

Declaraciones de los Especialistas

Dr. Rafael Blesa - E-mail: rblesa@santpau.cat

- Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona.
- Director del Servicio de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.
- Profesor de Neurología en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona.
- Ex Presidente del Consejo Asesor del tratamiento farmacológico de la Enfermedad de Alzheimer de la Generalitat de Cataluña.
- Presidente de la Conferencia Nacional Alzheimer.

Rivastagmina

“La rivastigmina es un fármaco indicado para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. Hasta ahora el tratamiento se ha llevado a cabo por vía oral, dos veces al día, en cápsulas y solución. La nueva presentación es en forma de parche que precisa ser aplicado una sola vez al día.”

“La rivastigmina mejora los síntomas de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer, lográndose una relativa estabilización clínica, sobre todo durante el primer y segundo año de tratamiento. La rivastigmina ha mostrado dicha eficacia en todos los estudios frente al placebo, en cualquiera de las presentaciones, tanto oral, como en parche.”

“La acetilcolina es el principal neurotransmisor cerebral involucrado en los mecanismos de la memoria. La acción fundamental de la rivastigmina es aumentar la disponibilidad de la acetilcolina a nivel cerebral, inhibiendo los enzimas responsables de su metabolización. Al no degradarse, la acetilcolina permanece más tiempo ejerciendo su función y mejorando la actividad neuronal.”

“La rivastigmina ha demostrado ser eficaz en la estabilización sintomática de pacientes en los estadios más avanzados de las fases moderadamente graves de la enfermedad. Este retraso en la presentación clínica de los estadios más avanzados repercute en una menor tasa de institucionalización y un menor impacto en la carga del cuidador.”

“El proceso neurodegenerativo no se ha visto alterado por el tratamiento con rivastigmina. La mejora es sintomática. La expectativa más razonable que puede tener un familiar es la de que el paciente mantenga un estado funcional relativamente estable durante el primer y segundo año de tratamiento.”

Parche transdérmico de rivastigmina

“La absorción de rivastigmina es máxima cuando el parche se aplica en la parte superior e inferior de la espalda, parte superior de los brazos o en el pecho.”

“El cambio del tratamiento con rivastigmina en cápsulas orales o solución al parche transdérmico se justifica por la mayor facilidad de uso y mejor cumplimiento del



tratamiento con el parche. En general, la dosis media que toman los enfermos está por debajo de 9 mgr/día, en cápsulas o en solución. El parche representa una oportunidad para todos los pacientes que no han alcanzado la dosis máxima vía oral, ya que el parche de 10 cm² iguala en eficacia a la dosis máxima oral de 12 mg/día.”

“Los parches transdérmicos proporcionan una liberación continua del fármaco desde la superficie cutánea al torrente sanguíneo. Se ha aplicado en distintos campos de la medicina, entre otros, para el tratamiento hormonal, analgésico, el Parkinson y la deshabitación tabáquica. El descenso de las fluctuaciones de la concentración plasmática del fármaco en los enfermos de Alzheimer puede reducir la presencia de efectos secundarios y conseguir alcanzar dosis terapéuticas óptimas de forma más fácil, a la vez que facilitar el cumplimiento terapéutico.”

“El estudio IDEAL, Investigation of transDermal Exelon in ALzheimer’s disease, ha demostrado la eficacia, seguridad y tolerabilidad del parche de rivastigmina de aplicación diaria en pacientes con probable Enfermedad de Alzheimer.”

“Los parches de rivastigmina de 10 cm² tienen una eficacia similar a la de las cápsulas a dosis máximas (6mg x 2 al día), si bien, con dos tercios menos de náuseas y vómitos, lo que da lugar a que un número mayor de pacientes mantengan el tratamiento, tanto en la fase de escalada como en la dosis de mantenimiento. Los cuidadores de los pacientes del estudio IDEAL expresaron su preferencia por el tratamiento en parche, sobretudo por la facilidad de uso y de seguimiento: 70% prefirieron el parche y 30 %, la cápsula.”

“La administración del fármaco a través del parche transdérmico tiene las contraindicaciones propias de su vía de administración, aparte de las propias de la rivastigmina. Los enfermos con problemas dermatológicos verán limitada la utilización de este nuevo método terapéutico.”

