Colección
Artículos Comentados

Serie

Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer

La Pregabalina en la Enfermedad de Alzheimer

Frontiers in Neuroscience
18(1460325):1-7, Nov 2024

Comentario Crítico
Dr. Nahuel Magrath Guimet

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA

La Pregabalina en la Enfermedad de Alzheimer

El tratamiento con pregabalina se tolera bien, y se asocia con reducciones pronunciadas de la gravedad y la frecuencia de los síntomas conductuales y psicológicos en los pacientes con demencia.

Introducción

La demencia engloba distintas enfermedades progresivas caracterizadas por el deterioro de las capacidades cognitivas y conductuales. Más del 90% de los pacientes con demencia presentan síntomas neuropsiquiátricos, conocidos como síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (BPSD, por su sigla en inglés), como los trastornos del estado de ánimo, la psicosis, la agitación conductual y otros síntomas (trastornos del sueño y trastornos de la alimentación). Los antipsicóticos, los antidepresivos y los fármacos estabilizadores del estado de ánimo son útiles para controlar la psicosis y la agitación conductual. A pesar de los efectos adversos frecuentes, los antipsicóticos son los fármacos más recetados. En los pacientes con demencia y BPSD, es necesario elegir las intervenciones farmacológicas con gran precaución de modo de equilibrar la eficacia con la seguridad. La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo más común de demencia (60% al 70% de los casos) y, según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud de 2017, afectó a 50 millones de personas en el mundo.

La pregabalina es un gabapentinoide y un bloqueante de los canales del calcio dependientes del voltaje, análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Reduce la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato y la sustancia P. Es posible que esta reducción disminuya la excitabilidad, con efectos ansiolíticos, anticonvulsivos y analgésicos. Por sus efectos ansiolíticos y analgésicos, puede ser de utilidad para el control del dolor crónico en los pacientes con demencia, una posible causa de los BPSD. Basándose en sus mecanismos, el objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia de la pregabalina en el tratamiento de los BPSD en pacientes con EA.

Materiales y métodos

Se realizó un ensayo doble ciego, controlado con placebo, desde julio de 2021 hasta enero de 2022. Se incorporaron en el estudio pacientes de ≥ 50 años con diagnóstico de EA. Los pacientes tenían entre 24 y 10 puntos en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y presentaban BPSD asociados con la demencia de acuerdo con el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) y la *Behavioral Pathology in AD Rating Scale* (BEHAVE-AD). Los pacientes fueron asignados al azar, en una proporción de 1:1, a 12 semanas de tratamiento doble ciego de dosis flexible con pregabalina (100 a 300 mg/día, divididos en 2 dosis) o a placebo. Los asignados al grupo de pregabalina comenzaron el tratamiento con 50 mg 2 veces por día, con aumento a 100 mg 2 veces por día al final de la primera semana. Durante el estudio se permitió el uso de medicamentos concomitantes. Se analizaron las posibles diferencias significativas entre los grupos de pregabalina y placebo en cuanto a la farmacoterapia concomitante.

Para evaluar los BPSD, incluidas la psicosis, la agitación, la agresión y la mejoría de la depresión, se registraron las puntuaciones para estos síntomas en el NPI o la BEHAVE-AD y se analizaron por separado. Un criterio secundario de valoración fue la puntuación total del “distrés” del cuidador (la suma de las puntuaciones de angustia para los elementos del NPI para pacientes ambulatorios). Se evaluó a los pacientes en 3 visitas: visita 0 (aleatorización), visita 1 (semana 4) y visita 2 (semana 12). La seguridad del tratamiento se determinó en función de los eventos adversos emergentes, y de los signos vitales y el examen físico realizados por el médico, o las referencias de los pacientes o sus cuidadores. Los pacientes con una puntuación inicial y al menos una puntuación posterior a la basal del NPI total se incluyeron en el análisis del cambio medio desde el inicio hasta la última valoración; los datos faltantes se abordaron con el método de arrastre de la última observación (LOCF, por su sigla en inglés). De acuerdo con los resultados de la prueba de Kolmogorov-Smirnov, todos los datos tuvieron una distribución normal, de modo que se utilizaron pruebas paramétricas. Las variables continuas se analizaron mediante análisis longitudinal. Para comparar las características de los pacientes al inicio del estudio, se utilizó la prueba de la t para muestras independientes para las variables cuantitativas. Estas últimas se compararon entre los grupos con la prueba exacta de Fisher. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos.

