

Eficacia de las drogas antidemencia:

Intentando un análisis objetivo

Jorge González, Alfonso Sánchez, Rommy von Bernhardt

Departamento de Neurología

Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resumen

Se realizó una revisión bibliográfica referente a la eficacia de las drogas antidemencia más aceptadas y que se encuentran disponibles en Chile. Los inhibidores de la colinesterasa, rivastigmina y donepezilo, tienen un efecto de magnitud similar, presentando el donepezilo una posología más cómoda y mejor tolerancia. La memantina, un inhibidor de receptores glutamatérgicos de tipo NMDA, tiene una indicación clara sólo en casos más avanzados, siendo bien tolerada. En general, para todos estos medicamentos se describe la obtención de un beneficio estadísticamente significativo, aunque la significancia estadística está establecida para diferencias menores al 5% de mejoría en las escalas cognitivas utilizadas, respecto al placebo. Los beneficios respecto a actividades de la vida diaria y manifestaciones neuropsiquiátricas son de orden incluso menor. No existen estudios bien estandarizados que incluyan la variable calidad de vida y los resultados de estudios de costo-eficacia son controvertidos. Se establecen pautas de retiro gradual de tratamiento en caso de falta de eficacia. Del análisis realizado, se concluye que la prescripción de alguna de estas drogas a cada paciente individual requiere del análisis de la severidad de la demencia, pero también de los factores socioeconómicos y la comorbilidad específicos del paciente.

Palabras claves: Alzheimer, demencia, rivastigmina, donepezilo, memantina

Introducción

Las demencias constituyen una de las enfermedades más frecuentes en el adulto mayor, afectando directamente hasta el 10% de los mayores de 65 años, e indirectamente a sus familias y cuidadores (1). En la medida que nuestras poblaciones van envejeciendo, este tipo de trastornos van transformándose en una epidemia, con elevado costo social y personal. Encontrar un tratamiento que logre curar o al menos detener la enfermedad, constituiría un enorme progreso para la humanidad. Lamentablemente, y a pesar de la cantidad sideral de recursos destinados, aún no se ha logrado.

El título de este artículo alude a la cuota de subjetividad que a menudo afecta a los clínicos a la hora de recomendar o prescribir un medicamento. Esta subjetividad puede relacionarse al interés entusiasta en ayudar a nuestros pacientes, lo cual nos mueve a creer que algunas intervenciones son más eficaces que lo que realmente son. También influye la falta de preparación en el uso de estrategias terapéuticas no farmacológicas, propia de la educación médica contemporánea, con la errada idea de que no prescribir una droga es como no hacer nada (2). Por otra parte los laboratorios farmacéuticos, a través de múltiples canales, promueven fuertemente la prescripción de sus respectivos productos, atribuyéndoles a veces cualidades sobredimensionadas. Los especialistas de países desarrollados no están exentos de este tipo de sesgo. Ejemplo de ello es la proporción elevada de conflictos de interés con la industria farmacéutica detectada entre los consultores de la Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos y la demostrada influencia que tiene este factor en la toma de decisiones (3,4). En el caso de

los potenciadores cognitivos utilizados en la enfermedad de Alzheimer, la principal causa de demencia, la mayoría de los ensayos han sido financiados por la industria farmacéutica, se han realizado en condiciones diferentes a las de la práctica clínica habitual, con pacientes sin comorbilidad médica o conductual relevante y han sido de corta duración comparado con los diez años que dura en promedio la enfermedad.

El análisis de la eficacia terapéutica presenta una dificultad adicional en el caso de la demencia dado que su velocidad de progresión es muy variable entre un paciente y otro, lo que dificulta formarse una experiencia práctica objetiva de la efectividad de las intervenciones paliativas. Otro elemento que dificulta un análisis cuantitativo es la ausencia de indicadores confiables de “calidad de vida”, lo cual es relevante al momento de analizar la eficacia de una droga sintomática utilizada en pacientes que, generalmente, no tienen conciencia de su problema. Pudiera llegarse a la situación que los efectos colaterales, costo y tiempo invertidos en el tratamiento, fueran más deletéreos sobre la calidad de vida del paciente y su familia, que el potencial beneficio cognitivo del fármaco.

