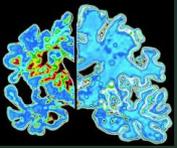


Tratamiento farmacológico: enfermedad De Alzheimer

Cecilio Álamo González
Catedrático de Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Alcalá. Madrid



INTRODUCCIÓN

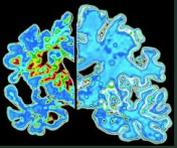


**Avances científicos y
la mejora de las condiciones de vida**

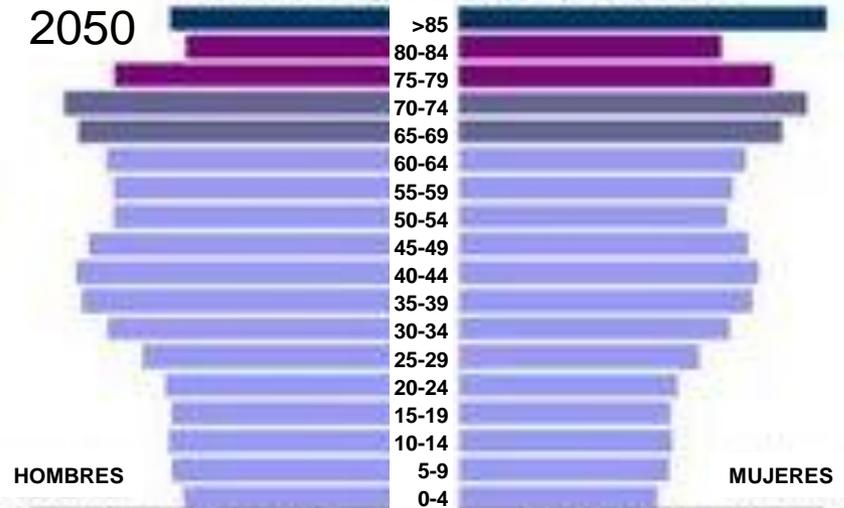
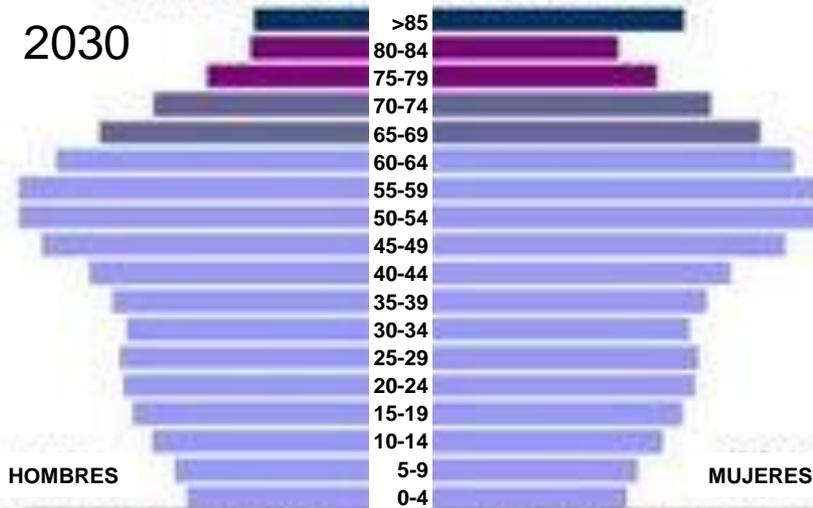
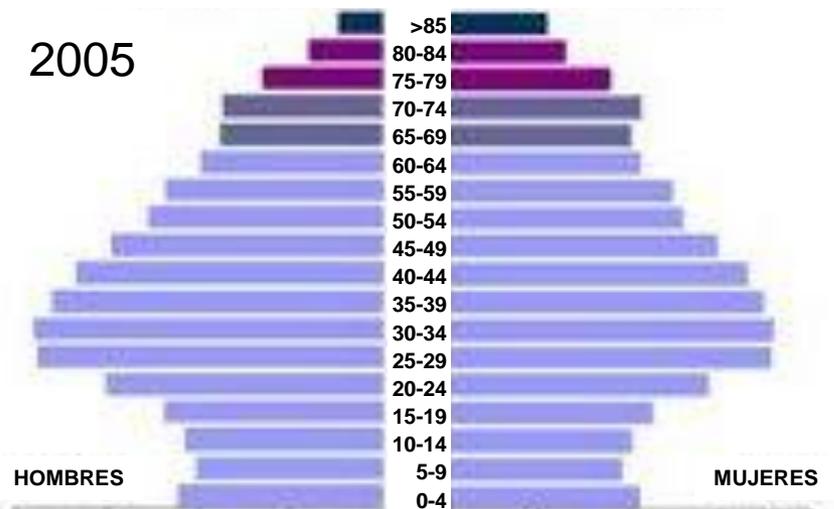
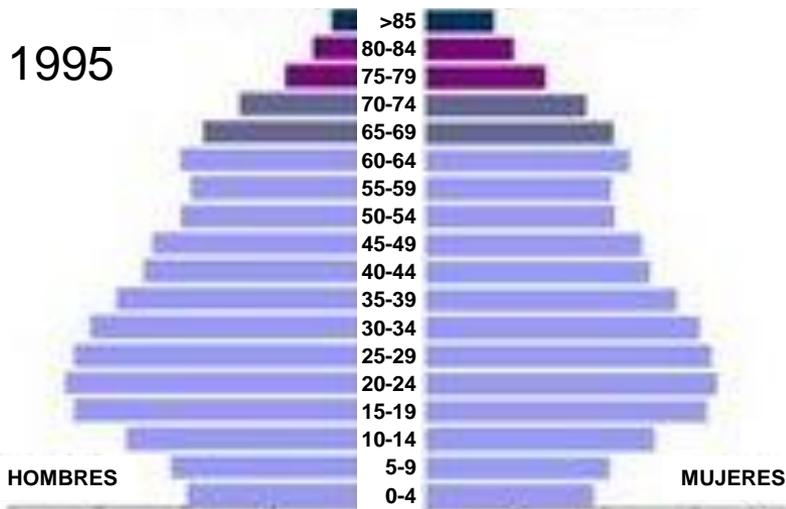
Incremento de la esperanza de vida

