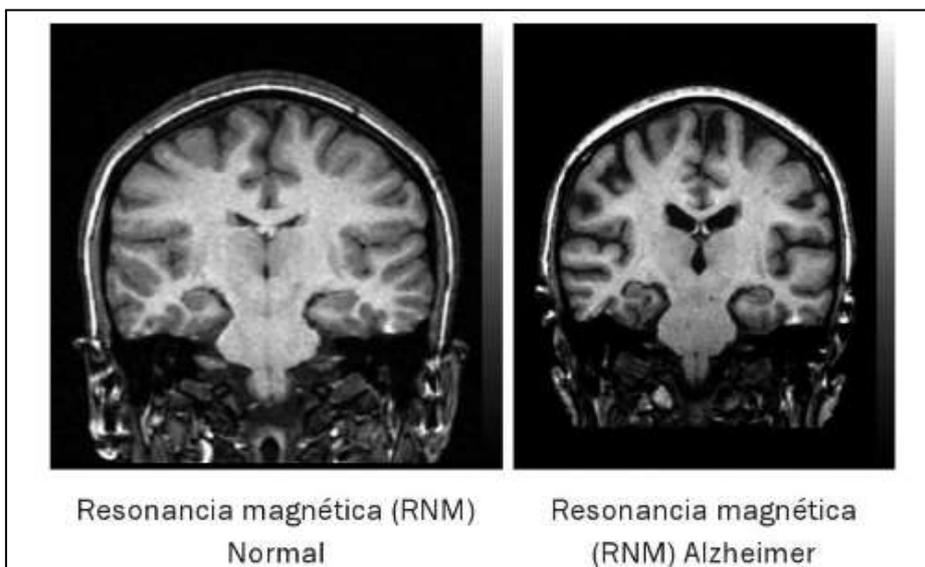
Anexo I. Neuroimagen estructural de la EA.

Disponible

en:

https://books.google.es/books?id=9G0YLyA1eIMC&pg=PA33&dq=resonancia+magnetica+en+enfermedad+de+alzheimer&hl=es&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false. Consultado el (24/06/2016).

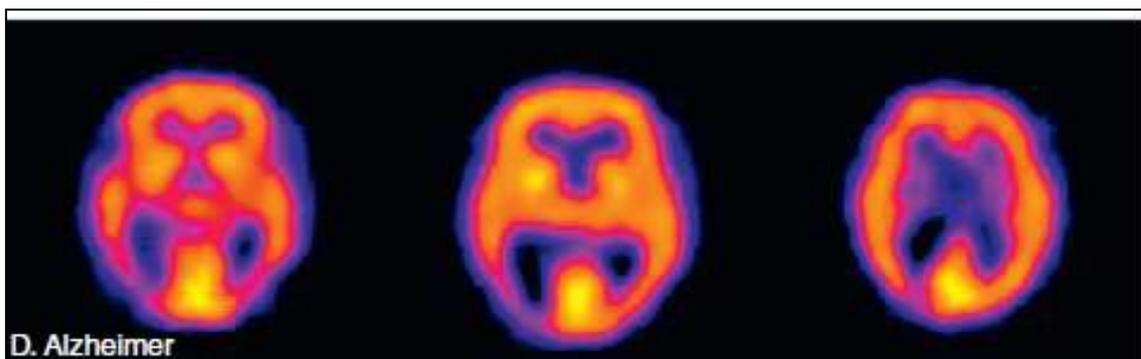
La RNM muestra el cerebro sano de una persona (imagen izquierda) y la atrofia cerebral (imagen derecha). Se observa una disminución de masa cerebral.



Anexo II. SPECT de un paciente con Alzheimer.

Disponible en:
http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=90223199&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=125&ty=8&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=125v32n05a90223199pdf001.pdf. Consultado el
(25/06/2016).

A través del SPECT, se muestran diferentes patrones de perfusión cerebral en pacientes con EA.

