



# Baliarda en NEUROLOGIA

Año 6 • Vol. 6, Nº 3 • Agosto 2016



**Tratamiento a Largo Plazo con Donepecilo en la Enfermedad de Alzheimer**  
Psychogeriatrics 16(2):107-115, Mar 2016. Pág. 3

**Donepecilo y Rehabilitación Cognitiva en la Enfermedad de Alzheimer**  
Geriatrics and Gerontology International 16(2):200-204, Feb 2016. Pág. 6

**Donepecilo en la Enfermedad de Alzheimer**  
Acta Neurologica Scandinavica 131(5):259-267, May 2015. Pág. 8

**El Donepecilo en la Demencia con Cuerpos de Lewy**  
Drugs of Today 51(10):579-590, Oct 2015. Pág. 11

**Fuente:** Psychogeriatrics 16(2):107-115, Mar 2016  
**Autores:** Arai H, Sumitomo K, Toyoda T y colaboradores  
**Institución:** Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokio y otros centros participantes; Japón  
**Título:** Disease State Changes and Safety of Long-Term Donepezil Hydrochloride Administration in Patients with Alzheimer's Disease: Interim Results from the Long-Term, Large-Scale J-GOLD Study in Japan

# Tratamiento a Largo Plazo con Donepecilo en la Enfermedad de Alzheimer

En el 75% de los pacientes tratados con donepecilo por enfermedad de Alzheimer se observó mantenimiento o mejoría en las pruebas funcionales durante los primeros 24 meses del estudio, lo que indica que el fármaco es eficaz para enlentecer la progresión de la afección, con baja incidencia de efectos adversos.

## Introducción

Se estima que 44 millones de personas a nivel mundial presentan demencia, y este número será cada vez mayor; la enfermedad de Alzheimer (EA) representa la mayor proporción de casos de este trastorno. El hidrocloreuro de donepecilo fue aprobado en Japón en 1999 como el primer fármaco para tratar la EA, puesto que se observó que podía reducir la progresión de los síntomas de demencia en sujetos con enfermedad en estadios leves y moderados. El uso de 10 mg diarios de este compuesto fue aprobado posteriormente para individuos con EA grave, por lo que el donepecilo es utilizado para tratar esta afección en todos sus estadios.

Existen pocos estudios a largo plazo en los que se hayan seguido muchos pacientes con EA tratados con donepecilo, por lo que hay poca información sobre los cambios en las actividades de la vida diaria con pruebas de estadificación funcional (*Functional Assessment Staging Test* [FAST]) asociados con el tratamiento. La realización de estas pruebas podría ofrecer información importante no sólo para los pacientes sino para sus cuidadores, sus familias y los médicos, puesto que puede ayudar a guiar el tratamiento y preparar para las complicaciones que aparecerán en el futuro. Se realizó un estudio a largo plazo con 10 000 pacientes con EA tratados con donepecilo y seguidos por 48 meses; se presentan en este artículo los resultados preliminares relacionados con cambios en el estado de la enfermedad y la seguridad del tratamiento hasta 24 meses.

## Métodos

Se incluyeron pacientes con EA diagnosticados mediante la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) con demencia de gravedad leve o moderada (FAST 4 y 5, respectivamente). Los individuos recibieron inicialmente 3 mg del compuesto por día las primeras una o 2 semanas, y luego la dosis se incrementó a 5 mg diarios; en sujetos con EA grave se utilizaron dosis de 10 mg, luego de que hubieran recibido 5 mg diarios por al menos 4 semanas (con ajuste de las dosis según los síntomas a criterio del médico). Si en algún momento del tratamiento los pacientes suspendían el fármaco por 3 semanas o más se los retiró del estudio.

Se registró el inicio de la enfermedad, las complicaciones, el uso concomitante de medicación y el requerimiento de servicios en el hogar o de cuidados a largo plazo. Se evaluó la eficacia del donepecilo mediante el sistema FAST (utilizado al inicio del tratamiento y tras 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 y 48 meses) y otras dos escalas (*Mini-Mental State Examination* [MMSE] y *Hasegawa's Dementia Scale-Revised* [HDS-R]). Se registraron todos los efectos adversos, incluidos los cambios en el examen físico, que aparecieron durante el tratamiento (excepto la exacerbación de los síntomas, considerada parte de la progresión de la enfermedad). Se llevaron a cabo evaluaciones de la función cognitiva 12 semanas después del inicio del ensayo y en todos los momentos en los que se realizó la prueba FAST. Se efectuó

un análisis de regresión logística multivariada para determinar la mejoría y el mantenimiento o la exacerbación de los síntomas tras 24 meses de tratamiento, y pruebas de la *t* para evaluar los cambios en la función cognitiva en distintos momentos. Para el análisis multivariado se consideraron significativos valores de  $p < 0.1$ .

## Resultados

Se incluyeron pacientes de 1798 instituciones; de 3964 informes de casos se excluyeron 102 para el análisis de seguridad (por información duplicada, falta de seguimiento o errores en la inclusión o evaluación de seguridad) y otros 681 fueron excluidos del análisis de eficacia por falta de información sobre este parámetro, y 6 más por el uso de donepecilo para tratar otros cuadros; luego de 12, 18 y 24 meses hubo información disponible de 2965, 2465 y 1427 casos, en ese orden (el resto abandonó el tratamiento). En total se consideraron 3861 individuos en el grupo evaluado para la seguridad y 3176 para el análisis de eficacia. La proporción de mujeres fue mayor en comparación con los hombres (67% contra 33%, respectivamente) y la media de edad fue de 80.2 años. El 71.3% de los individuos presentaba demencia FAST 4, mientras que los restantes se clasificaron como FAST 5.