En el análisis de la eficacia de drogas disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, se referirá especialmente a aquellas ampliamente aceptadas y disponibles en Chile, esto es: rivastigmina, donepezilo y memantina. Habitualmente los marcadores terapéuticos evaluados incluyen cognición, actividades de la vida diaria y trastornos neuropsiquiátricos. Dada la dificultad, para el clínico general, de interpretar las escalas y pruebas utilizadas en estos ensayos, los resultados serán expresados como porcentajes del puntaje total (5). Por ejemplo, una diferencia de 7 puntos en el ADAS-cog, cuyo puntaje máximo es 70, corresponde a un 10%.

Inhibidores de la colinesterasa

Los inhibidores de la colinesterasa fueron las primeras drogas con efecto beneficioso estadísticamente significativo demostrado para la enfermedad de Alzheimer. La primera droga fue la tacrina, aprobada por la FDA en 1993. Dada su alta frecuencia de efectos adversos, su período de titulación prolongado y la posología incómoda (4 veces al día), ha caído en desuso. Posteriormente, en 1996, la FDA aprobó el donepezilo, de posología más cómoda y mejor tolerancia, y luego la rivastigmina (6). Aún cuando la indicación aprobada es para pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderado, algunos estudios sugieren que también podría tener alguna utilidad en etapas más avanzadas de esta enfermedad (7) .

La eficacia de todos los inhibidores de la colinesterasa es similar. La duración máxima de los estudios en la fase placebo-controlado es de 1 año. Los estudios muestran que el grupo tratado logra, en promedio, un rendimiento superior en un 4% de una escala cognitiva, respecto al grupo placebo. Otra forma de expresar los resultados es que el tratamiento consigue estabilizar la enfermedad por un período de seis a nueve meses. Debe considerarse que este promedio incluye a pacientes que no presentan la respuesta esperada (más de un 50% de ellos) y otros (aproximadamente un 15%) que responden en forma muy significativa (8).

Se ha detectado también efectos beneficiosos de menor cuantía, en escalas neuropsiquiátricas y de actividades de la vida diaria.

Aunque las diferencias encontradas en estos estudios son significativas desde un punto de vista estadístico, la utilidad práctica de la escasa magnitud del efecto ha sido objeto de controversia (9,10).

Lo anterior sugiere que probablemente sólo una subpoblación de los pacientes con enfermedad de Alzheimer se beneficie con el tratamiento con inhibidores de colinesterasa.

Los efectos secundarios no deseables ocurren con mayor probabilidad en el grupo tratado que en el placebo (29 v/s 18 %) y son más frecuentes con rivastigmina que con donepezilo. Los más comunes son náuseas, vómitos y diarrea (7).

No se cuenta con estudios confiables que incluyan la variable calidad de vida. Los estudios costo-eficacia, realizados en países desarrollados, han mostrado resultados controvertidos (11,12). En Chile, con salarios mensuales cuyo promedio no supera los 600 dólares, los 130 dólares que cuesta en promedio el tratamiento hacen improbable la masificación de su uso.

Tampoco hay datos concluyentes respecto a la duración óptima del tratamiento. Parece razonable realizar una prueba terapéutica de tres meses. Si la familia, el paciente o el médico perciben algún efecto positivo, deberá continuarse mientras la velocidad de declinación cognitiva sea más lenta que la esperable por historia natural (10 %/año) y la modificación en la severidad del deterioro otorgue alguna relevancia clínica al potencial beneficio (9). El retiro de la droga debe ser gradual, reduciendo la dosis en un 50% cada dos semanas. En caso de observarse una descompensación significativa, el tratamiento debe restituirse (13).

Memantina

La memantina es un modulador de receptores glutamatérgicos, aprobada por la FDA para el tratamiento de demencias moderadas a severas (14).