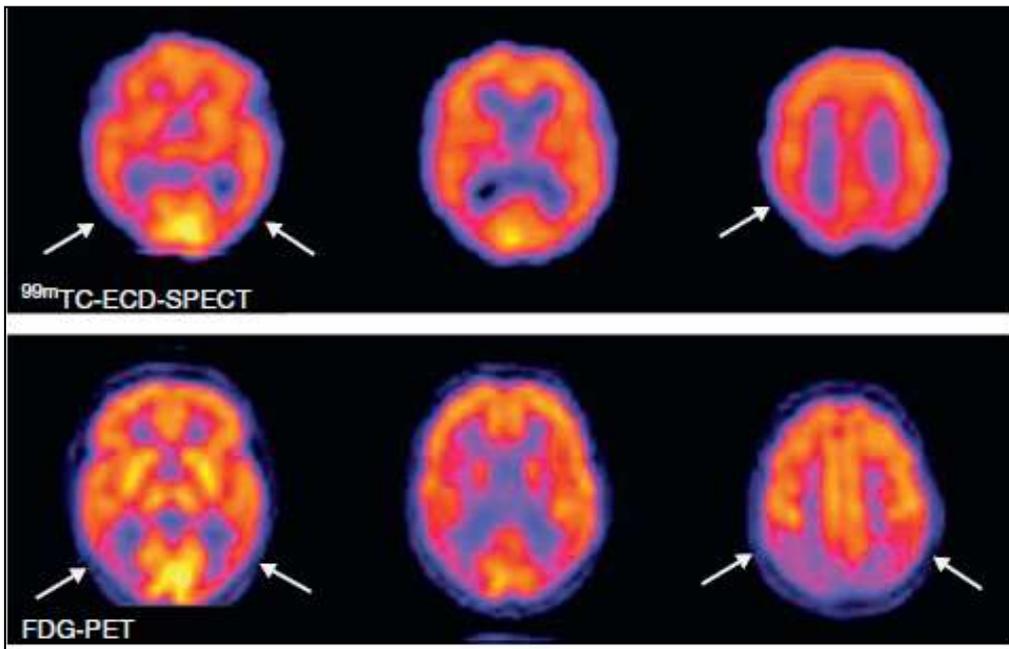
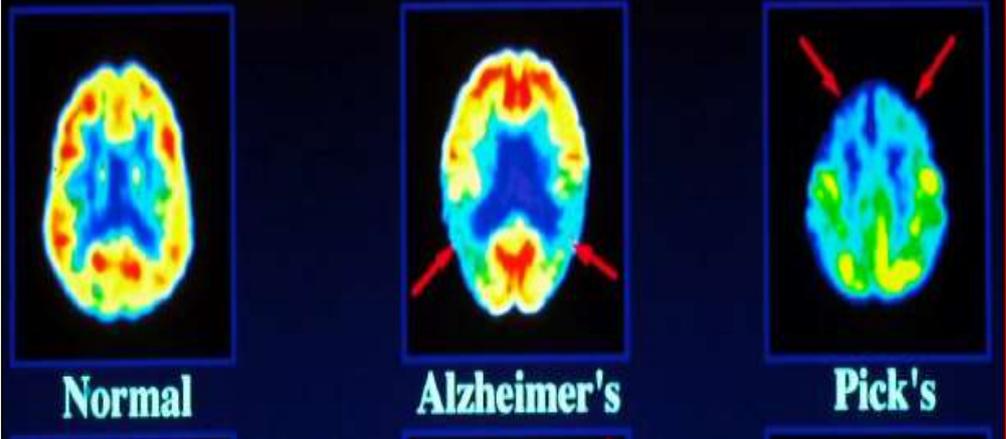


Anexo III. FDG-PET

Disponible en:
http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=90223199&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=125&ty=8&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=125v32n05a90223199pdf001.pdf. Consultado el
(25/06/2016).

Se observa un corte de cerebro normal y un corte de cerebro con la EA.