Tras 6, 12, 18 y 24 meses de tratamiento se observó mejoría en los puntajes de FAST en el 14.3%, 18.5%, 19.1% y 19.4%, respectivamente. Los porcentajes correspondientes a los individuos que presentaron deterioro en los puntajes de FAST fueron, en el mismo orden, 8.9%, 17%, 20.5% y 25.2% de los pacientes, en ese orden; el porcentaje de individuos con mantenimiento o mejoría del estadio FAST con respecto al inicio del estudio fue del 91.1%, 83%, 79.5% y 74.8% en esos momentos, respectivamente. En el análisis de regresión logística multivariada se identificaron como variables relacionadas con la

mejoría y el mantenimiento o la exacerbación del puntaje FAST, el nivel de independencia en la vida diaria del anciano con demencia ( $p < 0.001$ ), la duración de la enfermedad ( $p = 0.059$ ) y la categoría del requerimiento de cuidados a largo plazo ( $p = 0.144$ ). Esta última variable fue excluida como factor por la falta de significación estadística y la similitud con la primera dimensión. También se incluyeron dentro del modelo el sexo, la edad de inicio del trastorno y la presencia de ciertas complicaciones (hipertensión arterial, hiperlipidemia como anomalía en el metabolismo de los lípidos, y diabetes) y nuevamente las variables relacionadas con la mejoría y el mantenimiento o la exacerbación de FAST fueron el nivel de independencia ( $p = 0.001$ ) y la duración de la enfermedad ( $p = 0.005$ ). En cuanto a las otras dos escalas, utilizadas para evaluar la función cognitiva, MMSE y HDS-R, se detectó mejoría significativa tras 12 semanas y 6 meses, mantenimiento de los puntajes luego de 12 y 18 meses y deterioro significativo tras 24 meses. Algunos efectos adversos detectados frecuentemente fueron menor apetito, náuseas, agitación, diarrea, vómitos y mareos.

## Discusión y conclusiones

En pacientes con EA sin tratamiento con donepecilo se estima que la enfermedad progresa de gravedad leve a moderada (de FAST 4 a FAST 5) en 24 meses, y de moderada a grave (FAST 6) en 18 meses. En el presente estudio no se incluyeron pacientes no expuestos a este fármaco, por lo que no fue posible comparar el tratamiento con un grupo control, pero en el 75% de los individuos se observó mantenimiento o mejoría en los estadios FAST durante los primeros 24 meses del protocolo, lo que indica que el donepecilo es eficaz para enlentecer la progresión de la enfermedad. Los factores relacionados en forma significativa con la mejoría y el mantenimiento o la exacerbación de

**Tabla 1.** Porcentaje de pacientes en quienes el estadio FAST mejoró o se deterioró (en comparación con el inicio del tratamiento).

Momento de la evaluación	Número de pacientes	Mejoría en el estadio FAST		Exacerbación del estadio FAST		Mejoría o mantenimiento del estadio FAST	
		Número de pacientes	Porcentaje (%)	Número de pacientes	Porcentaje (%)	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Luego de 6 meses	2747	394	14.3	245	8.9	2502	91.1
Luego de 12 meses	2292	424	18.5	389	17	1903	83
Luego de 18 meses	1829	349	19.1	375	20.5	1454	79.5
Luego de 24 meses	1136	220	19.4	286	25.2	850	74.8

FAST: *Functional Assessment Staging Test*.

Tabla 2. Aparición de efectos adversos farmacológicos.

Ítems	Total	Nivel de gravedad	
		Grave	No grave
Número de instituciones del estudio	1114	-	-
Número de pacientes del estudio	3861	-	-
Número de pacientes que presentaron EAF	288	28	261
Casos de EAF	366	40	326
Incidencia de EAF (porcentaje de pacientes)	7.5%	0.7%	6.8%
Tipo de EAF <sup>1</sup>	Casos de EAF por tipo (y porcentaje)		
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Menor apetito	55 (1.4)	3 (0.1)	52 (1.3)
Trastornos psiquiátricos			
Agitación	34 (0.9)	-	34 (0.9)
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	10 (0.3)	-	10 (0.3)
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	27 (0.7)	-	27 (0.7)
Náuseas	50 (1.3)	5 (0.1)	45 (1.2)
Vómitos	20 (0.5)	2 (0.1)	18 (0.5)

EAF, efectos adversos farmacológicos. <sup>1</sup>Sólo se incluyen en la tabla los EAF con 10 casos o más.

los puntajes FAST tras 24 meses fueron el nivel de independencia en la vida diaria de ancianos con demencia y la duración de la enfermedad. Si bien la diabetes, la hiperlipidemia y la hipertensión arterial se asociaron previamente con la aparición del trastorno, no fueron identificados como factores relacionados en el presente análisis preliminar. Los autores consideran que sería importante evaluar si estas complicaciones estables o no, más allá de su ausencia o presencia.

Existen informes sobre la mejoría transitoria en la función cognitiva en las primeras 12 semanas luego del inicio del tratamiento con donepecilo, con deterioro posterior progresivo (hasta 3 puntos menos en la MMSE por año). En el presente estudio, la reducción de la función cognitiva fue mucho menor de la informada previamente en individuos no tratados. La incidencia de efectos adversos farmacológicos en este ensayo fue del 7.5% tras 24 meses, menor de la informada en un trabajo previo de 24 semanas, otro de 52 se-

manas y un estudio de vigilancia posterior a la comercialización (10.3%, 27.3% y 10.7%, respectivamente). Es posible que este fenómeno se deba a la mejor comprensión actual de los cuidados médicos y de enfermería que requieren estos pacientes, además de los tratamientos no médicos disponibles.

Los autores concluyen que éste es el estudio prospectivo más grande de individuos japoneses con EA, y refleja la realidad de la práctica clínica diaria.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<b>Código Respuesta Rápida</b> (Quick Response Code, QR)
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152482">www.siicsalud.com/dato/resiic.php/152482</a>

**Fuente:** Geriatrics and Gerontology International 16(2):200-204, Feb 2016

**Autores:** Matsuzono K, Hishikawa N, Abe K y colaboradores

**Institución:** Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama y otros centros participantes; Japón

**Título:** Combination Benefit of Cognitive Rehabilitation plus Donepezil for Alzheimer's Disease Patients

# Donepecilo y Rehabilitación Cognitiva en la Enfermedad de Alzheimer

La combinación de donepecilo y rehabilitación cognitiva es más beneficiosa que la farmacoterapia sola en los pacientes con enfermedad de Alzheimer de grado leve o moderado.