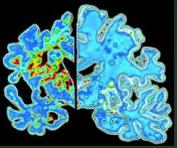
Envejecimiento de la población

**Aumento de las enfermedades
neurológicas y degenerativas**

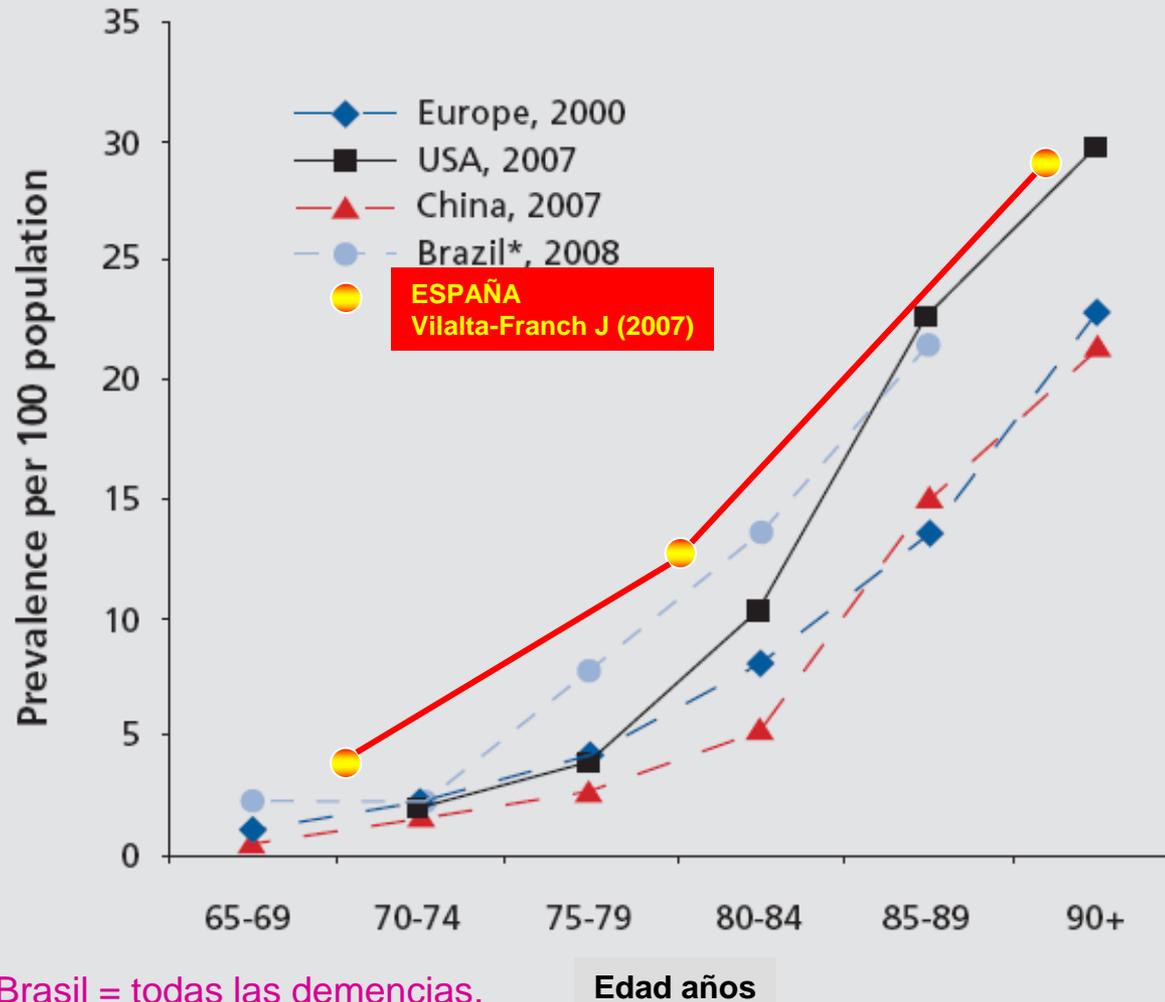


PIRÁMIDE POBLACIÓN ESPAÑOLA

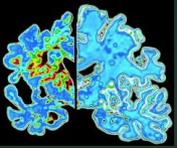




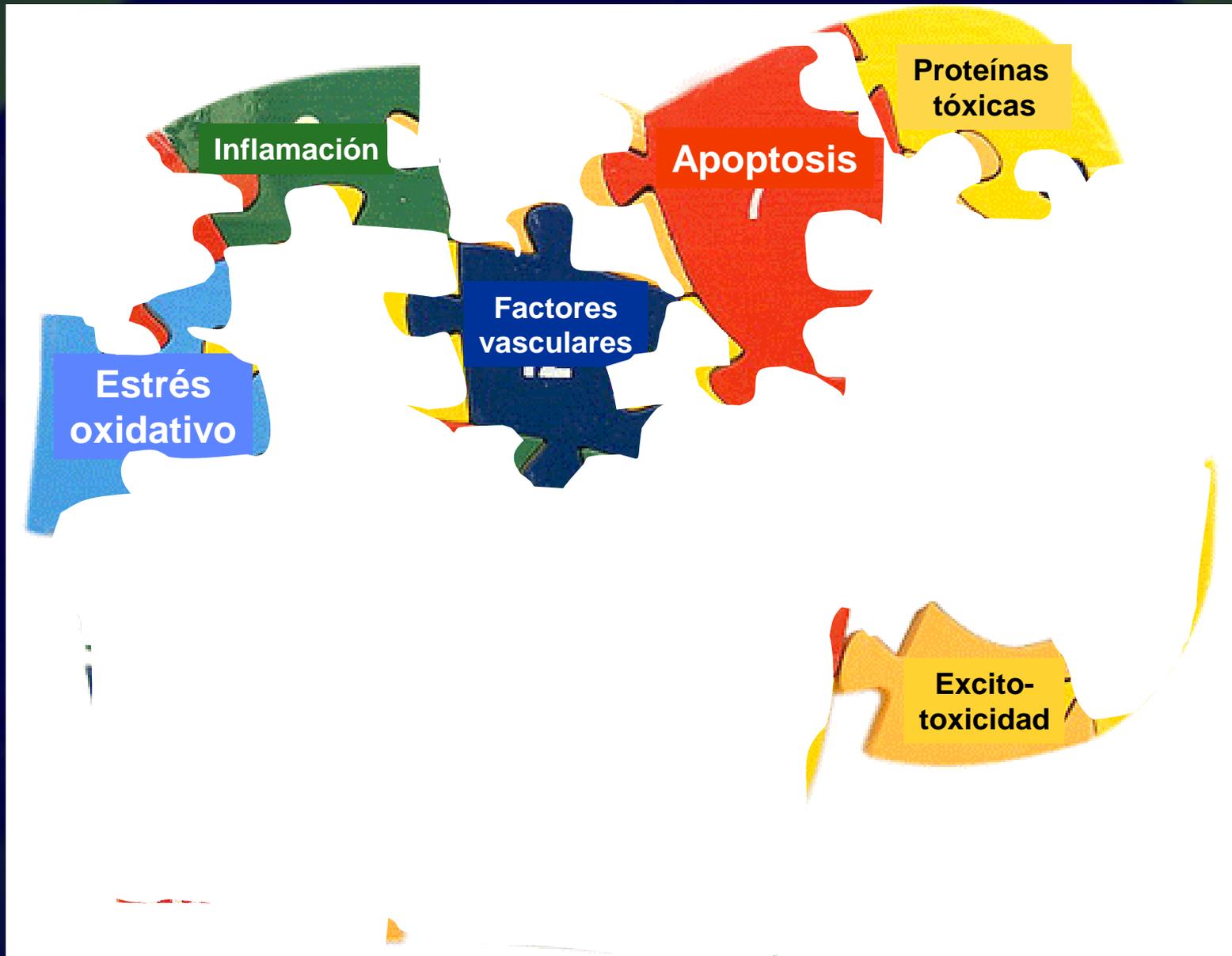
PREVALENCIA DE LA DEMENCIA DE ALZHEIMER EN RELACIÓN CON LA EDAD.

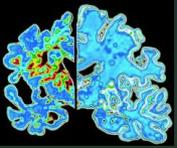


* Brasil = todas las demencias.

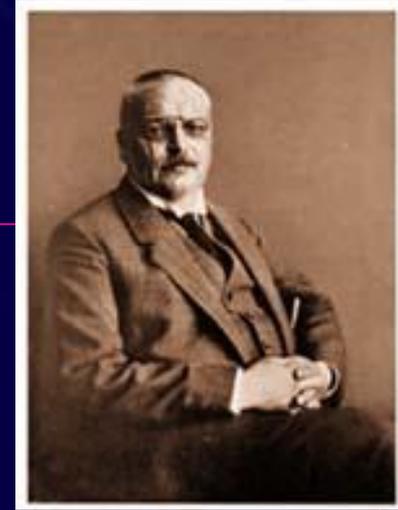


MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER





DEMENCIAS: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



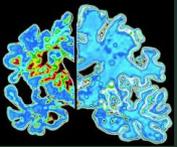
- Deterioro global y progresivo de las facultades cognitivas del individuo y de su personalidad
- Alteración de la memoria frecuente y característica:

Inicialmente: amnesia de hechos recientes

Segunda fase: amnesia retrógrada progresiva

Fase final: desorientación en tiempo, espacio y persona

- Depresión en el 22%-25% de los casos
- Síntomas psicóticos en el 16% de los casos



PREVALENCIA DE LA DEMENCIA DE ALZHEIMER EN ESPAÑA EN EL AÑO 2006.

Entre el 5 y el 8% de las personas mayores de 65 años

entre el 25 y el 50% de las mayores de 85 años

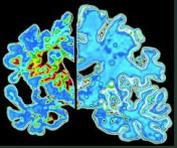
España en el tercer país con la más alta prevalencia de demencia.