“El parche de rivastigmina es una nueva forma de administrar el fármaco a las personas con Alzheimer, que facilita el alcanzar la dosis óptima con buena tolerabilidad tanto gastrointestinal como dermatológica, y que es la opción preferida por los cuidadores de estos pacientes debido a la facilidad de su uso.”



Dr. Ricardo Allegri - MN: 63538 - Cel. 154-470-4855

- Presidente del Comité Científico de ALMA.
- Investigador del CONICET.
- Profesor de Neurología y Jefe de Neuropsicología del Instituto Universitario CEMIC.
- Jefe de Neurología e Investigador Principal del GCBA (Hospital Zubizarreta).
- Miembro del Directorio de la «International Psychogeriatric Association».

Tratamiento

“En la actualidad las estrategias terapéuticas para el manejo de pacientes con Enfermedad de Alzheimer pueden dividirse en: farmacológicas, estimulación cognitiva y asesoramiento de familiares y cuidadores. Los tratamientos farmacológicos aceptados para la Enfermedad de Alzheimer son los anticolinesterásicos que incluyen al donepecilo, la galantamina y la rivastigmina; y los moduladores glutamatergicos como la memantina”.

“En trabajos respaldados por la medicina basada en la evidencia se ha demostrado que los tratamientos disponibles son básicamente medicaciones sintomáticas para la Enfermedad de Alzheimer, su mayor beneficio está dado por un enlentecimiento en la evolución de la enfermedad. Actúan en la esfera cognitiva, reducen los síntomas conductuales y mejoran los funcionales. En forma práctica se ve que el paciente medicado retrasa en promedio entre 1 a 1,5 años la evolución de la enfermedad. Los límites de estas medicaciones están dados en que no actúan sobre la causa de la enfermedad sino sobre los síntomas.”

“Uno de los desafíos principales en el tratamiento es el inicio muy precoz del mismo. Los pacientes deben ser detectados y tratados tempranamente. Esto redundará en la calidad de vida tanto del paciente como en la del cuidador.”

Dosis óptimas

“En los trabajos de investigación se ha demostrado la utilidad de estos fármacos a dosis llamadas óptimas, es decir, en las cuales el fármaco actúa. Sin embargo en la práctica, en 1 de cada 3 pacientes que vemos los médicos de cabecera utilizan los mismos a dosis o posologías que están por debajo de las aceptadas: 1/4 o 1/2 de dosis y se utilizan una vez por día fármacos que por su bio-disponibilidad deben utilizarse dos veces al día. Esta sub-dosificación obedece al temor a la aparición de efectos adversos.”

“Nuestro grupo ha evaluado por ejemplo el número de cápsulas que se usan de rivastigmina en las distintas presentaciones y se observa claramente que se utilizan mayoritariamente dosis sub-terapéuticas. Esto lleva a la realidad de que se hace el gasto económico sin el beneficio terapéutico.”



Parche transdérmico

“Esta nueva vía de administración permite dos cosas, por un lado una bio-disponibilidad más sostenida en el día, sin picos y valles plasmáticos, lo cual beneficiaría en su acción, pero sobretodo y desde el punto de vista práctico lleva a alcanzar las dosis terapéuticas con mucho menos efectos adversos más cercanos al placebo.”

Congreso Internacional de Alzheimer en Buenos Aires 2008

“Del 6 al 8 de agosto del corriente año se realizará en Buenos Aires la II Conferencia de Alzheimer Iberoamérica ‘Desde el diagnóstico precoz a la prevención’. Se contará con numerosos invitados internacionales líderes de opinión en esta patología como Francois Boller (Francia), Howard Feldman (Canadá), Philip Gorelick (USA), Bruce Miller (USA), Oscar Lopez (USA), Andrés Wimo (Suecia), Francisco Lopera (Colombia) y Ricardo Nitrini (Brasil). Dentro de las temáticas principales se abordaran las nuevas hipótesis etiológicas, los factores de riesgo, las estrategias de prevención y la terapéutica farmacológica actual y futura.”