## Introducción y objetivos

La demencia es un problema emergente en el mundo actual y acompaña al envejecimiento progresivo de la población. El fenómeno se registra no sólo en los países desarrollados, sino también en los países en desarrollo. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma de demencia más común en el mundo. Se aprobaron 4 fármacos para su utilización en la EA: el donepecilo, la galantamina, la rivastigmina y la memantina. Aunque éstos mejoran temporariamente la función cognitiva de los pacientes con EA durante unos 6 meses, la función cognitiva vuelve a deteriorarse a partir de ese momento para continuar en declinación. Todavía no se cuenta con un tratamiento farmacológico que detenga totalmente la progresión de la EA.

En cambio, los tratamientos no farmacológicos constituyen una estrategia alternativa para mantener las funciones cognitivas en la EA o, incluso, para mejorarlas. Sin embargo, hay pocos estudios controlados sobre estos tratamientos, en especial sobre los de rehabilitación cognitiva. El objetivo de la presente investigación fue evaluar el efecto adyuvante de la rehabilitación cognitiva en pacientes con EA leve y moderada en tratamiento con donepecilo.

## Pacientes y métodos

El protocolo de investigación definió un estudio retrospectivo de cohorte, realizado con pacientes asistidos entre 2006 y 2009. Se incorporaron 55 pacientes con diagnóstico de EA de acuerdo con los criterios de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) o de

la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). El objetivo del estudio fue incorporar a pacientes con grados de demencia entre leves y moderados, con un puntaje de la *Mini-Mental State Examination* (MMSE) entre 15 y 20. Todos los pacientes presentaban hiperintensidad periventricular y de la sustancia blanca profunda en la resonancia magnética (RM) medida por la escala de Fazekas modificada y todos fueron tratados con donepecilo. Se analizaron retrospectivamente dos subgrupos de pacientes: los que habían recibido rehabilitación ambulatoria y los que no lo habían hecho. Se identificaron 23 pacientes que habían recibido sólo donepecilo (grupo D) y 32 que habían recibido donepecilo y rehabilitación ambulatoria (grupo D+R), durante un año. La rehabilitación ambulatoria para los pacientes con demencia consistió en fisioterapia, terapia ocupacional y terapia del lenguaje, llevadas a cabo con una frecuencia de una vez por semana o de 2 veces por semana, mediante gimnasia grupal, labores manuales grupales con mimbre o con cuero, actividades creativas (dibujo, recortes, tejido, arreglos florales), canto coral y asistencia a representaciones teatrales. El puntaje MMSE se examinó en dos oportunidades en los 55 pacientes con EA: al comienzo del estudio y al cabo de un año. La evaluación comparativa final incluyó el puntaje MMSE, la dosis de donepecilo recibida y la variación en la hiperintensidad periventricular y en la hiperintensidad de la sustancia blanca profunda evaluada por RM. Los datos se analizaron con la prueba no paramétrica de la *U* de Mann-Whitney para comparar los puntajes clínicos entre el gru-

po D y el grupo D+R. Las diferencias en los puntajes MMSE de cada grupo se evaluaron con la prueba del orden con signo de Wilcoxon. Las subescalas del puntaje MMSE se valoraron con la prueba de McNemar. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo.

## Resultados

No se observaron diferencias significativas en los datos demográficos de los dos grupos. La edad del grupo D (media  $\pm$  desviación estándar) fue de  $75.9 \pm 9.5$  años y la del grupo D+R, de  $77.4 \pm 7.6$  años. La RM se realizó a 22 pacientes del grupo D y 31 pacientes del grupo D+R. La hiperintensidad periventricular del grupo D fue de  $1.3 \pm 0.9$  y la del grupo D+R, de  $1.3 \pm 0.8$ . La hiperintensidad de la sustancia blanca profunda del grupo D fue de  $1.1 \pm 1.1$  y la del grupo D+R, de  $1.1 \pm 1$ . La dosis de donepecilo recibida por los pacientes del grupo D fue de  $4.1 \pm 1$  mg/día; los pacientes del grupo D+R recibieron  $4.1 \pm 1$  mg/día. El puntaje MMSE basal fue  $21.7 \pm 3$  en el grupo D y  $21.7 \pm 2.2$  en el grupo D+R. En la evaluación realizada un año después, el puntaje MMSE del grupo D permaneció en  $21.5 \pm 3.6$ , mientras que en el grupo D+R aumentó a  $24 \pm 1.6$  ( $p < 0.001$ ). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el análisis de las subescalas del puntaje MMSE ni en las RM de control.

## Discusión y conclusiones

El estudio mostró que la administración de donepecilo preservó la función cognitiva de los pacientes con EA al cabo de un año de tratamiento. En cambio, la combinación del tratamiento farmacológico con donepecilo y la rehabilitación cognitiva como terapia adyuvante mejoró significativamente la función cognitiva (medida por el puntaje MMSE) al cabo de un año de tratamiento. Entre las subescalas del puntaje MMSE, la tasa de precisión en la orientación geográfica, el recuerdo de 3 palabras y el desempeño lingüístico (composición) disminuyeron en el grupo D, mientras que aumentaron en el grupo D+R (diferencias no significativas). Entre las subescalas del puntaje MMSE, la orientación geográfica y el recuerdo de 3 palabras están asociados principalmente con la función del circuito de Papez (que incluye el hipocampo y el área de asociación temporal inferior), mientras que el desempeño lingüístico se vincula con el lóbulo parietal. La rehabilitación cognitiva implementada por los autores consistió en una mezcla de

terapias físicas, ocupacionales y del lenguaje, que potencialmente estimulan la memoria de trabajo, en relación con el circuito de Papez y las funciones parietales. Los estudios controlados previos indicaron que la rehabilitación cognitiva sola no logró resultados significativos, en comparación con un grupo control que no había recibido rehabilitación. En cambio, otros trabajos confirmaron la observación de una mejoría en las tareas cognitivas específicas y en las tareas funcionales específicas cuando la farmacoterapia se asoció con la rehabilitación cognitiva.