Tiempo medio de supervivencia

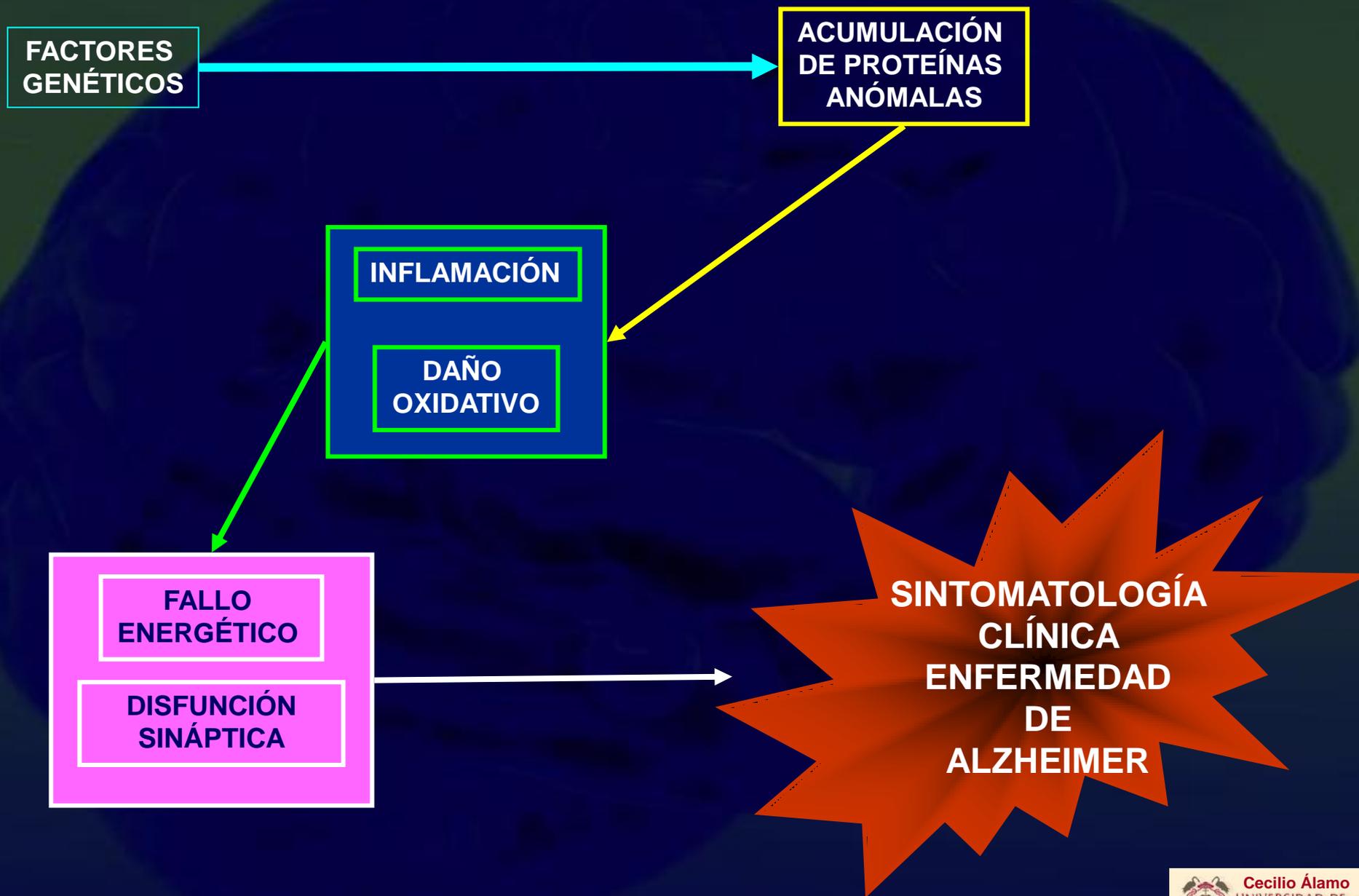
en sujeto con diagnóstico de E. Alzheimer

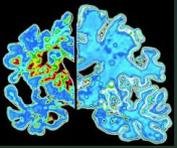
3 a 6 años

Coste medio enfermedad de Alzheimer (persona /año)	28.198 €
EA con deterioro cognitivo leve	14.956 €
EA con deterioro cognitivo moderado	25.562 €
EA etapas deterioro graves	41.669 €



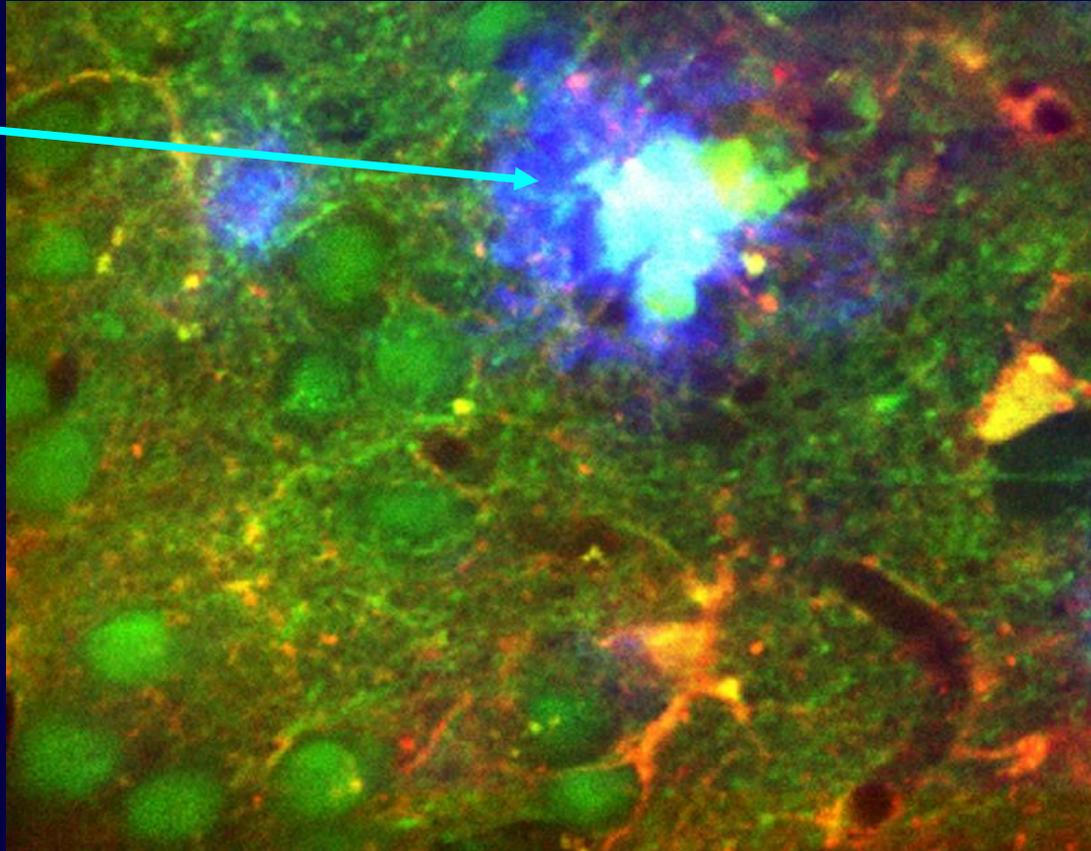
FISIOPATOLOGÍA DE LA EA



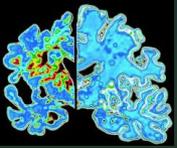


PROTEINA β AMILOIDE

PROTEINA
 β AMILOIDE



La enfermedad de Alzheimer está causada, aparentemente, por la acumulación de placas de una proteína llamada beta amiloide por lo que la eliminación de esta proteína se ha convertido en el objetivo de casi toda la investigación que busca un tratamiento para esta enfermedad.



