

**Estudio comparativo de la eficacia de los fármacos
anticolinesterésicos en la función cognitiva de pacientes con
Enfermedad de Alzheimer**

Study comparing the efficacy of Anticholinesterase Inhibitors on the cognitive
function in Alzheimer's disease patients

Autores:

Dra. Marta Martínez Rivera *

Dr. Manuel Menéndez González **

* Hospital Monte Naranco

** Hospital Álvarez Buylla

Contacto: Marta Martínez Rivera. e-Mail: martamartinezrivera@yahoo.es

Resumen

El objetivo de este estudio es comparar la eficacia sobre el rendimiento cognitivo de los distintos fármacos anticolinesterásicos aprobados actualmente para la Enfermedad de Alzheimer (donepezilo, rivastigmina y galantamina). Para ello se ha calculado de forma retrospectiva para cada paciente un índice que representa la variación media mensual en la puntuación del MMSE (VMM-MMSE) y que se obtiene dividiendo la variación total de puntuación en el MMSE en todo el periodo evaluado para cada paciente entre el número de meses de seguimiento. El análisis estadístico que compara los VMM-MMSE de cada fármaco demuestra que no existen diferencias significativas en la eficacia sobre el rendimiento cognitivo entre los distintos fármacos anticolinesterásicos.

Palabras clave: anticolinesterásicos, Alzheimer, función cognitiva

Abstract

The objective of this study was compare the efficacy on the cognitive function between the cholinesterase inhibitors currently approved for treatment in Alzheimer's disease (donepezil, rivastigmine and galantamine). To do that we calculated for each patient an index that represents the mean monthly shift in MMSE (VMM-MMSE) which is obtained rating the MMSE score shift in the period assessed between the number of months included. The statistical analysis comparing the VMM-MMSE for each drug shows that there are not significant differences in the efficacy on the cognitive function between the different cholinesterase inhibitors.

Keywords: Cholinesterase Inhibitors, Alzheimer, cognitive function

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) constituye la causa más frecuente de demencia en gente mayor. Es un trastorno neuro-degenerativo cuya prevalencia aumenta con el envejecimiento de la población; la incidencia anual se incrementa aproximadamente en un 1% con la edad, entre los 65-75 años y en más del 8% a partir de los 85 años, estimándose que el 20% de las personas mayores de 80 años están afectadas por esta enfermedad.

En la EA subyace un sustrato complejo aún sin resolver. Su etiología es hasta ahora desconocida y para comprender el origen de las alteraciones funcionales responsables del cuadro cognitivo y comportamental presente en esta enfermedad se han formulado diversas teorías que suponen una alteración del funcionamiento normal del SNC. La hipótesis más ampliamente aceptada es la colinérgica y las alteraciones que se producían consistían básicamente en la pérdida de neuronas colinérgicas, de receptores muscarínicos y nicotínicos, además de la disminución de la actividad del enzima colino-acetil-transferasa, encargada de la síntesis de acetilcolina. La formulación de la hipótesis colinérgica inició una nueva vía de investigación para el tratamiento de la EA que ha resultado, hasta la actualidad, la única con cierta eficacia [1].

Actualmente no se dispone de un tratamiento curativo, sino tan sólo sintomático o paliativo que intenta controlar los síntomas cognitivos y psiquiátricos así como el mantenimiento de la capacidad funcional; los tratamientos farmacológicos incluyen los fármacos anticolinesterásicos (IChE) y la memantina.

Los IChE han demostrado efectos beneficiosos sobre los tres ámbitos sintomáticos en la EA: cognitivo, conductual y funcional. En Europa la Agencia de Evaluación de Productos Médicos aprobó de forma centralizada el uso de rivastigmina, los otros IChE están aprobados de forma individualizada en los respectivos países europeos. Aunque existen varios estudios que comparan la eficacia de un fármaco anticolinesterásico respecto a otro, pocos estudios han abordado una comparativa conjunta de los tres IChE aprobados en la actualidad, lo cual es el objetivo de este estudio.

Diseño: material, pacientes y métodos

Se revisaron las historias clínicas de 90 pacientes con demencia degenerativa primaria tipo Enfermedad de Alzheimer según los criterios DSM IV tratados con alguno de los fármacos anticolinesterásicos disponibles actualmente en el mercado (Donepezilo, Galantamina y Rivastigmina). La muestra se ha constituido seleccionando de forma consecutiva 30 pacientes de cada grupo terapéutico.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 70 años
- Dosis terapéutica: donepezilo (5-10mg/día), rivastigmina (6-12mg/día), galantamina (16-24mg/día)
- Duración mínima (4 meses) de forma continuada
- Estadío leve-moderado (MMSE 14-26)

Criterios de exclusión

- Tratamiento previo con otro IChE
- Tratamiento concomitante con memantina

Para cada paciente se ha recogido la puntuación en el MMSE al inicio del tratamiento y en el momento de la realización del estudio. Para facilitar la comparación de la eficacia de los distintos fármacos estudiados para cada paciente se ha calculado un índice que representa la variación media mensual en la puntuación del MMSE (VMM-MMSE) y que se obtiene dividiendo la variación total de puntuación en el MMSE en todo el periodo evaluado para cada paciente entre el número de meses de seguimiento.