Los estudios previos tuvieron algunas limitaciones, como una variedad restringida de métodos de rehabilitación, una duración del período de análisis menor de 6 meses y una cantidad insuficiente de evaluaciones. Los autores sostienen que el diseño metodológico les permitió evaluar el efecto de la rehabilitación cognitiva y reconocen que el carácter retrospectivo del ensayo puso algunas limitaciones, así como haber restringido la población a pacientes con EA de grado leve o moderado. También sostienen que son necesarios estudios prospectivos controlados para comprender acabadamente los efectos de la rehabilitación cognitiva y de la farmacoterapia, solas y en combinación. Las investigaciones futuras deberán evaluar no sólo las funciones cognitivas, sino también los aspectos emocionales en los pacientes con EA en todo el espectro de gravedad de la enfermedad. Es posible, incluso, que el puntaje MMSE no sea suficiente como herramienta para un análisis cuantitativo riguroso, ya que fue diseñado específicamente para la pesquisa de las demencias. Los investigadores añaden como limitación de su estudio que no se evaluó la función frontal, mediante, por ejemplo, una escala de apatía. En conclusión, esta investigación demostró que la combinación de donepecilo y rehabilitación cognitiva es más beneficiosa que la farmacoterapia sola en los pacientes con EA de grado leve o moderado.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,  
palabras clave, patrocinio, conflictos  
de interés, especialidades médicas,  
autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resic.php/152483](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/152483)

**Fuente:** Acta Neurologica Scandinavica

131(5):259-267, May 2015

**Autores:** Lee JH, Jeong SK, Dash A y colaboradores

**Institución:** University of Ulsan College of Medicine, Seúl, Corea del Sur

**Título:** Donepezil Across the Spectrum of Alzheimer's Disease: Dose Optimization and Clinical Relevance

# Donepecilo en la Enfermedad de Alzheimer

El uso de donepecilo se asoció con preservación de la capacidad funcional de los pacientes con Alzheimer, lo que enlentece el deterioro de la capacidad de llevar a cabo las actividades de la vida diaria. El tratamiento desde estadios tempranos y la continuación a largo plazo son beneficiosos para la preservación de la cognición y las capacidades funcionales.

## Introducción

La causa más frecuente de demencia a nivel mundial es la enfermedad de Alzheimer (EA), trastorno neurodegenerativo irreversible, con una incidencia cada vez mayor debido al envejecimiento poblacional. Se estima que 35.6 millones de personas vivían con esta enfermedad en 2010, y que esta cifra se duplicará cada 20 años; en la mitad de los casos, la gravedad del cuadro es moderada a grave. La EA se caracteriza por deterioro cognitivo progresivo, con pérdida de la memoria episódica; alteraciones en la atención y concentración, la orientación, el juicio, la capacidad visoespacial, la función ejecutiva y el lenguaje. En los estadios graves hay menor comunicación y movilidad, y puede observarse apraxia, agnosia y síntomas neuropsiquiátricos que requieren tratamientos especializados.

La terapia para la EA, que se basa en inhibidores de la acetilcolinesterasa, puede mejorar considerablemente la calidad de vida de los pacientes. De los tres fármacos de este tipo, donepecilo, rivastigmina y galantamina, sólo el primero ha sido aprobado para todo el espectro de la enfermedad (estadios leves, moderados y graves), en dosis diarias de 5 a 10 mg diarios. Recientemente se aprobó el uso de 23 mg diarios de donepecilo cuando la enfermedad es moderada a grave, puesto que se observó que las dosis previas inhibían la actividad de la enzima en un 20% a 40%, con relación entre la dosis y la respuesta. En pacientes con cuadros graves, el déficit colinérgico es mayor, por lo que las dosis mayores serían más eficaces (y existen pruebas de que son

seguras y bien toleradas). Los comprimidos de 23 mg son formulaciones de liberación prolongada, a diferencia de las anteriores, por lo que pueden ser administrados una vez por día, con mayor concentración plasmática máxima, pero sin picos considerables (lo que podría mejorar la eficacia y evitar efectos adversos).

## Donepecilo en distintos estadios de la EA

En un metanálisis de 2376 pacientes con EA leve a moderada se observó una diferencia significativa en cuanto a la subescala cognitiva de la *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-cog) tras 12 y 24 semanas a favor del uso de donepecilo ( $p < 0.001$ ), con diferencias significativas entre la dosis de 5 y 10 mg diarios tras 18 y 24 semanas ( $p = 0.015$  y  $p = 0.005$ , respectivamente). Los beneficios del fármaco fueron independientes del puntaje basal de la *Mini-Mental State Examination* o del *Clinical Dementia Rating* y de la edad, el sexo o el consumo de nicotina. La probabilidad de que hubiera mejoría en la *Clinician's Interview-Based Impression of Change*, con consideración de la opinión de los cuidadores (CIBIC-plus), fue significativamente superior en los pacientes que recibieron donepecilo tras 12 y 24 semanas ( $p \leq 0.001$ ), especialmente en los tratados con 10 mg del fármaco (1.2 y 1.3 veces mayor probabilidad en comparación con la dosis de 5 mg tras 12 y 24 semanas, respectivamente). En general, este fármaco fue bien tolerado y los efectos adversos, transitorios y de intensidad leve a moderada, se asociaron con el efecto colinérgico.