Los estudios placebo-controlado disponibles tienen una duración máxima de seis meses. Comparado con placebo, los grupos tratados presentan un desempeño cognitivo promedio un 3 % superior a los pacientes tratados con placebo. El beneficio es menor para actividades de la vida diaria y trastornos neuropsiquiátricos. Las diferencias encontradas, aunque muy discretas, son significativas desde un punto de vista estadístico (15).

Los efectos colaterales son similares a los observados con placebo.

Las mismas disquisiciones, respecto a la utilidad práctica de un efecto beneficioso de magnitud tan discreta, la relación costo-beneficio y la ausencia de marcadores de calidad de vida, planteadas para los inhibidores de la colinesterasa, son válidas para esta droga.

Conclusiones

Los antecedentes revisados nos permiten concluir que las drogas antidemencia actualmente disponibles ejercen un efecto paliativo demostrado en múltiples estudios. El efecto beneficioso es, en promedio, de baja magnitud y sólo se manifiesta en mayor grado en aproximadamente el 15 % de los pacientes evaluados. También existe algún beneficio, aunque de menor cuantía, sobre las actividades de la vida diaria y los trastornos neuropsiquiátricos. Sin embargo, no se cuenta con evaluaciones de su impacto sobre la calidad de vida, lo cual es necesario en el análisis objetivo de intervenciones paliativas.

El análisis de la utilidad de estas drogas en un paciente individual debe incluir, dentro de las variables a considerar, la evaluación de la severidad de la demencia, los factores socioeconómicos, comorbilidad y la eficacia potencial de la droga. Además, se requiere una monitorización estrecha del nivel cognitivo y de los potenciales efectos colaterales, para determinar la duración del tratamiento. Los estudios de costo-eficacia realizados en países desarrollados han mostrado resultados variables. Aunque no contamos con estudios locales, el menor ingreso económico de nuestra población probablemente inclinaría la balanza en el sentido del costo respecto del beneficio.

Pensamos que la aparición de estos medicamentos se constituye en un avance importante, especialmente al mostrar que es posible potenciar la cognición del paciente demente a través de estrategias farmacológicas. Nuevos descubrimientos deberán permitirnos detener la progresión de la enfermedad e idealmente revertirla. Mientras eso ocurre tendremos que contentarnos con la realización de un diagnóstico certero, el establecimiento de un adecuado vínculo con el paciente y su cuidador, el tratamiento oportuno de las complicaciones y el uso juicioso de las drogas paliativas actualmente disponibles.

Referencias

1. Evans D, Funkenstein H, Albert M. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported. *JAMA*. 1989; 262: 2551-2556.
2. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Review: Pharmacologic and nonpharmacologic interventions improve outcomes in patients with dementia and for their caregivers. *Neurology*. 2001; 56: 1154-1166.
3. Lurie P, Almeida C, Stine N, Stine A, Wolfe S. Financial Conflict of Interest Disclosure and Voting Patterns at Food and Drug Administration Drug Advisory Committee Meetings. *JAMA*. 2006; 295: 1921-1928.
4. Lenzer J. Conflicts of interest are common at FDA. *BMJ*. 2006; 332: 991.
5. Mayeux R, Sano M. Drug Therapy: Treatment of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1670-1679.
6. Rowland L. *Current Neurologic Drugs*. William & Wilkins, Philadelphia, 1998.
7. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 1. Art N° CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593.
8. Cummings J. Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2004; 351: 56-67.
9. Guardado-Santervás P. Controversias en torno a los nuevos fármacos en el tratamiento de la demencia. Postura desfavorable. *Rev Neurol*. 2001; 32: 172-175.
10. Pryse-Phillips W. Do we have drugs for dementia? No. *Arch Neurol* 1999; 56: 735-737.
11. Leifer B. Early diagnosis of Alzheimer's disease: clinical and economic benefits. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51: S281-S288.
12. Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E, et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technol Assess*. 2006; 10: 1-160.

13. Cummings J. Treatment of Alzheimer's Disease. *Clinical Cornerstone*. 2001; 3: 27-39.
14. Fuentes P, Slachevsky A. Enfermedad de Alzheimer: Actualización en terapia farmacológica. *Rev Méd Chile*. 2005; 113: 224-230.
15. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 2. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5.