FDG PET en Demencias



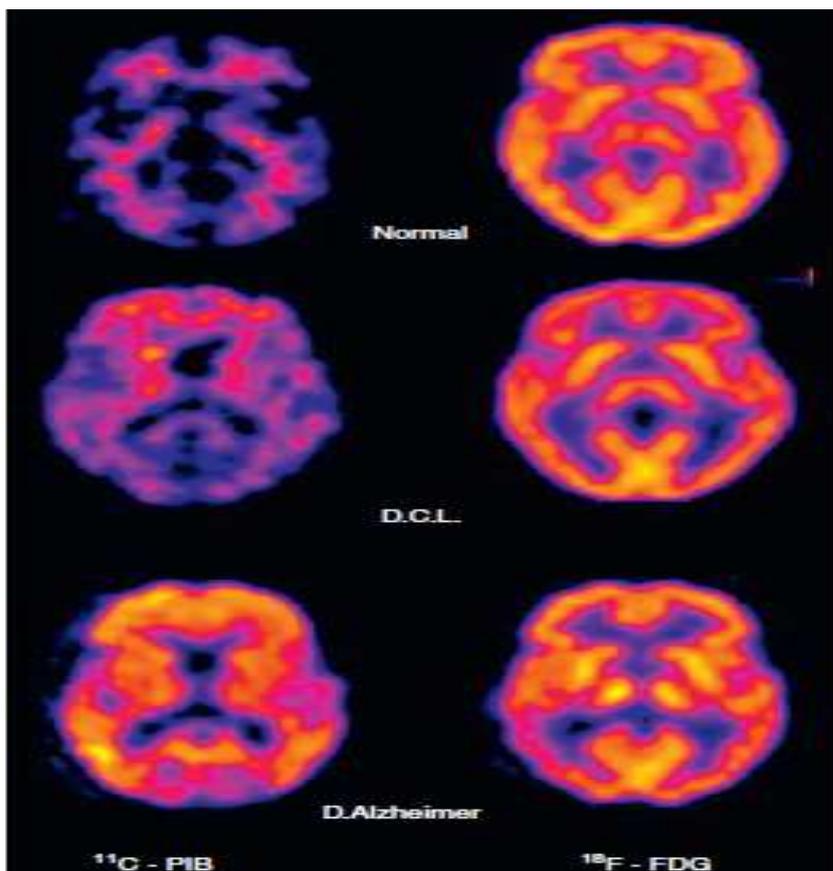
Muestra un paciente con EA. En la fila de arriba se observa un corte transversal del cerebro de una SPECT de perfusión realizada con $^{99m}\text{Tc-ECD}$. En la fila de abajo, se observan diferentes cortes de un cerebro realizados con el estudio FDG-PET.

Anexo IV. PET con trazadores de amiloide.

Disponible en:
[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=90223199&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=125&ty=8&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=125v32n05a90223199pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=90223199&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=125&ty=8&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=125v32n05a90223199pdf001.pdf). Consultado el (25/06/2016).

En la imagen se muestran dos estudios: el estudio Pittsburgh compound B (^{11}C -P β B) y el estudio ^{18}F -FDG (realizado con flúor). La fila superior muestra un sujeto normal, la fila intermedia un sujeto con déficit cognitivo leve y la fila inferior un sujeto con Enfermedad de Alzheimer.

En la Enfermedad de Alzheimer, la retención cortical del estudio Pittsburgh compound B (^{11}C -P β B) se corresponde con la distribución anatomopatológica cerebral de las placas β -amiloides.