Dr. Facundo Manes M.N. 86623- Cel. 155 025-4905 INECO 48074748 - Email: fmanes@neurologiacognitiva.org

- Graduado en la Facultad de Medicina de la UBA, y en la Universidad de Cambridge, Inglaterra (Master in Sciences).
- Se capacitó en Neuroimágenes Funcionales en el Departamento de Neurorradiología del Massachusetts General Hospital de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, (Boston, USA) y realizó el fellowship de neuropsiquiatría en el departamento de Psiquiatría de la Universidad de Iowa, (Iowa City, USA).
- Trabajó como neurólogo e investigador clínico en los departamentos de neurología y psiquiatría de la Universidad de Cambridge.
- Director del Instituto de Neurología Cognitiva (INECO)
- Director del Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro.

Enfermedad de Alzheimer

“La Enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa, que se manifiesta como deterioro cognitivo y trastornos conductuales. Se caracteriza en su forma típica por una pérdida progresiva de la memoria y de otras capacidades mentales, a medida que las células nerviosas (neuronas) mueren, y diferentes zonas del cerebro se atrofian. La enfermedad suele tener una duración media aproximada de 10-12 años, aunque esto puede variar mucho de un paciente a otro; y tiene consecuencias médicas y sociales debido al elevado costo económico, y fundamentalmente humano.”

“Existe una necesidad urgente de investigaciones dirigidas a estimar la prevalencia e incidencia de la Enfermedad de Alzheimer, su tratamiento, y a estudiar sus factores de riesgo. Poder cuantificar el impacto de la enfermedad sobre la familia y en la sociedad, permitirá trazar estrategias dirigidas a esta población y su familia.”

Las 10 señales de alarma:

“La Enfermedad de Alzheimer no es sólo la pérdida de memoria; las personas afectadas con la enfermedad experimentan un declive en las habilidades cognitivas, tales como el pensamiento y la comprensión, y aparecen ciertos cambios en la conducta. Para ayudar a determinar la presencia de alguno de estos síntomas, la Asociación de Alzheimer ha desarrollado una lista de señales de alarma que incluyen los síntomas más comunes de la Enfermedad de Alzheimer (algunos también se aplican a otras demencias). Frente a la presencia de alguno de estos síntomas, se debe consultar a un médico para realizar una evaluación más exhaustiva.”



“Las 10 señales de alarma que incluyen los síntomas más frecuentes de la Enfermedad de Alzheimer son:

1- **Pérdida de memoria que afecta la capacidad de trabajar.** Es normal olvidarse ocasionalmente de una cita, una fecha de entrega, el nombre de un colega, pero olvidos frecuentes o confusiones inexplicables en casa o en el trabajo pueden señalar que algo está funcionando mal.

2- **Dificultad al realizar tareas familiares.** Las personas ocupadas pueden distraerse de tanto en tanto. Por ejemplo, usted puede dejar algo en el horno demasiado tiempo u olvidarse de servir algo que había preparado. La persona con Enfermedad de Alzheimer puede preparar una comida y no sólo olvidarse de servirla sino también de que la ha preparado.

3- **Problemas con el lenguaje.** Todos tenemos –a veces- problemas en encontrar la palabra correcta, pero la persona con Alzheimer se olvida de palabras simples o sustituye las palabras de forma inapropiada, haciendo que sus oraciones sean difíciles de entender.

4- **Desorientación de tiempo y espacio.** Es normal olvidarse momentáneamente del día de la semana o de lo que necesitaba del supermercado. Pero la persona con Enfermedad de Alzheimer puede perderse en su propia cuadra, sin saber dónde está, cómo llegó a ese lugar, o cómo volver a casa.

5- **Juicio pobre o disminuido.** Elegir no llevar un sweater o una campera un día frío es un error frecuente. Una persona con Alzheimer, sin embargo, puede vestirse inapropiadamente de una forma más notable, yendo a hacer las compras en bata o poniéndose muchas blusas en un día caluroso.

6- **Problemas con el pensamiento abstracto.** Hacer un balance puede ser un gran desafío para muchas personas, pero para una persona con Alzheimer reconocer los números o hacer un simple cálculo puede ser imposible.