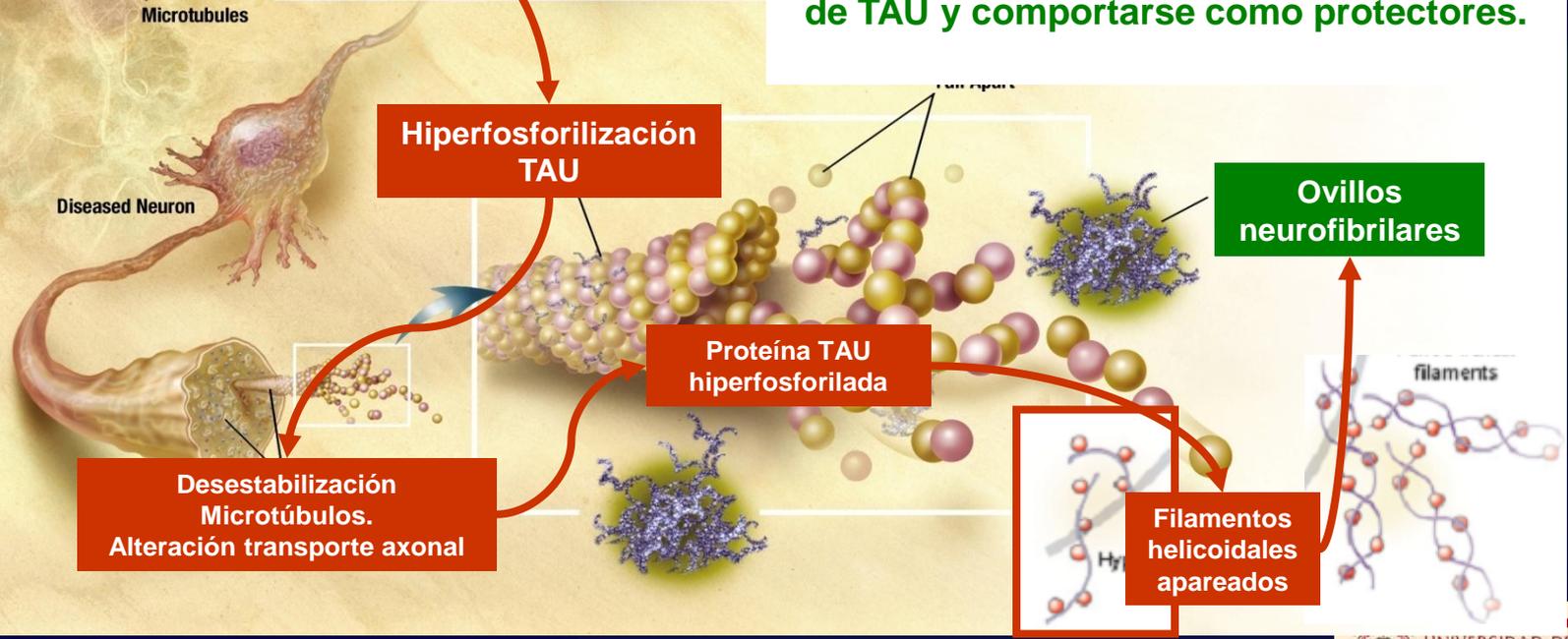
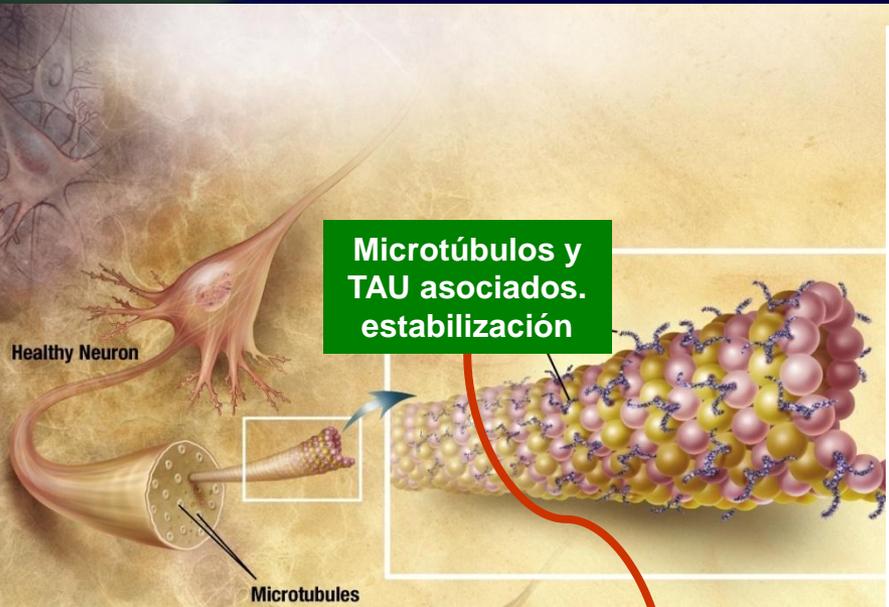
OVILLOS NEUROFIBRILARES EN ALZHEIMER

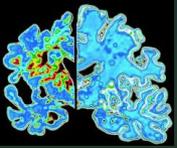
El nº de ovillos neurofibrilares es un marcador patológico de la gravedad de la EA.

La TAU estabiliza microtúbulos y vesículas.

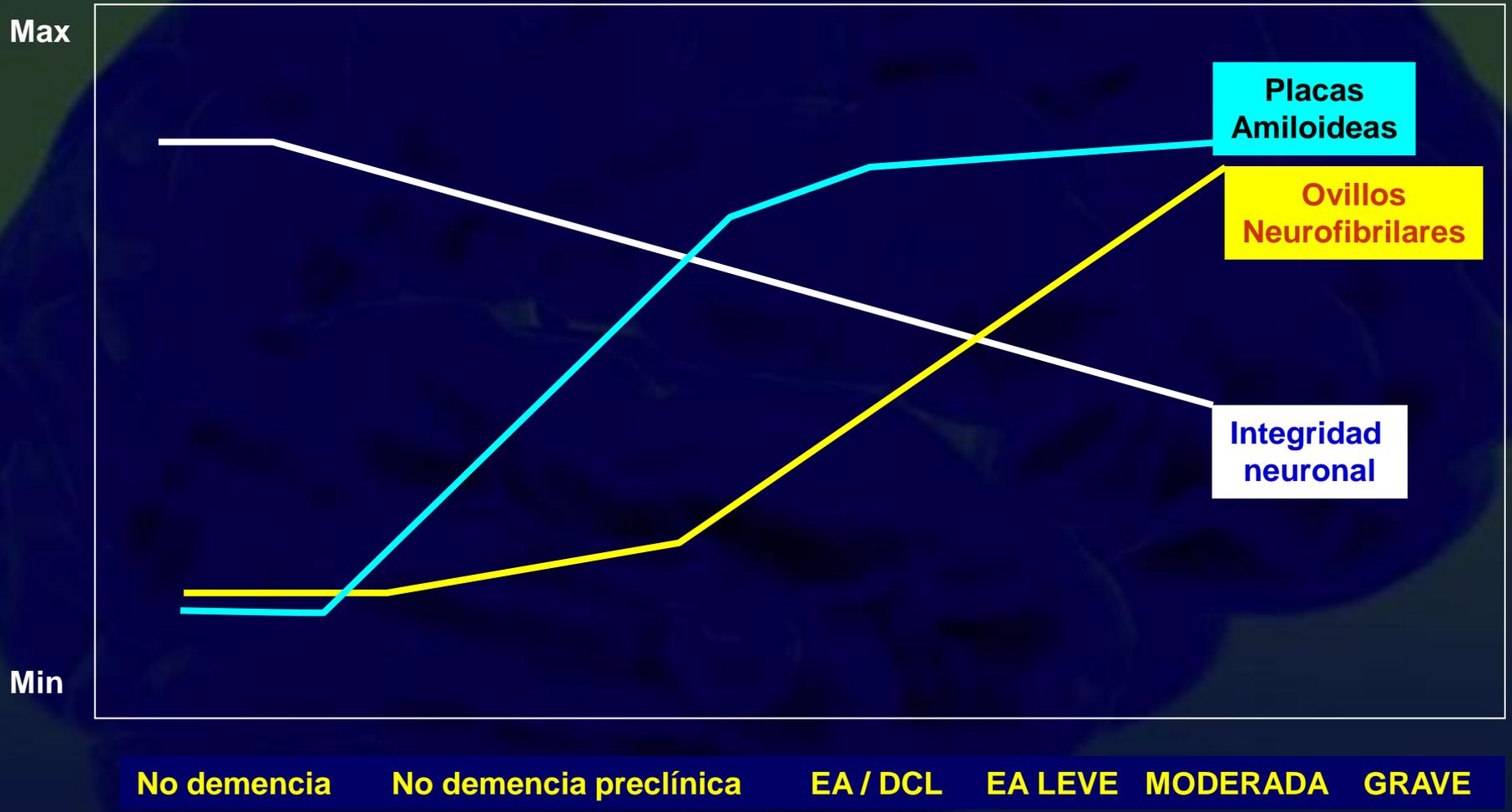
La Tau hiperfosforilada no se fija al microtúbulo y forma pares helicoidales citotóxicos que afectan la cognición.

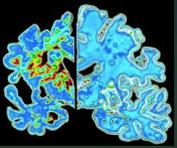
Los ovillos pueden secuestrar filamentos de TAU y comportarse como protectores.





FASES CLÍNICAS Y CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.





ETIOPATOGENIA DTA

Pérdida neuronal:

Precoz: -Sistema colinérgico

Tardío:

- Sistema dopaminérgico
- Sistema noradrenérgico
- Sistema serotoninérgico

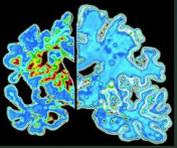


Reacción inflamatoria

Lesiones oxidativas y mitocondriales:

- Hiperexcitabilidad del sistema glutamatérgico

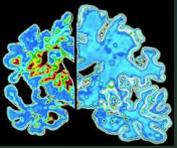




ABORDAJE FARMACOLÓGICO

EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER





OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Estimular la capacidad mental

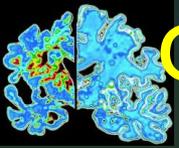
Evitar el aislamiento y promover sus relaciones con el entorno.

Seguridad y estimulación de la autonomía personal.