Resultados

Descripción de la muestra

La distribución por sexos resultó en 40 hombres y 50 mujeres.

La edad de los pacientes estudiados se encuentra entre 70 años (criterio de inclusión) y 98 años, con una media de 81,99 años y una desviación típica de 7,07.

Variación media mensual en la puntuación del MMSE (VMM-MMSE)

La variación global oscila de -0,71 a +0,33 con una media de -0,14 y una desviación típica de 0,20.

La variación por grupos terapéuticos se muestra en la tabla siguiente:

Tratamiento	Media	Desv. típ.
Donepezilo	-,1077	,20145
Galantamina	-,1867	,18951
Rivastigmina	-,1280	,23336
Total	-,1408	,20930

Comparación de medias en la variación media mensual en la puntuación del MMSE

El test ANOVA revela que no existen diferencias inter-grupos en la variación media mensual en la puntuación del MMSE entre los distintos grupos terapéuticos ($p=0,31$). Igualmente el análisis por pares demuestra que no existen diferencias entre los distintos grupos terapéuticos.

Discusión

Dado que no todos los IChE presentan el mismo perfil farmacodinámico y los beneficios obtenidos derivan en algunos casos no sólo de la inhibición de la AChE sino también de la BChE (como la rivastigmina con acción dual) o de acciones potenciadoras de la nicotínica (como la galantamina y el donepezilo) [3] cabría esperar que pudieran existir diferencias en su eficacia. Hasta la fecha son numerosos los estudios que han evaluado la eficacia de los distintos IChE frente a placebo o por pares (con resultados dispares como veremos resumidamente a continuación), pero exceptuando algún metaanálisis no existe ningún estudio dirigido a comparar simultáneamente la eficacia de los tres fármacos entre sí [4].

Un meta-análisis que compara la eficacia en el rendimiento cognitivo de rivastigmina, donepezilo y galantamina frente a placebo concluyó que no existen diferencias significativas en los diferentes tests de valoración utilizados aunque con donepezilo y rivastigmina se necesitan dosis mayores y un tiempo de tratamiento más prolongado para lograr el mismo efecto respecto a galantamina [5].

Otro estudio comparó donepezilo con galantamina valorando los efectos positivos en el rendimiento cognitivo en pacientes con EA y se concluyó que nuevamente el donepezilo era ligeramente superior, además de tener menos efectos secundarios, ser mejor tolerado por el paciente y después de seis meses de tratamiento menor coste terapéutico [6].

Por el contrario, otro estudio, que utiliza el índice NNT (número de pacientes que necesitan ser tratados con IChE en comparación con placebo para que un paciente obtenga un beneficio específico) obtienen los siguientes resultados: Donepezilo (10mg/día) tiene un NNT=4, Rivastigmina (12mg/día) de 5 y Galantamina (16-24mg/día) de 7 [7].

La disparidad de conclusiones mostrada en los distintos trabajos, parece sugerir, más allá de consideraciones relacionadas con los intereses de la industria farmacéutica, que no existen grandes diferencias en la eficacia de los distintos IChE en la EA, lo que concuerda con los resultados alcanzados en este estudio.

Conclusiones

No existen diferencias significativas en la eficacia sobre los síntomas cognitivos entre los distintos fármacos anticolinesterásicos aprobados actualmente para la Enfermedad de Alzheimer.

Referencias

1. Gibert-Rahola J, Moreno-Brea MR. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. Barcelona: SAMED, 2004
2. Martínez Lage JM, del Ser Quijano T: Alzheimer 2004: la pragmática necesaria. Aula Médica Ediciones, Madrid 2004
3. Hogan DB, Patterson C. Progress in clinical neurosciences: treatment of Alzheimer's disease and other dementias-review and comparison of the cholinesterase inhibitors. Can J Neurol Sci. 2002;29(4):306-14
4. Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, Loulou MM, Einarson TR. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. CMAJ. 2003;169 (6):557-64.
5. Ritchie CW, Ames D, Clayton T, Lai R. Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. Am J Geriatr. 2004;12(4):358-69.
6. Jones RW, Soininen H, Hager K, Aarsland D, Passmore P, Murthy A, Zhang R, Bahra R. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2004;19(1):58-67
7. Jones RW. Drug treatment of Alzheimer's disease. Reviews in clinical gerontology. 2002;12:165-173