7- **Guardar cosas en lugares equivocados.** A todos nos pasa de tiempo en tiempo que dejamos unas llaves o la billetera en el lugar incorrecto. Sin embargo, una persona con Alzheimer puede poner éstos y otros ítems en lugares inapropiados- como la plancha en el freezer o un reloj de muñeca en la azucarera- sin poder acordarse cómo llegaron las cosas a ese lugar.

8- **Cambios en el humor y en la conducta.** Todos experimentamos una amplia gama de emociones- es parte de ser humano. La persona con Enfermedad de Alzheimer tiende a tener cambios muy rápidos de humor, sin razón aparente.

9- **Cambios en la personalidad.** La personalidad de las personas puede cambiar un poco cuando son mayores. Pero una persona con Alzheimer puede cambiar dramáticamente, de repente o en un período de tiempo. Alguien que es generalmente fácil de llevar se convierte en alguien siempre enojado, desconfiado o temeroso.

10- **Pérdida de iniciativa.** Es normal cansarse de las tareas del hogar, del trabajo o de las obligaciones sociales, pero la mayoría de las personas retienen o eventualmente recuperan su interés. La persona con Alzheimer puede mantenerse desinteresada en muchas o todas de sus actividades diarias.”



El estrés de los familiares y cuidadores

“Un cuidador de una persona con Enfermedad de Alzheimer, dedica mucho de su tiempo y su energía a cuidar al enfermo; y el cuidador probablemente experimenta momentos de estrés, algunas veces severo. Pero generalmente los cuidadores no reconocen sus propias necesidades, no hacen nada para sí mismos, o simplemente no saben cuándo pedir ayuda. Por estas razones, al cuidador de una persona con una enfermedad grave se lo llama la segunda víctima de la enfermedad, o la víctima escondida.”

“Existen 10 signos que son indicadores del estrés de los cuidadores, y si son experimentados de forma frecuente o de manera simultánea pueden llevar a serios problemas de salud. Estos son:

La negación de la enfermedad y sus efectos en la persona que ha sido diagnosticada; el enojo hacia la persona enferma u otros; el aislamiento social de los amigos y de las actividades que una vez le dieron placer; la ansiedad o miedo de enfrentar otro día más, y de lo que el futuro le depara; la depresión que comienza a quebrar su espíritu y disminuye su capacidad para enfrentar los problemas; el agotamiento que le hace prácticamente imposible completar las tareas diarias; el insomnio causado por una lista interminable de preocupaciones; la irritabilidad que lo lleva a cambios de humor, y que desencadena respuestas o conductas negativas; la falta de concentración, y los problemas de salud que empiezan a evidenciarse, tanto mentales como físicos.”

“Las siguientes son algunas sugerencias que pueden tener en cuenta los cuidadores para el trato con el paciente con Enfermedad de Alzheimer: no discutir sino buscar el consenso; no racionalizar en exceso; no avergonzar al paciente sino distraerlo; no darle lecciones sino proporcionarle seguridad; no pedirle que recuerde sino que imagine; nunca decirle ‘no puedes’ sino ‘haz lo que puedas’; no darle órdenes sino realizar pedidos claros y sencillos; no permitirle que se de por vencido sino motivarlo e incentivarlo: y finalmente no forzarlo sino convencerlo.”

Desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer

“Envejecimiento no es sinónimo de Alzheimer. Muchas personas creen que con la edad inevitablemente se presenta el deterioro de las facultades intelectuales. Y si esto fuera así, todas las personas que llegan a los 100 años tendrían Alzheimer. Sin embargo, diversos estudios con personas de 100 años demuestran que muchos de ellos no tienen una enfermedad degenerativa; y por otra parte existe evidencia de personas con estudios post mortem de su cerebro, en los que se encontraron placas y ovillos, que son marcadores biológicos del Alzheimer, y sin embargo estos individuos no habían desarrollado las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Son casos de una mente intacta dentro de un cerebro con Alzheimer.”