Estimular la autoestima

Evitar el estrés

Mejorar la calidad de vida del paciente, familiares y cuidadores



ORIENTACIÓN GENERAL DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Tratamiento etiopatogénico

Aborda el deterioro cognitivo propiamente dicho

ICE (Inhibidores de la colinesterasa)

Memantina (Antagonista AA excitatorios)

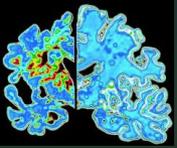
Tratamiento de síntomas neuropsiquiátricos

Incide sobre los síntomas psicológicos y conductuales asociados a demencia (SPCD). **PSICOFÁRMACOS**

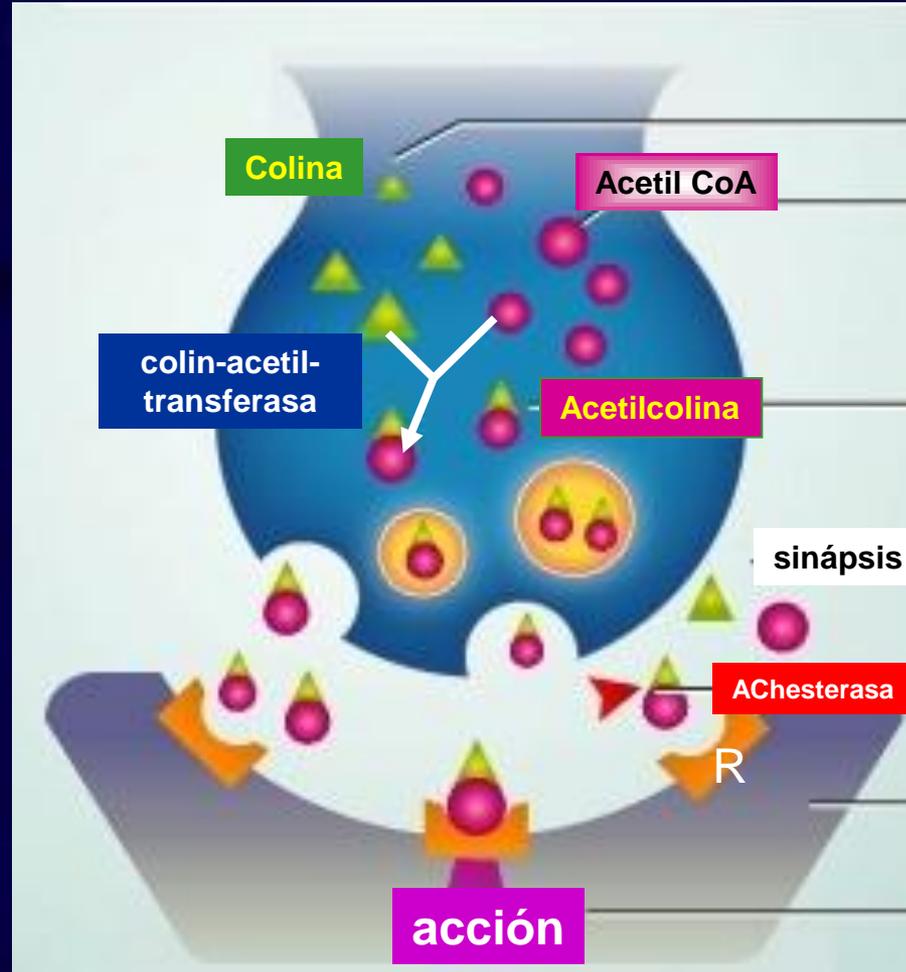
Trastorno psicótico

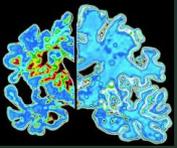
Trastorno conductual

Trastorno afectivo



ABORDAJE FARMACOLÓGICO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA





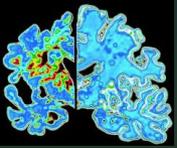
ABORDAJE FARMACOLÓGICO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA

inhibidores de la acetilcolinesterasa o ICE

Aumentan la acetil-colina en la sinapsis neuronal al impedir su metabolización

Indicación: Tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave

Donepezilo,	ARICEPT	(Comprimidos y Flas)
Rivastigmina	EXELON	(Capsulas, solución oral, parche transdérmico)
Galantamina	REMINYL	(comprimidos, solución oral, Capsulas liberación prolongada)



ABORDAJE FARMACOLÓGICO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA

Producen mejoría parciales y moderadas a

nivel conductual

nivel funcional

memoria (efecto menor)

Enlentecimiento del progreso natural de la EA

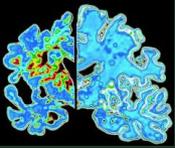
Retrasan la institucionalización.

Mejoran la situación del paciente y la sobrecarga de los cuidadores.

Beneficio modesto pero estadísticamente significativo en mejorar o retrasar el deterioro cognitivo de la EA en diversos estadios

NICE-NHS. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease Includes a review of NICE technology appraisal guidance 19. <http://www.nice.org.uk/TA111>

Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D et al. Effectiveness of Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Treating Dementia: A Systematic Review for a Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2008;148:379-397.

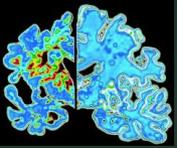


TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DEMENCIA TRATAMIENTO ETIOPATOGÉNICO DE LA EA

EFICACIA Y SEGURIDAD SIMILARES

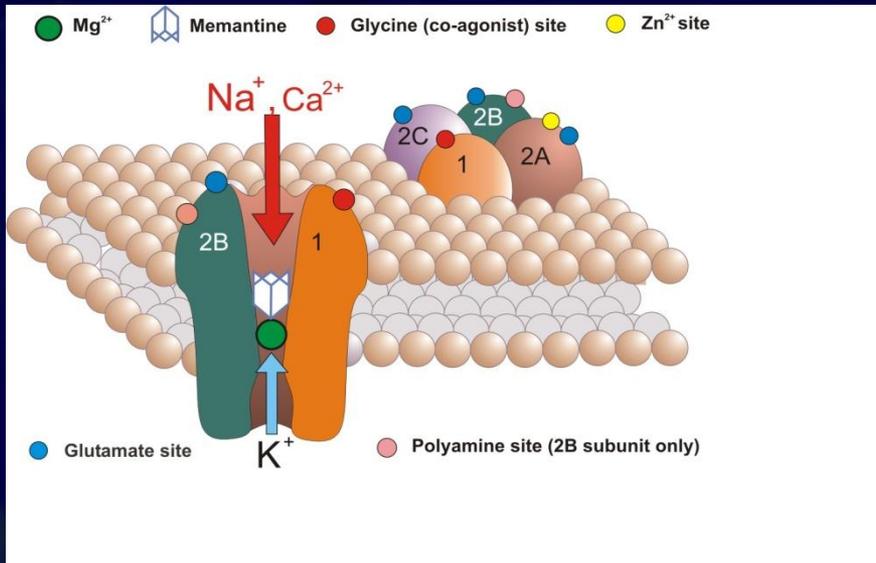
Los datos disponibles no justifican una preferencia por ninguno de los ICE disponibles en la EA, la selección de un fármaco u otro debe hacerse en función de las características del paciente

Se deberá optar por el ICE cuyas características farmacocinéticas mejor se adapten a las patologías de base y a los tratamientos asociados.



ABORDAJE FARMACOLÓGICO DE LOS SÍNTOMAS PSICOCONDUCTUALES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

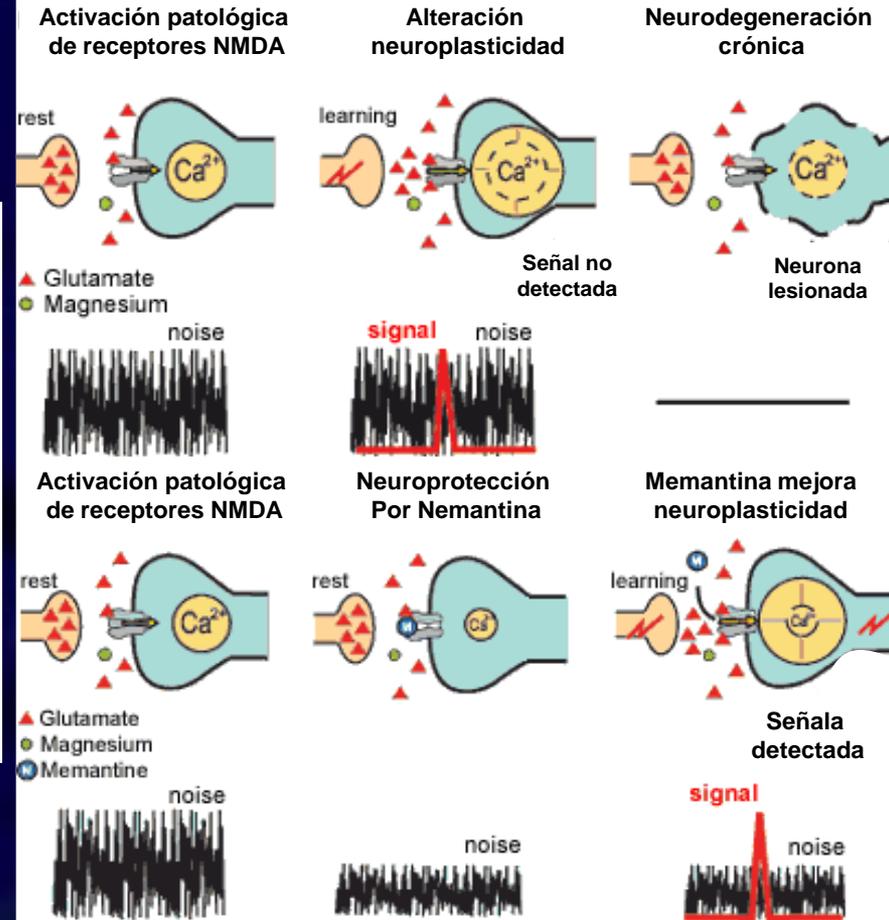
**Aminoácidos excitatorios
Implicados en la
neurodegeneración**