Resultados

Completaron el estudio 53 pacientes (29 mujeres y 24 hombres). De estos, 28 fueron asignados al grupo que recibió pregabalina y 25 al grupo del placebo. No se registraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características basales entre los grupos. Tampoco se observaron diferencias importantes en las puntuaciones del NPI total ($p = 0.87$), la BEHAVE-AD ($p = 0.49$), el NPI relacionado con

la psicosis (p = 0.65), el NPI correspondiente a la agitación (p = 0.07), el NPI vinculado a la agresión (p = 0.09), el NPI asociado con la depresión (p = 0.06), el NPI informado por el cuidador (p = 0.2), la BEHAVE-AD para la psicosis (p = 0.9), la BEHAVE-AD para la agitación (p = 0.06), la BEHAVE-AD para la agresión (p = 0.88) y la BEHAVE-AD para la depresión (p = 0.3) al inicio del estudio. No hubo diferencias significativas entre los grupos para todos los medicamentos concomitantes, excepto los antipsicóticos. Dado el tamaño reducido de la muestra, la diferencia en los resultados se evaluó mediante un análisis longitudinal multivariado; el uso de antipsicóticos no tuvo ninguna significación en la diferencia media de la puntuación total de NPI, pero sí en la diferencia media de la puntuación total de la BEHAVE-AD, es decir que se registró un puntaje 8.91 más alto en los pacientes que recibían antipsicóticos en comparación con los que no los utilizaban. Estos resultados indican que los pacientes que estaban en tratamiento con antipsicóticos tenían más síntomas conductuales. Además, en los que recibieron pregabalina las puntuaciones fueron más bajas en ambas pruebas. Se analizaron los efectos antes y después del tratamiento en los 2 grupos. A este análisis le siguió un análisis multivariado longitudinal de los datos para determinar el efecto del tiempo y del tratamiento sobre la evolución, en particular en las puntuaciones parciales de las pruebas BEHAVE-AD y NPI.

En el análisis longitudinal, los pacientes que recibieron pregabalina tuvieron mejor evolución que los asignados al placebo respecto de las puntuaciones del NPI y de la BEHAVE-AD después de 12 semanas (p = 0.009 para el NPI y p = 0.003 para la BEHAVE-AD). Se observó una disminución significativa en la subpuntuación de depresión en el grupo de tratamiento con pregabalina tanto en el NPI como en la BEHAVE-AD (p = 0 y 0.003, respectivamente). La subpuntuación para la carga del cuidador se evaluó con NPI y fue menor en los pacientes que recibieron pregabalina (p = 0). Las puntuaciones totales de las pruebas BEHAVE-AD y NPI se modificaron en el transcurso del tiempo en la totalidad de la población. Los pacientes tratados con pregabalina tuvieron puntuaciones más bajas en ambas pruebas en comparación con los asignados al placebo.

Durante las 12 semanas del estudio se identificaron 16 eventos adversos, aunque ninguno grave y ningún evento motivó la interrupción del tratamiento. En el grupo que recibió tratamiento con pregabalina, se identificaron 10 efectos adversos que incluyeron estreñimiento, mareos, alteraciones en la marcha, cefalea, náuseas, edema facial y visión borrosa, mientras que en el otro grupo se observaron 6: mareos, cefalea, neuropatía periférica y aumento de peso. No hubo diferencias significativas en las manifestaciones de los efectos adversos entre los grupos (p = 1).

Discusión

La pregabalina es una opción segura, y se utiliza para tratar la ansiedad y el dolor en los pacientes de edad avanzada. En pacientes con EA leve a moderada y BPSD, se observó una notable mejoría tras recibir tratamiento con pregabalina durante 3 meses. En cuanto a los efectos adversos, el grupo que recibió pregabalina presentó efectos similares a los del grupo asignado al placebo. En un análisis de 15 estudios de casos sobre los efectos de los fármacos gabapentinoides en los BPSD, la mayoría de los pacientes con EA o demencia vascular tratados con pregabalina, en dosis de entre 200 y 1200 mg, tuvieron una disminución significativa de los síntomas psicológicos. Los gabapentinoides parecen ser una opción adecuada para los sujetos de edad avanzada con demencia. Según los datos de un estudio retrospectivo, la pregabalina también podría considerarse una alternativa a las benzodiazepinas para los trastornos de ansiedad en estos pacientes. En el presente estudio, la puntuación de carga en el NPI disminuyó en los pacientes y en los cuidadores.