“Evidencia desde estudios epidemiológicos sugieren que individuos con mayor educación, mas activos mentalmente, con mayores actividades sociales y actividades



recreativas tienen menos riesgo de padecer Alzheimer. Datos como éstos dieron lugar al concepto de “Reserva Cognitiva” que sería la capacidad del cerebro para tolerar mejor los efectos de la patología asociada a la demencia. Hay un gran interés científico, y también una cantidad cada vez mayor de literatura especializada, sobre cómo factores del estilo de vida como la actividad física, la educación y las relaciones con otras personas, pueden ayudar a construir una ‘reserva cognitiva’ que será útil en los últimos años de la vida. Por reserva cognitiva se entiende una plasticidad neural ampliada, el uso compensatorio de regiones cerebrales alternativas, y una red enriquecida de vasos sanguíneos cerebrales, todo lo cual se cree que proporciona una protección general contra el surgimiento de los primeros síntomas de demencia senil.”

Genética y Diagnóstico

“En relación a los factores genéticos asociados con la Enfermedad de Alzheimer, es importante tener claros tres conceptos relevantes: a) no hay un único gen para la Enfermedad de Alzheimer, b) los factores genéticos son responsables de la enfermedad sólo en un muy pequeño número de familias, c) la enfermedad tiene algún componente genético, pero los factores hereditarios no explican por qué algunos desarrollan la enfermedad mientras otros no.”

“Estudios que combinen técnicas modernas de neuroimágenes, genética y pruebas específicas de memoria u otra función cognitiva quizás en un futuro puedan predecir que personas asintomáticas puedan tener más probabilidades de desarrollar la Enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en la actualidad, es imposible identificar en forma presintomática a personas con riesgo de desarrollar la Enfermedad de Alzheimer, exceptuando unos pocos casos atípicos hereditarios.”

“Estudios que han combinado neuroimágenes funcionales con una evaluación de la susceptibilidad genética para Enfermedad de Alzheimer han mostrado que personas no dementes con susceptibilidad genética tienen un patrón reducido de metabolismo en el lóbulo parietal que se observa en pacientes con Enfermedad de Alzheimer establecida. Las nuevas técnicas de imágenes son prometedoras ya que podrían ayudar a los especialistas a detectar la Enfermedad de Alzheimer antes de que la sintomatología se haga manifiesta. Pero hasta el momento estos estudios son preliminares y es necesaria mucha más investigación.”

“No existe un test diagnóstico de laboratorio para determinar o confirmar la Enfermedad de Alzheimer. Los métodos actuales combinan la evaluación neurológica, las pruebas neuropsicológicas, las imágenes, con las referencias del cuidador y el juicio del examinador. Realizado por un médico entrenado, este método tiene aproximadamente 90% de precisión en diagnosticar la Enfermedad de Alzheimer. En general, el reconocimiento de las diferentes demencias depende de la integración que realiza el profesional de los datos de la historia clínica con el examen neurológico y físico general, la evaluación del estado mental y el resultado de exámenes complementarios seleccionados. Resulta fundamental para realizar el diagnóstico que el médico pueda concentrarse detalladamente en la información que brindan el paciente y los familiares.”



“Los criterios clínicos de diagnósticos utilizados hasta el momento han sido superados por un gran avance en los conocimientos sobre esta enfermedad. Recientemente un grupo de expertos (The Lancet Vol 6 Agosto 2007) propuso unos criterios diagnósticos para el diagnóstico temprano basado en el déficit clínico principal en los estadios iniciales de la Enfermedad de Alzheimer: el déficit de memoria episódica (refiere a recuerdos personales, en los que uno puede referirse de manera concreta al momento y lugar en el que se adquirieron los recuerdos por ejemplo la capacidad de retener información del tipo de qué actividad realizó ayer la persona) y tomando en cuenta marcadores biológicos a través de la resonancia magnética nuclear, Tomografía por Emisión de Positrones y el análisis del líquido cefalorraquídeo. Los nuevos criterios propuestos para el diagnóstico temprano son importantes ya que actualmente, la atención está dirigida al desarrollo de drogas modificadoras de los cambios cerebrales que produce la enfermedad que permitan alterar el curso de la Enfermedad de Alzheimer.”