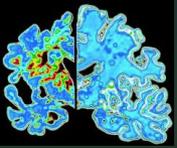


Memantina

**Ebixa (Comp., gotas)
Axura**

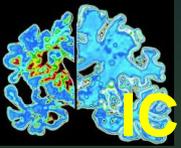
MEMANTINA





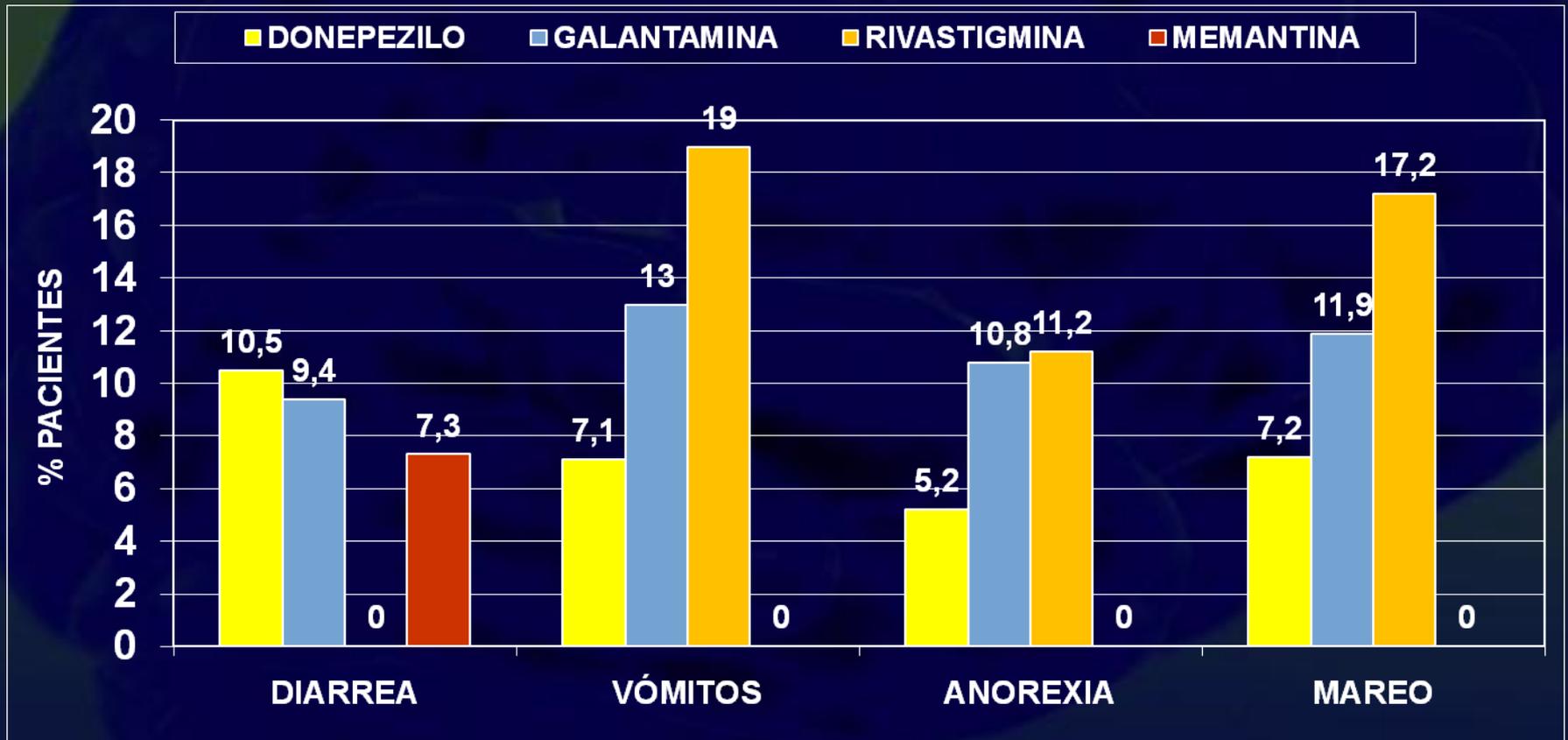
EFICACIA CLÍNICA DE LOS FARMACOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS DEMENCIAS

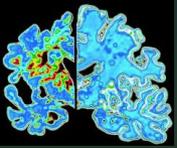
	ALZHEIMER	DEMENCIA VASCULAR O MIXTA	DETERIORO COGNITIVO LEVE
DONEPEZILO			
GALANTAMINA			
RIVASTIGMINA		 Asociada a PKSON	
MEMANTINA			 EA leve moderada



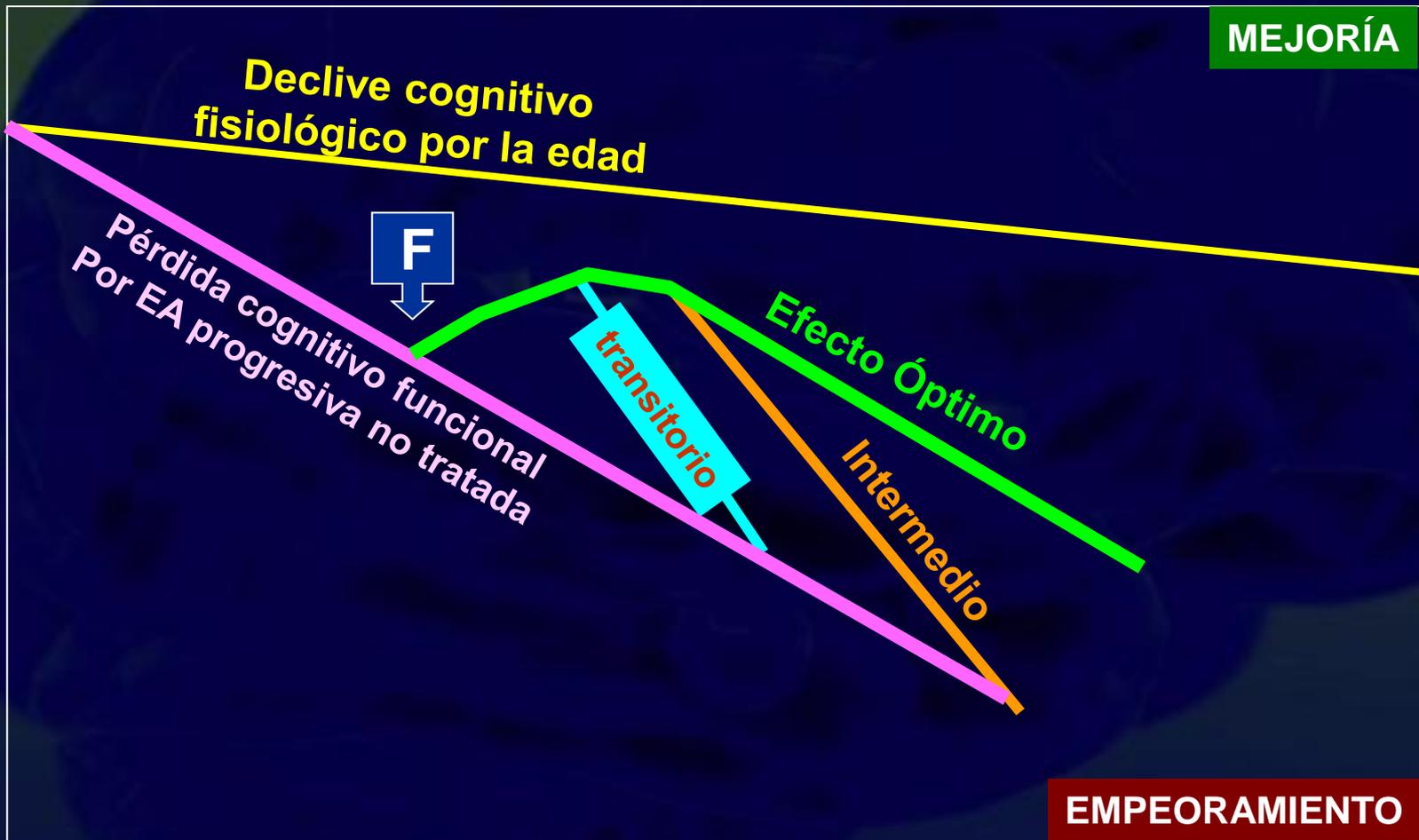
EFECTOS ADVERSOS MAS FRECUENTES DE LOS ICE Y MEMANTINA EN LA EA PUEDEN LIMITAR SU EMPLEO

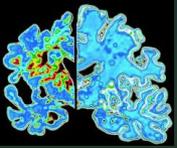
DOSIS DEPENDIENTE.
Colaterales a su mecanismo de acción.