**Tabla 1.** Resultados de la ADAS-cog y la CIBIC-plus tras 12 y 24 semanas del uso de 5 y 10 mg de donepecilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Semanas	5 mg diarios contra placebo (IC 95%)	Valor de p	10 mg diarios contra placebo (IC 95%)	Valor de p	Valor de p entre 10 y 5 mg diarios
Diferencia en puntajes de la ADAS-cog					
12	-2.1 (-2.6 a -1.6)	< 0.001	-2.5 (-3.1 a 2)	< 0.001	NS
24	-2.0 (-2.7 a -1.3)	< 0.001	-3.1 (-3.9 a -2.4)	< 0.001	0.005
Diferencia en odds ratio de mejoría en la CIBIC-plus					
12	1.8 (1.5 a 2.1)	< 0.001	1.9 (1.5 a 2.4)	< 0.001	NS
24	1.9 (1.5 a 2.4)	0.001	2.1 (1.6 a 2.8)	< 0.001	NS

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale; CIBIC-plus: Clinician's Interview-Based Impression of Change, con consideración de la opinión de los cuidadores; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

**Tabla 2.** Resultados de la SIB y el Modified Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory for severe Alzheimer's disease (ADCS-ADL-severe) tras 6 meses del uso de 5 o 10 mg de donepecilo o placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer (según intención de tratar modificada).

	Diferencia en la media de cuadrados mínimos	Intervalo de confianza del 95%	Valor de p
SIB	5.7	1.5-9.8	0.008
(ADCS-ADL-severe)	1.7	0.2-3.2	0.03

SIB: Severe Impairment Battery.

En el 20% de los pacientes con EA la enfermedad es grave, y existen pruebas de que el donepecilo puede mejorar la cognición y preservar la función en muchos de estos individuos. El uso de dosis de 5 y 10 mg diarios durante 6 meses se asoció con mejores puntajes de la *Severe Impairment Battery* (SIB), incluso con mejoría clínica (especialmente en el lenguaje, la praxia y la dimensión visoespacial), y se observó deterioro en los pacientes que recibieron placebo ( $p = 0.003$  y  $p = 0.008$  tras 3 y 6 meses, en ese orden). La incidencia de efectos adversos graves fue similar entre los grupos. En otra investigación, en la que se combinaron resultados de 3 estudios, la diferencia neta entre los sujetos que recibieron el fármaco y el grupo placebo en cuanto a los puntajes de la SIB fue de 6.4 puntos (+2.6 contra -3.7 puntos en estos grupos con respecto al nivel basal, respectivamente, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 4.5 a 8.2,  $p < 0.0001$ ); la proporción de individuos tratados con estabilización o mejoría en los puntajes de la SIB fue significativamente mayor en el primer grupo ( $p = 0.0001$ ). El rendimiento de los pacientes que recibieron el fármaco fue superior en cuanto a la memoria, el lenguaje, la orientación, la atención, la praxia, la interacción social y la función visoespacial, en comparación con los expuestos a placebo. El tratamiento, en general, fue bien tolerado y eficaz en individuos con distinta gravedad de la enfermedad. En una de las investigaciones incluidas en este análisis, los pacientes con EA grave recibieron el fármaco por 24 semanas, y se halló una relación entre la dosis y la respuesta (mejores puntajes de la SIB en los su-

jetos que recibieron 10 mg diarios del fármaco, en comparación con 5 mg, y diferencias significativas en comparación con placebo tras 8, 16 y 24 semanas,  $p < 0.001$ ). Se observó una diferencia significativa entre las dosis en cuanto a los puntajes de la CIBIC-plus, por lo que los autores sugirieron que 10 mg diarios de donepecilo serían adecuados para mejorar la función global de pacientes con EA grave.

En la investigación en la que se evaluó la dosis de 23 mg diarios de donepecilo se comparó ésta con la de 10 mg en pacientes con EA moderada a grave que ya recibían la segunda dosis. Tras 24 semanas, la diferencia en los puntajes de la SIB fue significativamente mayor en los sujetos que habían recibido la dosis mayor (+2.6 contra +0.4 en los tratados con 10 mg diarios, diferencia de 2.2 puntos,  $p < 0.001$ , según intención de tratar). La diferencia entre las dosis en cuanto a este puntaje fue significativa tras 6, 12, 18 y 24 semanas ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$  y  $p < 0.001$ , en ese orden), y fue independiente de la administración concomitante de memantina ( $p = 0.003$  y  $p = 0.007$  en pacientes que la recibían o no, respectivamente). No se detectaron diferencias significativas entre las dosis en cuanto a la función global de los pacientes (estimada mediante la CIBIC-plus) ni en otros puntajes evaluados. En un análisis posterior de individuos con mayor gravedad de la enfermedad (> 70% de la muestra total), la diferencia en los cambios en el puntaje de la SIB entre las dosis fue aún mayor (3.1 puntos a favor de la dosis mayor,  $p < 0.001$ ); el uso de 23 mg diarios se asoció, además, con mejores puntajes de la CIBIC-plus en comparación con

10 mg diarios ( $p = 0.028$ ). Este hallazgo implicaría que la dosis mayor parece beneficiar especialmente a pacientes con enfermedad más grave.

La frecuencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento fue mayor en los sujetos que recibieron 23 mg del fármaco (73.7% contra 63.7% en el otro grupo), pero la intensidad fue leve a moderada. Los más comunes fueron gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), y generalmente cedieron luego del primer mes de tratamiento.