Prevalencia e incidencia de la enfermedad

“La edad continúa siendo el mayor factor de riesgo para la demencia. La prevalencia, el número de personas con demencias en una población en un momento determinado, se duplica a partir de los 65 años cada 5 años. Existen numerosos estudios de prevalencia, sin embargo, se observaron leves diferencias en los resultados ya que se han utilizado diferentes metodologías. Luego de un análisis de estos estudios se sugiere que en el grupo de 65-69 años la tasa de prevalencia sería de 1,4%; en el grupo de 70-74 años sería de 2,8%; en el de 75-79 años sería de 5,6%; en el de 80-84 años de 11,1% y en el de mayores de 85 años sería del 23,6%. La demencia afecta al 1 ò 2 % de personas mayores de 65 años y al 40 % de mayores de 80 años. Aunque la incidencia de la Enfermedad de Alzheimer no ha variado desde la descripción hecha por Alois Alzheimer en 1907, los médicos vemos actualmente esta enfermedad con más frecuencia debido a que la población vive mucho más tiempo por lo que aumenta la población en riesgo de desarrollar la enfermedad”,

Tratamiento: presente y futuro

“No existe cura para la enfermedad. Sin embargo, la combinación de fármacos adecuados, terapia ocupacional y estimulación cognitiva puede retrasar la progresión de los síntomas. Actualmente hay 4 drogas disponibles para tratar los síntomas del Alzheimer: galantamina, rivastigmina, donepecilo y memantina. Además se recomienda estimulación cognitiva, terapia ocupacional y manejo del estrés de los cuidadores y familiares. Existe un amplio optimismo de que nuevos avances importantes en el tratamiento del Alzheimer estén en un horizonte cercano. Además existen nuevas drogas -que están en diferentes estadios de desarrollo- diseñadas para prevenir o enlentecer la progresión de la enfermedad.”

“En el pasado se aceptaba generalmente que la Enfermedad de Alzheimer estaba causada por placas de amiloide y ovillos neurofibrilares, acumulaciones anómalas de dos



proteínas que fabrica el cerebro con normalidad: la proteína beta-amiloide y la proteína tau. Durante los últimos años muchos grupos de investigación han trabajado intentando bloquear la formación de placas o removerlas con la idea de que de esta manera los síntomas de la enfermedad podrían desaparecer. Sin embargo, investigaciones recientes indican que los ovillos neurofibrilares y las placas de amiloide no serían la causa que origina esta enfermedad. Científicos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Minnesota y del Minneapolis VA Medical Center publicaron recientemente en 'Nature' haber identificado una causa de pérdida de memoria. Se trata de una sustancia que se encuentra en el cerebro que se ha hallado en ratones y que podría ser útil como diana para el desarrollo de nuevos fármacos con que tratar la pérdida de memoria en pacientes con demencia. Los investigadores escriben que ahora podrán empezar a trabajar para comprender cómo esa proteína conduce a la enfermedad y de qué modo podría prevenirse. Su hipótesis partía de que debía existir una sustancia que causara el declive de memoria antes de la muerte de las células nerviosas. Para identificarla manipularon genéticamente a ratones. Así, encontraron una forma de proteína beta-amiloide distinta de la forma que causa las placas en el cerebro. Una vez depurada, esa proteína fue inyectada a ratas sanas y observaron cómo los animales perdían memoria”.

“Hace sólo unas décadas, las personas con Enfermedad de Alzheimer y sus familias tenían pocas opciones terapéuticas. Sin embargo, nuestro entendimiento acerca de la Enfermedad de Alzheimer está creciendo rápidamente y el paso de los descubrimientos relacionados con esta patología se está acelerando. Dada la complejidad de la Enfermedad de Alzheimer, muchas líneas de investigación están creciendo con el objetivo de revelar los misterios de esta terrible enfermedad. Hoy estamos aprendiendo más acerca de los detalles y las causas de la Enfermedad de Alzheimer, y los investigadores están explorando terapias prometedoras para su prevención. Los investigadores se están acercando a la conquista del Alzheimer, con publicaciones casi semanales muy interesantes. A pesar de años de frustraciones, los investigadores y médicos están esperanzados en que podrán retrasar, y, alguna vez, prevenir el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer.”

“Todos los que padecen demencia tienen que tener acceso a los medicamentos adecuados y a un apoyo integral tanto al paciente como al familiar.”