Conclusiones

Los autores hallaron que la pregabalina, administrada en una dosis de 300 mg diarios, fue bien tolerada y se relacionó con una disminución tanto de la gravedad como de la frecuencia de los BPSD en las personas con EA. Por lo tanto, se la puede considerar una opción favorable para el tratamiento delos síntomas en los adultos que padecen demencia leve a moderada de tipo Alzheimer, dado su adecuado perfil de seguridad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2025
www.siicsalud.com

Fuente: Frontiers in Neuroscience 18(1460325):1-7, Nov 2024
Título original: *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate Pregabalin Efficacy in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Patients with Alzheimer's Disease*
Autores: Maleki L, Mohammadian F, Mohebbi N y colaboradores
Institución: TehranUniversityof Medical Sciences, Teherán, Irán

Comentario crítico

Pregabalina para los síntomas conductuales en la enfermedad de Alzheimer: una alternativa prometedora

Dr. Nahuel Magrath Guimet

Médico especialista en Psiquiatría; Neuropsiquiatra del Servicio de Neurología Cognitiva, Neuropsiquiatría y Neuropsicología, Coordinador de la Clínica de Demencia Frontotemporal, Fleni. *Senior Atlantic Fellow for Equity in Brain Health, Global Brain Health Institute* (GBHI), *University of California San Francisco* (UCSF), California, EE. UU.; *Associate Editor, Dementia NPJ Nature.*
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El artículo de Maleki y col. explora una alternativa farmacológica para el manejo de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (BPSD, por su sigla en inglés) en la enfermedad de Alzheimer (EA). Estos síntomas, que incluyen agitación, ansiedad, depresión y psicosis, afectan a la mayoría de los pacientes con demencia en algún momento del curso de la patología. No solo deterioran la calidad de vida del paciente, sino que también aumentan significativamente la carga sobre los cuidadores, contribuyen a la institucionalización temprana y elevan los costos del cuidado de la salud.

El estudio es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron 53 pacientes con diagnóstico clínico de EA. Los participantes recibieron pregabalina (50-300 mg/día) o placebo durante 12 semanas. La eficacia del tratamiento se evaluó mediante el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) y la escala BEHAVE-AD, herramientas validadas para medir los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia. Los resultados mostraron que la pregabalina redujo significativamente los síntomas de BPSD, especialmente la depresión, y disminuyó la carga del cuidador, sin un aumento notable en los efectos adversos en comparación con el placebo.

Sin embargo, el estudio presenta limitaciones importantes. La primera es la falta de confirmación diagnóstica mediante biomarcadores. En la actualidad, el uso de biomarcadores como el PET amiloide o la medición de tau en el líquido cefalorraquídeo se considera fundamental para garantizar la precisión del diagnóstico de EA. La dependencia exclusiva de criterios clínicos podría haber introducido errores en la selección de los pacientes. El tamaño de la muestra fue reducido, lo que limita la generalización de los resultados y la capacidad para detectar efectos secundarios poco frecuentes.

Otro aspecto es que el estudio no detalla cómo estaban distribuidos los distintos tipos de BPSD en los grupos de tratamiento y control, lo que dificulta evaluar en qué medida la pregabalina es efectiva para síntomas específicos. Finalmente, aunque la pregabalina mostró una mejora significativa en comparación con el placebo, también se observaron mejoras en el grupo placebo, lo que sugiere que factores no farmacológicos podrían haber influido en los resultados. A pesar de estas limitaciones, el estudio aporta indicios valiosos que justifican seguir explorando la pregabalina como una opción terapéutica para los BPSD, aunque es crucial considerar estos hallazgos desde una perspectiva clínica más amplia. El manejo de los BPSD en la demencia es un desafío complejo que requiere un enfoque individualizado y un seguimiento clínico estrecho. Si bien los fármacos son una herramienta clave, su uso debe ser cuidadoso debido a la vulnerabilidad de esta población a los efectos adversos.