El uso de 23 mg diarios de donepecilo se asoció con mejoría en 8 dimensiones de los puntajes de la SIB, en comparación con 5 para la dosis de 10 mg (en sujetos expuestos a esta última hubo deterioro en 2 dimensiones); la dosis mayor se asoció con resultados numéricos superiores en 6 dominios (diferencia significativa en 3: lenguaje, capacidad visoespacial y construcción) en comparación con la dosis menor. En individuos con enfermedad más avanzada, la diferencia entre las dosis fue más notoria en cuanto al lenguaje, la memoria, la destreza visoespacial, la atención y la construcción (diferencias significativas en todos los casos), especialmente la primera dimensión. A mayor gravedad de la enfermedad, la diferencia en el efecto de las dos dosis fue mayor, especialmente para la praxia, el lenguaje y la construcción, con efectos positivos también en cuanto a la memoria y la interacción social. En un análisis de subgrupos de pacientes asiáticos los resultados fueron similares a los de la muestra general. Hay indicios de que en pacientes con muy bajo peso, poco apetito, bradicardia o antecedentes de hemorragia gastrointestinal, el uso de 23 mg diarios del fármaco podría no ser adecuado.

### Inicio temprano y tratamiento a largo plazo

Se estima que la tasa de progresión del deterioro cognitivo leve a EA es del 10% al 15% por año, mientras que en ancianos sin trastornos cognitivos es del 1% al 3%. En sujetos con deterioro, expuestos a 10 mg diarios de donepecilo, se observó una mejoría significativa en algunos parámetros (incluidos los puntajes de la ADAS-cog) en comparación con placebo; el deterioro (evaluado por distintas pruebas, como la MMSE) fue mayor cuando se retrasó el tratamiento, en comparación con sujetos que lo recibieron en forma continua. La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados, y la frecuencia fue

menor durante el tratamiento. En un estudio de 52 semanas de pacientes con EA grave expuestos a 10 mg de donepecilo se observó que la mejoría en los puntajes de la SIB, presente tras 24 semanas, fue relativamente menor luego de 36 semanas. Un factor importante relacionado con este efecto fue si los sujetos habían recibido o no el fármaco en la primera etapa (controlada con placebo y a doble ciego) y la dosis: en quienes recibieron 10 mg diarios del compuesto en forma ininterrumpida se observaron beneficios hasta un año después, sin efectos adversos considerables. En otro estudio se replicaron estos resultados y se detectó que hubo mayor beneficio en sujetos con enfermedad moderada, en comparación con otros con EA grave.

Los efectos adversos colinérgicos suelen ser transitorios y están presentes en las primeras 2 a 4 semanas de tratamiento. Las tasas y el tipo y momento del efecto parecen ser similares cuando se titulan las dosis de 5 a 10 mg o de 10 a 23 mg diarios. Tras 15 días del inicio de la terapia se observan concentraciones estables de este fármaco; se recomienda que la dosis de 10 mg sea precedida por al menos 4 a 6 semanas de 5 mg, y que la de 23 mg sea administrada cuando los sujetos recibieron la primera dosis por unos 3 meses.

### Conclusiones

El uso de donepecilo se asoció con preservación de la capacidad funcional de los pacientes con EA, lo que enlentece el deterioro de la capacidad de llevar a cabo las actividades de la vida diaria, reduce la carga para los cuidadores y permite a los individuos vivir en la comunidad por más tiempo. El tratamiento desde estadios tempranos y la continuación a largo plazo son beneficiosos para la preservación de la cognición y las capacidades funcionales, especialmente si se utilizan dosis altas (de hasta 23 mg diarios).

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resic.php/152481](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/152481)

**Fuente:** Drugs of Today 51(10):579-590, Oct 2015  
**Autores:** Szigeti K, Hafeez MU  
**Institución:** University of Buffalo, Buffalo, EE.UU.  
**Título:** Exploring the Role of Donepezil in Dementia with Lewy Bodies

# El Donepecilo en la Demencia con Cuerpos de Lewy

El donepecilo es un fármaco del grupo de los inhibidores de la acetilcolinesterasa, eficaz para el tratamiento de los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy, aunque son necesarios nuevos estudios correctamente diseñados y con potencia adecuada.

## Introducción y objetivos

La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) es la segunda forma más frecuente de demencia en los ancianos, después de la enfermedad de Alzheimer. Los estudios necrópsicos sugieren que la DCL constituye entre el 20% y el 30% de todas las demencias degenerativas. Es más frecuente en los hombres y su incidencia aumenta con la edad. La edad promedio de presentación de la DCL son los 75 años.

Las características de la DCL incluyen fluctuaciones cognitivas, alucinaciones y signos extrapiramidales, lo que sugiere una degeneración simultánea en múltiples vías neuronales, incluidas la transmisión dopaminérgica y la transmisión colinérgica. Los criterios de un consenso reciente sobre DCL sugieren categorizar las características principales de la enfermedad en tres grupos. Las características “centrales” incluyen déficits en las funciones visoespaciales y en las funciones ejecutivas (estadios iniciales) y déficits de la memoria y del lenguaje (estadios avanzados). Las características clínicas “esenciales” incluyen: disminución de la atención y fluctuaciones de la función cognitiva; alucinaciones visuales recurrentes y signos motores parkinsonianos. Finalmente, las características que sugieren DCL incluyen el trastorno de comportamiento del sueño REM, la sensibilidad a los neurolépticos y la hipocaptación del transportador de dopamina en los ganglios basales. La combinación de demencia con dos de estas características es congruente con el diagnóstico de DCL. La demencia de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la DCL comparten características clínicas que pueden dificultar su diagnós-