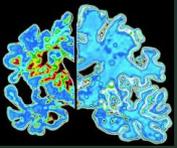
INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO EN LA AUTONOMÍA FUNCIONAL Y COGNITIVA DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



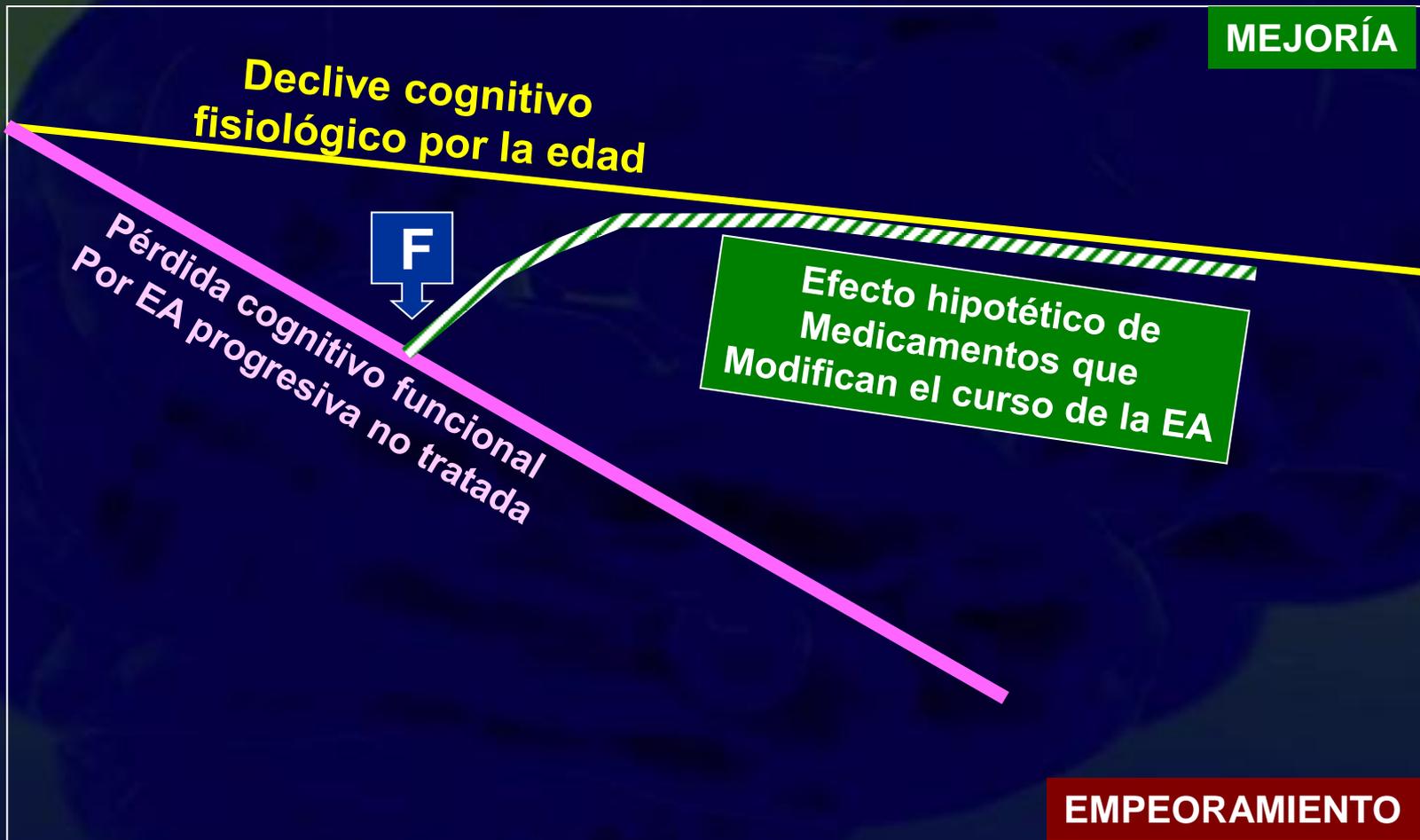


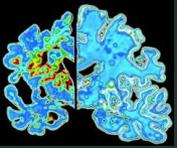
INFLUENCIA DE LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO EN LA AUTONOMÍA FUNCIONAL Y COGNITIVA DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



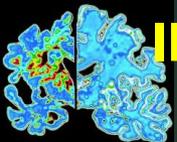


INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO EN LA AUTONOMÍA FUNCIONAL Y COGNITIVA DE LOS PACIENTES CON EA, CON FÁRMACOS FUTUROS QUE MODIFIQUEN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD



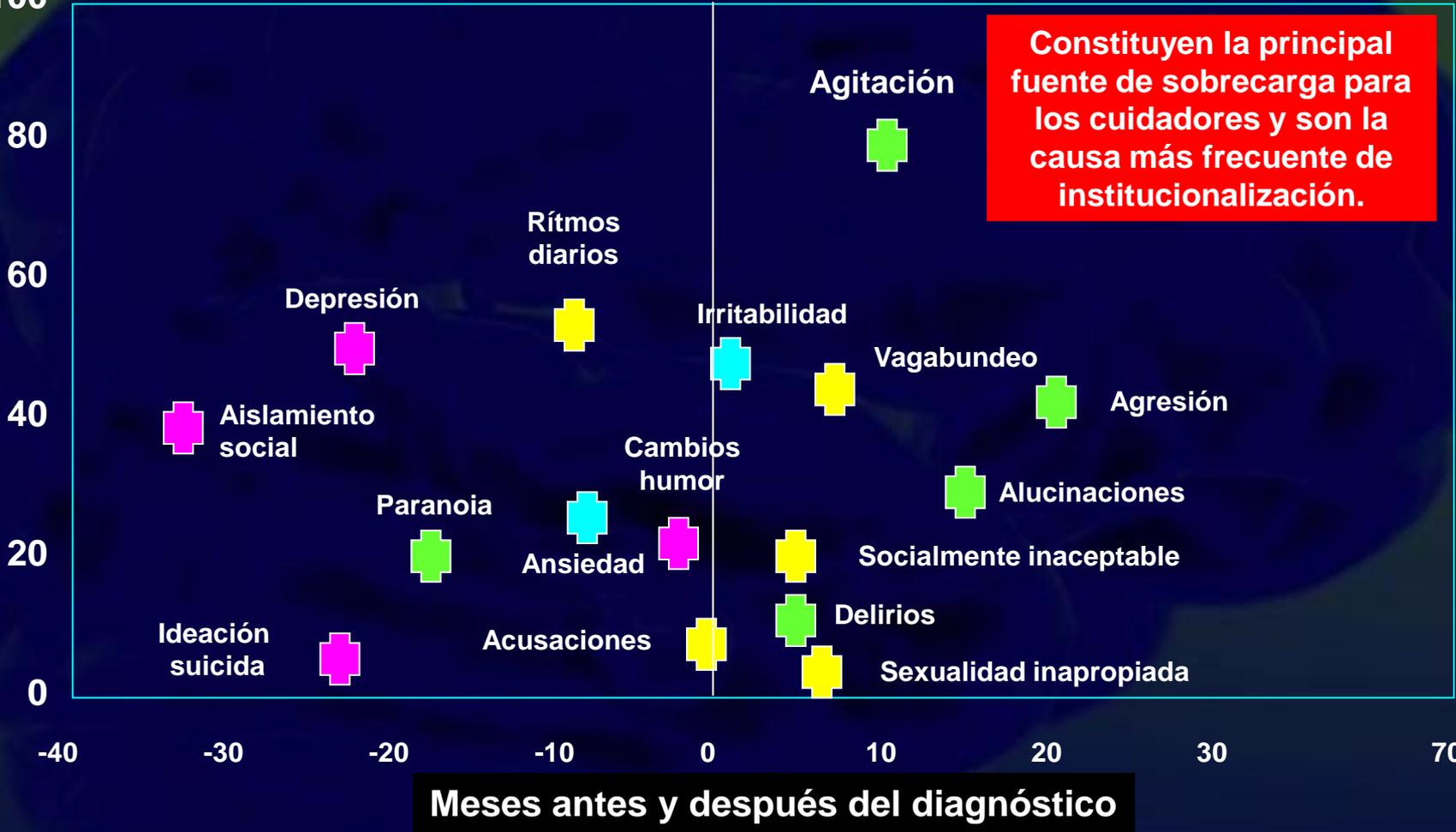


SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y CONDUCTUALES DE LA DEMENCIA (SPCD).