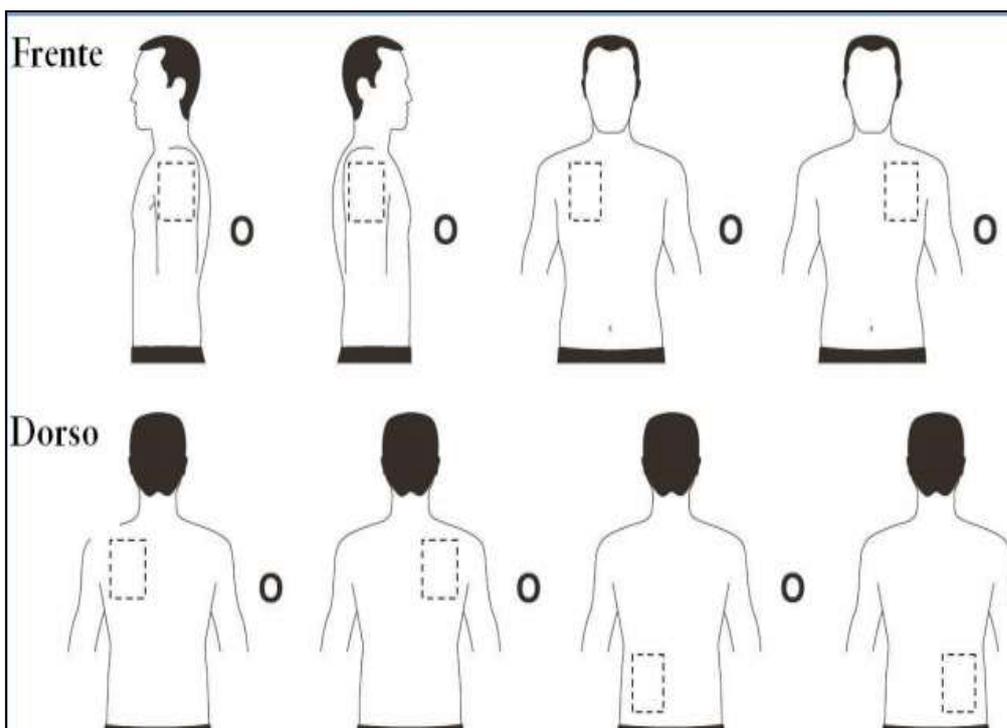
Anexo V. Colocación de los parches transdérmicos de rivastigmina.

Disponible en: <http://www.novartis.com.ar/novartis-argentina/grupo-novartis-en-argentina/pdf/Prospectos%20web%20mar2014/Exelon.pdf>. Consultado el (25/06/2016).

A continuación, se muestran los lugares donde se puede colocar el parche de rivastigmina.

Solo colocar un único parche por día. Estos parches se colocan en los siguientes lugares:

- Parte superior del brazo derecho o izquierdo o
- En el lado izquierdo o derecho del pecho o
- En la parte superior trasera izquierda o derecha o
- Parte baja de la espalda, a la izquierda o derecha



Anexo VI. MMSE de Folstein.

Disponible

en:

<http://www.ics.gencat.cat/3clics/guies/30/img/minimentaldef.MMSE.pdf>.

Consultado el (25/06/2016) .Test utilizado para evaluar el deterioro cognitivo en pacientes con EA. Este test tiene una puntuación de 0 a 30 puntos. Las preguntas están divididas en 5 grupos, que engloban: orientación, memoria inmediata, atención y cálculo, recuerdo y lenguaje y construcción.

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)			
<i>Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)</i>			
Nombre:		Varón [] Mujer []	
Fecha:	F. nacimiento:	Edad:	
Estudios/Profesión:	Núm. Historia:		
Observaciones:			
¿En qué año estamos?	0-1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (máx. 5)	
¿En qué estación?	0-1		
¿En qué día (fecha)?	0-1		
¿En qué mes?	0-1		
¿En qué día de la semana?	0-1		
¿En qué hospital (o lugar) estamos?	0-1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (máx. 5)	
¿En qué piso (o planta, sala, servicio)?	0-1		
¿En qué pueblo (ciudad)?	0-1		
¿En qué provincia estamos?	0-1		
¿En qué país (o nación, autonomía)?	0-1		
Nombre tres palabras peseta-caballo-manzana (o balón-bandera-árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		Núm. de repeticiones necesarias FIJACIÓN RECUERDO inmediato (máx. 3)	
Si tiene 30 euros y me va dando de tres en tres, ¿Cuántos le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (0 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)		ATENCIÓN CÁLCULO (máx. 5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		RECUERDO DIFERIDO (máx. 3)	
DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera, lápiz 0-1, reloj 0-1. REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "en un trigal había 5 perros") 0-1. ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coge con la mano derecha 0-1 dobla por la mitad 0-1 pone en suelo 0-1. LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1. ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1. COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección 0-1.		LENGUAJE (máx. 9)	
Puntuaciones de referencia: 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12: demencia		PUNTUACIÓN TOTAL (máx. 30 puntos)	