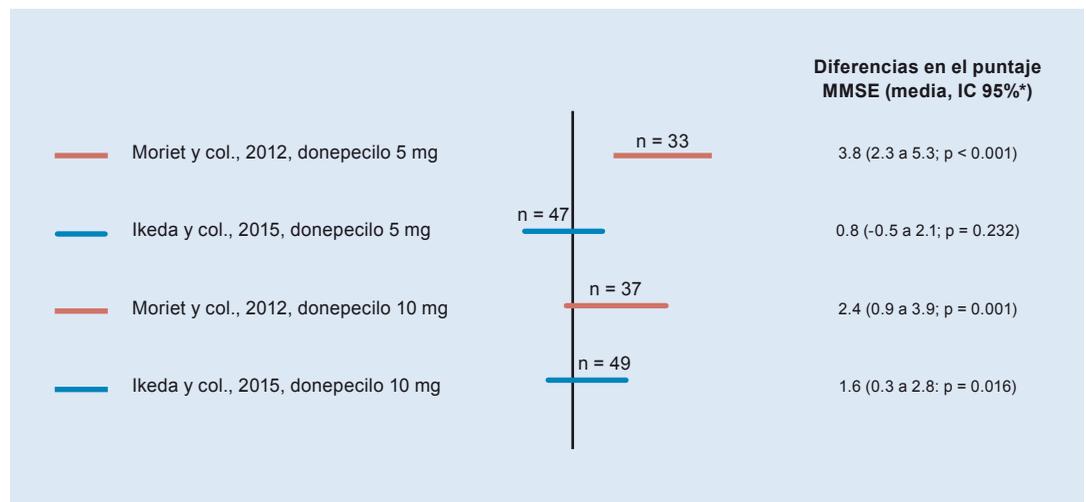
tico preciso, especialmente al comienzo de los síntomas. El diagnóstico patológico se basa en la presencia de cuerpos de Lewy en el sistema nervioso central (SNC). Las neuroimágenes revelan cambios atróficos globales, con agrandamiento ventricular. La tomografía por emisión de fotón simple (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) pueden aumentar la especificidad del diagnóstico al demostrar cambios funcionales característicos.

Varios estudios, en los últimos años, han demostrado el beneficio de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (iAChE) sobre los síntomas cognitivos, sobre los síntomas conductuales y sobre la progresión de la DCL. Estos fármacos bloquean en forma reversible la actividad hidrolítica de la acetilcolinesterasa (AChE) y aumentan la disponibilidad de acetilcolina. Los estudios neuropatológicos demuestran que la neurotransmisión colinérgica está más alterada en la DCL que en la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, a pesar de la relevancia de los iAChE, no hay aún fármacos de este tipo aprobados para el tratamiento de la DCL. Se han publicado estudios controlados pequeños que han informado resultados favorables con el uso de iAChE, como la rivastigmina, la galantamina y el donepecilo.

El objetivo de los autores de esta revisión fue resumir la bibliografía existente sobre la utilización de donepecilo en la DCL.

## Farmacología y farmacocinética del donepecilo

El donepecilo es una sal hidroclorada de la piperidina, que actúa a nivel central como



**Figura 1.** Resumen de las magnitudes de cambio en el puntaje MMSE con donepecilo 5 mg y 10 mg, frente al placebo.  
\*IC 95%, intervalo de confianza del 95%; MMSE, *Mini-Mental State Examination*.

un inhibidor no competitivo y reversible de la AChE, la enzima que produce la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina en las sinapsis nerviosas. Los pacientes con DCL tienen niveles disminuidos de acetilcolina, lo que deprime la transmisión colinérgica. El donepecilo, al bloquear la actividad hidrolítica de la AChE, aumenta la concentración de acetilcolina en las sinapsis nerviosas. El fármaco tiene mayor especificidad que otros iAChE y actúa principalmente en el SNC, lo que disminuye sus efectos sistémicos. Los estudios en modelos con animales han mostrado la capacidad del donepecilo para revertir los estados de hipofunción colinérgica cerebral.

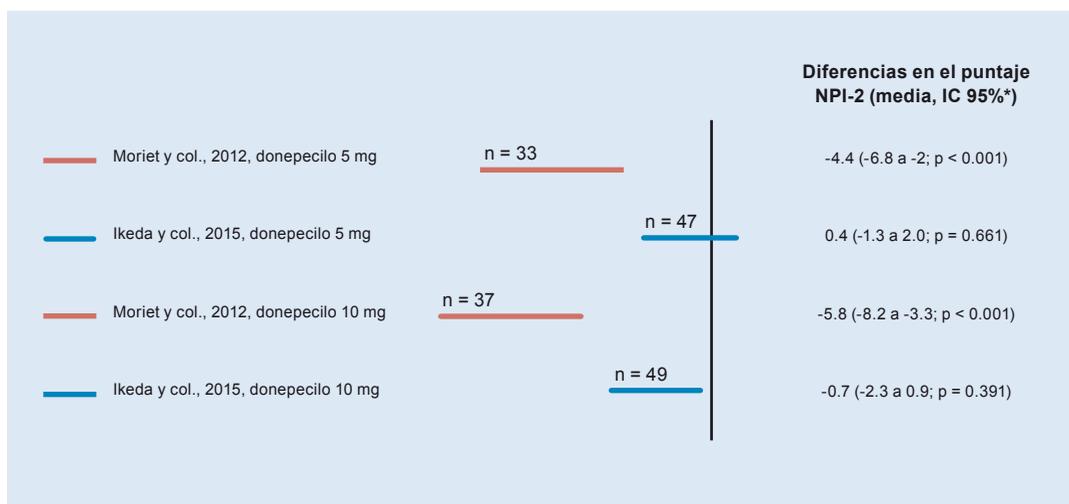
El donepecilo se absorbe en el intestino entre 3 y 5 horas después de su ingesta. La presencia de alimentos no afecta la absorción. La edad avanzada disminuye la absorción y prolonga el tiempo hasta lograr la concentración pico. Presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (alrededor del 96%). El fármaco es metabolizado extensamente por un efecto de primer paso, principalmente por las enzimas CYP2D6 y CYP3A4. Uno de sus metabolitos (el 6-O-desmetil donepecilo) tiene una actividad similar al compuesto madre.

La depuración del donepecilo se hace a través del riñón y es independiente de la dosis administrada. La vida media está entre 60 y 90 horas y se prolonga aún más en la población anciana. El donepecilo se ve relativamente poco afectado por la disfunción hepática o renal.