Actualmente, las opciones farmacológicas más comunes para los BPSD incluyen antipsicóticos y ansiolíticos. Sin embargo, estos medicamentos están asociados a efectos adversos significativos, especialmente en pacientes con demencia. Los antipsicóticos aumentan el riesgo de eventos cerebrovasculares, caídas, sedación excesiva e, incluso, mortalidad. Los ansiolíticos, particularmente las benzodiacepinas, también pueden causar sedación, deterioro cognitivo y dependencia. Por esta razón, la exploración de nuevas alternativas farmacológicas con mejores perfiles de seguridad es una necesidad urgente en la práctica clínica.

La pregabalina, con sus propiedades ansiolíticas y anticonvulsivantes, podría representar una alternativa interesante en este contexto. En el estudio la pregabalina mostró un perfil de seguridad favorable. No obstante, es fundamental interpretar estos resultados con cautela. La pregabalina es conocida por causar efectos secundarios como la sedación, mareos y ataxia, especialmente en adultos mayores. La sedación diurna puede comprometer aún más las funciones cognitivas en pacientes con demencia, lo que podría contrarrestar los beneficios obtenidos en la reducción de los síntomas conductuales. Además, la sedación y la ataxia aumentan el riesgo de caídas, un problema crítico en esta población, dado que las fracturas y las complicaciones relacionadas pueden tener consecuencias graves, incluyendo una mayor mortalidad.

Por lo tanto, aunque los resultados del estudio son prometedores, el uso de pregabalina en la práctica clínica debe ser cuidadosamente considerado. Es posible que la pregabalina sea más adecuada en casos seleccionados, por ejemplo, en pacientes con BPSD que no responden a otros tratamientos o que presentan intolerancia a los efectos adversos de los antipsicóticos. Además, la pregabalina podría ser particularmente útil en pacientes con EA que también padecen dolor crónico, una condición común en la población geriátrica.

La pregabalina ya se utiliza ampliamente para tratar el dolor neuropático y otras formas de dolor crónico, y su capacidad para abordar tanto el dolor como los síntomas neuropsiquiátricos podría representar un beneficio adicional en estos pacientes. El dolor no tratado puede exacerbar los BPSD, y un enfoque terapéutico que aborde ambos problemas podría mejorar significativamente la calidad de vida del paciente. No obstante, es esencial implementar estrategias de monitoreo riguroso al iniciar la pregabalina en pacientes con demencia. Se deben evaluar regularmente los efectos secundarios, especialmente la sedación y el riesgo de caídas, y ajustar la dosis de manera individualizada. Además, se recomienda comenzar con dosis bajas y aumentarlas gradualmente, siempre bajo supervisión médica estrecha.

El seguimiento clínico frecuente no solo permite identificar y manejar rápidamente los efectos adversos, sino que también ayuda a evaluar la eficacia del tratamiento y ajustar las intervenciones según las necesidades cambiantes del paciente.

En conclusión, el estudio aporta evidencia preliminar sobre la eficacia y seguridad de la pregabalina en el manejo de los BPSD en la EA. Aunque los resultados son alentadores, las limitaciones del estudio y los riesgos potenciales asociados con la pregabalina en pacientes mayores requieren que estos hallazgos se interpreten con precaución. La pregabalina podría integrarse como una opción terapéutica en el manejo de los BPSD en pacientes seleccionados, especialmente aquellos con dolor crónico, pero siempre bajo una supervisión clínica rigurosa. La exploración de nuevas alternativas farmacológicas como la pregabalina es fundamental para avanzar en el tratamiento de los BPSD, mejorando la calidad de vida de los pacientes con demencia y de sus cuidadores, y representa un paso importante en la búsqueda de opciones terapéuticas más seguras y eficaces para esta compleja enfermedad.

El presente artículo de Artículos Comentados (AC) fue seleccionado de la base de datos SIIC Data Bases por la compañía patrocinante de este ejemplar. Los artículos de la colección AC son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AC es responsabilidad del autor que escribió el texto original. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Hecho el depósito que establece la Ley Nº 11723.