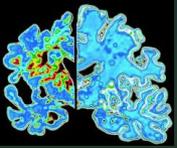
INICIO Y PREVALENCIA DE SÍNTOMAS PSICOCONDUCTUALES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN RELACIÓN CON EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

Prevalencia (% pacientes)



Constituyen la principal fuente de sobrecarga para los cuidadores y son la causa más frecuente de institucionalización.

Beier MT. Pharmacotherapy for behavioral and psychological symptoms of dementia in the elderly. Pharmacotherapy. 27(3):399-411. 2007;



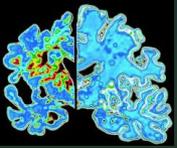
ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LOS SÍNTOMAS PSICOCONDUCTUALES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



Abordaje psicosocial es prioritario:

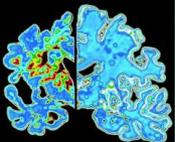
Algunos estudios presentan limitaciones metodológicas.

Revisión sistemática pone de manifiesto la eficacia de los Programas psicosociales



ABORDAJE FARMACOLÓGICO DE LOS SÍNTOMAS PSICOCONDUCTUALES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ANTIPSIKÓTICOS



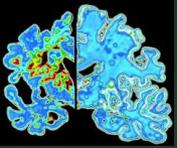


INDICACIONES AUTORIZADAS EN FICHA TÉCNICA PARA FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES DE ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS. DOSIS RECOMENDADAS ORIENTATIVAS PARA EL ANCIANO

Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Clozapina	Amisulpiride	Ziprasidona	Aripiprazol
3 mg	10 mg	300 mg	200 mg	400 mg	80 mg	10-30 mg(?)

Esquizofrenia

Episodio maníaco	Episodio maníaco	Episodio maníaco				Episodio maníaco
Demencias, Tratamiento Sintomático de Cuadros Psicóticos y Agresividad graves						



MEDICACIÓN ANTIPSICOTICA EN EL ANCIANO CON ALZHEIMER.

La prescripción de antipsicóticos en el anciano con EA, con agitación, agresividad y conductas psicóticas (auto o heterolesivas) está justificada.

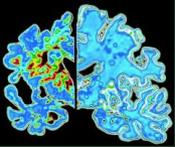
E.C.C. : Eficacia en agresión y síntomas psicóticos a corto plazo (6-12 s.)

Menos estudios a largo plazo y resultados más modestos.

E.A. graves y mortalidad más frecuentes en pacientes con EA y APs.

En pacientes con síntomas psicoconductuales importantes, que no se controlan con medidas de tipo psicosocial, el empleo de antipsicóticos debe realizarse:

a dosis bajas,
por periodos cortos de tiempo
y mantenerlos solo si los resultados clínicos son buenos.



ALTERNATIVAS NO ANTIPSICÓTICAS PARA LA AGITACIÓN

REDUCEN LA IRRITABILIDAD
PERO SIN EFICACIA EN PSICOSIS

ISRS:

TRAZODONA

VALPROATO,
CARBAMAZEPINA;
GABAPENTINA

BENZODIAZEPINAS

HORMONAS
(AGRESIÓN SEXUAL)

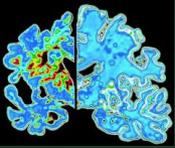
PROPRANOLOL.



Gray KF. *Clin Geriatr Med.* 2004(Feb);20(1):69-82; W. K. Summers. *J Alzheimers.Dis.* 9 (1):69-75, 2006;

E. R. Peskind, et al. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.* 19 (1):23-28, 2005; K. M. Sink, et al. *JAMA* 293 (5):596-608, 2005

K. N. Franco and B. Messinger-Rapport. *J Am.Med Dir.Assoc.* 7 (3):201-202, 2006



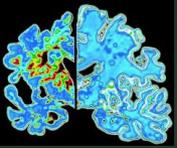
ANTIDEPRESIVOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN LA DEMENCIA

El tratamiento con ICE y la estabilización del déficit cognitivo contribuye a la mejora de muchos de los síntomas neuropsiquiátricos de la EA (también la depresión).

Si no se observa respuesta debe plantearse el tratamiento específico de la depresión.

Los antidepresivos tricíclicos no son fármacos adecuados o de primera elección para el tratamiento de las depresiones en las demencias, básicamente por su efecto anticolinérgico.

EC con sertralina, paroxetina, fluoxetina, amitriptilina, trazodona con resultados heterogéneos en cuanto a eficacia. Seleccionar por criterios de adecuación al paciente.



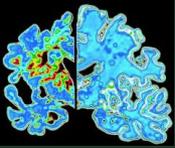
¿existen beneficios?

¿justifica el síntoma el
tratamiento farmacológico?

¿responde el síntoma al
tratamiento farmacológico?

¿existen riesgos?





FÁRMACOS POSTULADOS COMO SUPUESTAMENTE PREVENTIVOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Las conclusiones de los grupos de expertos sugieren que:

AINE

- No hay evidencia (pruebas) suficiente para prescribir AINEs con el único propósito de reducir el riesgo de demencia

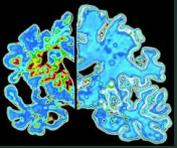
ESTRÓGENOS

-Existe una evidencia suficiente que permite desaconsejar el uso de estrógenos con el fin de reducir el riesgo de demencia

VITAMINAS ANTIOXIDANTES

-No hay evidencia suficiente para recomendar suplementos de vitamina E ó C para prevenir la demencia.

(Las dosis de vitamina E superiores a 400 UI/dl pueden aumentar la mortalidad y están desaconsejadas).



PERSPECTIVAS DE FUTURO EN EL TRATAMIENTO DEL ALZHEIMER

- Inhibidores de la Acetilcolinesterasa.
- Inhibidores de la Butirilcolinesterasa.
- Liberadores de acetilcolina.
- Agonistas receptor nicotínico alfa4beta2.
- Agonistas parciales R-nicotínico alfa 7.
- Agonistas del R-muscarínico M1.
- Antagonistas del R-muscarínico M2.
- Antagonistas del R-muscarínico M3.
- Agonistas inversos del R-histaminérgico-3
- Antagonistas del R-histaminérgico-3
- Moduladores de los receptores GABA.
- Agonistas del receptor 5-HT1A.
- Antagonistas del receptor 5-HT3.
- Agonistas parciales del receptor 5-HT4.
- Antagonistas del receptor 5-HT6.
- Inhibidores del transporte de la serotonina.
- Antagonistas de NMDA.
- Moduladores de los receptores AMPA.
- Agonistas del adrenoceptor Alfa-1
- Ligandos del receptor sigma 1.
- Moduladores de NFK Beta.
- Promotores de la producción de interleuquina.
- Recaptadores de radicales libres.
- Moduladores de citoquinas.
- Inhibidores agregación de proteína beta-amiloide.
- Inhibidores de la Gamma secretasa.
- Inhibidores de la Beta secretasa.
- Agentes quelantes.
- Fármacos que disuelven depósitos beta-amiloide.
- Inhibidores de la fosfodiesterasa IV.
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
- Inhibidores de la peroxidación lipídica.
- Inhibidores de la producción de óxido nítrico.
- Inhibidores de MAO-B.
- Inhibidores de VEGF.
- Moduladores de los canales de calcio.
- Inmunoglobulinas.
- Anticuerpos monoclonales.
- Terapia con células madre.
- Antagonistas del receptor de la progesterona.
- Inhibidores de GSK3 beta.
- Activadores del R- crecimiento de fibroblastos (FGFR1).
- Agonistas de los receptores PPAR.
- Plantas medicinales.
- Terapia génica.
- Vacunas.