## Estudios clínicos

Los autores realizaron una revisión sistemática de estudios publicados hasta 2015 sobre el efecto del donepecilo en pacientes con DCL. La búsqueda se realizó en las bases PubMed, *Google Scholar* y Medline. Se recuperaron 2 estudios en fase II y en fase III, controlados con placebo y con doble enmascaramiento, 2 ensayos abiertos de extensión y 13 investigaciones con series de casos o con informes de casos. Las medidas de resultados de los estudios fueron comparables y se utilizaron mediciones cognitivas, como la *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y evaluaciones conductuales, como el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) y sus variantes (NPI-10, NPI-Plus, NPI-2 y NPI-4).

El estudio en fase II tuvo un diseño multicéntrico, controlado, aleatorizado y con doble enmascaramiento, que incorporó a 140 pacientes con DCL. Los participantes fueron asignados en forma aleatoria para recibir 3, 5, 10 mg o placebo durante 12 semanas, con un seguimiento de 52 semanas. La conclusión del estudio fue que el donepecilo, en dosis de 5 o 10 mg/día, produce una mejoría cognitiva significativa. El porcentaje de pacientes que respondieron fue del 44% en el grupo de 10 mg/día, del 66% en el grupo de 5 mg/día y del 43% en el grupo de 3 mg/día, frente al 13% de aquellos que respondieron en el grupo placebo. Se observó una mejoría en las escalas de atención/concentración, pero no en las pruebas visuoespaciales ni en las pruebas de fluidez verbal. La mejoría se mantuvo durante los 52 meses de seguimiento.



**Tabla 2.** Resumen de las magnitudes de cambio en el puntaje NPI-2 con donepecilo 5 mg y 10 mg, frente al placebo.

\*IC 95%, intervalo de confianza del 95%; NPI-2, *Neuropsychiatric Inventory 2*.

El estudio en fase III fue de tipo controlado, con doble enmascaramiento, llevado a cabo para confirmar los hallazgos del análisis exploratorio. Ciento cuarenta y dos pacientes con DCL fueron asignados aleatoriamente para recibir donepecilo 5 mg/día, donepecilo 10 mg/día o placebo, durante 12 semanas. Los criterios principales de valoración fueron los cambios en la función cognitiva (evaluados con la MMSE) y los cambios en las funciones conductuales y neuropsiquiátricas (puntaje NPI-2). El estudio estableció que se necesitaba significación estadística simultánea en ambas áreas para concluir que un tratamiento era superior a otro. Los pacientes tratados con donepecilo 10 mg/día mostraron una mejoría significativa en el puntaje MMSE, en comparación con el placebo, pero no se llegaron a cumplir las pautas de superioridad preestablecidas. La mejoría en el grupo de 5 mg/día no fue significativamente superior a la del placebo. Los resultados sugieren que otra intervención, diferente del fármaco en estudio, pudo haber tenido influencia sobre la mejoría de los síntomas. En contraste con lo informado con el uso del donepecilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer, los sujetos con DCL mantuvieron la mejoría lograda más allá de las 24 semanas de iniciado el tratamiento.

Los autores de esta revisión postulan la existencia de variables de confusión en estas investigaciones, especialmente la presencia de intervenciones conductuales. Otros estudios con series de casos de pacientes con DCL tratados con donepecilo informaron mejoría

de las alucinaciones visuales y de las fluctuaciones cognitivas en la mayoría de los individuos, así como mejoría en el síndrome de falsa identificación delirante, en el síndrome de Capgras y en el empeoramiento vespertino. Se estima que el déficit colinérgico cerebral en las vías visoamigdalinas puede ser la explicación de los fenómenos visuales.

Se considera también que el donepecilo tiene propiedades neuroprotectoras y que puede enlentecer la progresión de la DCL. Los resultados de algunos estudios con modelos en animales y los resultados de ensayos clínicos con seres humanos parecen apoyar esta hipótesis.

### Seguridad y efectos adversos

Se han informado declinaciones agudas de las funciones cognitivas y de las funciones conductuales con la suspensión brusca del donepecilo, luego de la administración continuada por 20 semanas. Los déficits funcionales fueron restaurados con la readministración del fármaco. Las declinaciones agudas fueron más notorias en los pacientes con enfermedad de Parkinson que en aquellos con DCL. La declinación funcional con la suspensión del fármaco no se observó en las esferas visuoespaciales.

El donepecilo parece tener la menor incidencia de efectos adversos de todos los iAChE disponibles. Los efectos adversos típicamente colinérgicos comunicados (síntomas gastrointestinales, bradiarritmias, sedación, síncope, anorexia, sialorrea, insomnio, cefaleas y broncoobstrucción) se producen con una

prevalencia menor que la del placebo. El incremento del estado colinérgico aumenta los síntomas de parkinsonismo, que son informados por un 12% de los pacientes tratados con donepecilo. Los resultados de los estudios con seguimiento a largo plazo indican que el tratamiento con donepecilo es seguro y bien tolerado por los pacientes.

### Conclusiones

La DCL es la segunda demencia neurodegenerativa más frecuente. A pesar de ello, se han realizado relativamente pocos estudios farmacológicos. Los iAChE ofrecen características promisorias para los pacientes con DCL, al actuar sobre el déficit colinérgico que presentan los enfermos. El donepecilo

es un fármaco del grupo de los iAChE que parece ofrecer resultados positivos en el tratamiento de los pacientes con DCL, aunque son necesarios ulteriores estudios correctamente diseñados y con potencia adecuada.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/152484">www.siicsalud.com/dato/resic.php/152484</a>

**Investigación+Documentación S.A.**  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430  
(C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
i+d@siicsalud.com  
www.sic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por el Laboratorio Baliarda. El arte y el diseño de la portada fueron realizados por Laboratorio Baliarda. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

**Baliarda en Neurología** es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre.

Los conceptos expresados en los resúmenes son de exclusiva responsabilidad de los autores de los artículos fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del Laboratorio Baliarda ni de SIIC, quienes declinan toda responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura.

Colección **Baliarda en Neurología**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.