

# Cambio de anticolinesterásico en la enfermedad de Alzheimer

J. Olazarán-Rodríguez<sup>a, c</sup>, E. Navarro-Merino<sup>b, c</sup>

## CHANGING THE ANTICHOLINESTERASE IN ALZHEIMER'S DISEASE

**Summary.** Aim. To review the available information related to the switch of one cholinesterase inhibitor (CEI) by other CEI in Alzheimer's disease. Development and conclusions. The distinct pharmacological profile of CEI supports the switch, which can be considered in three scenarios: poor tolerability, lack of efficacy at the beginning of the treatment and long-term loss of efficacy. A poor tolerability to one CEI predisposes to not tolerating a second CEI, but this is not so much when a washout period is kept. Under these circumstances, the switch can be performed if the adverse events are minor and do not represent a risk for the patient. Switching the CEI is also advisable in case of lack of efficacy at the beginning of treatment. In this situation, some observational studies have shown a response to rivastigmine in approximately half of patients who had not responded to donepezil. Switching in other directions is also reasonable, but has been less investigated. As for the third scenario, i.e. long-term loss of efficacy, there are not sufficient available data to indicate the switch. This practice should be kept for research purposes only. [REV NEUROL 2005; 40: 739-42]

**Key words.** Alzheimer's disease. Cholinesterase inhibitors. Switch. Treatment.

## INTRODUCCIÓN

Los fármacos inhibidores de la colinesterasa (ICE) producen beneficios cognitivos, funcionales y conductuales en los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) leve y moderada. Sin embargo, en la mayoría de los casos el beneficio es tan sólo modesto. Los ensayos clínicos demuestran que, por lo general, los pacientes experimentan una estabilización o mejoría, predominantemente cognitiva, que dura entre 6 y 12 meses. Pasado ese tiempo, vuelve a observarse un empeoramiento, con un progreso similar al de los pacientes no tratados [1,2]. La escasez de alternativas farmacológicas en la EA hace que los ICE representen todavía la principal opción farmacológica, a pesar de que la rentabilidad de estos fármacos es objeto de un vivo debate [3,4].

Aproximadamente un 10% de los pacientes se ven obligados a suspender el tratamiento con ICE debido a sus efectos adversos, que son mayoritariamente gastrointestinales. El porcentaje de abandonos es aún mayor si la titulación se realiza de forma más rápida que la recomendada (Tabla) [4-7]. Por otra parte, la respuesta a los ICE es heterogénea, con una variabilidad que oscila entre la ausencia total de respuesta y la mejoría marcada [1,2,4]. Es posible que los pacientes con un curso evolutivo más rápido y aquellos que presentan una hipoperfusión frontal respondan mejor a los ICE, pero deben confirmarse estos hallazgos. Se desconoce en qué medida las diferencias en la respuesta vienen condicionadas por el tipo de ICE, por las características del paciente o por ambos factores [8,9].

El presente artículo analiza la conveniencia del cambio de un ICE por otro ICE (en adelante, el cambio de ICE) en los pacientes con EA. Para ello se revisan los datos disponibles en torno a los tres ICE más utilizados: donepezilo, rivastigmina y galantamina. El cuarto ICE actualmente en el mercado, la tacri-

na, ya no se prescribe como nuevo tratamiento debido a su toxicidad hepática [10].

## DIFERENCIAS FARMACOLÓGICAS Y CONSECUENCIAS CLÍNICAS

Los ICE presentan características farmacocinéticas y farmacodinámicas que los distinguen entre sí (Tabla). Estas características no determinan diferencias relevantes en cuanto a tolerabilidad o eficacia cuando se comparan grandes grupos de pacientes. Se ha comunicado una mayor frecuencia de efectos adversos gastrointestinales en pacientes tratados con rivastigmina frente a pacientes tratados con donepezilo, pero se trata de estudios en los que la titulación de la rivastigmina se realizó de forma más rápida [5,7]. También se ha descrito una mayor persistencia en el tratamiento con donepezilo respecto a la rivastigmina y la galantamina, pero este hecho bien podría explicarse por la mayor comodidad posológica del donepezilo [11].

En lo que respecta a la eficacia clínica, los metaanálisis muestran una tendencia hacia mejores resultados cognitivos en los pacientes tratados con galantamina, pero la mejoría clínica global tiende a ser mayor con el donepezilo [12,13]. Los estudios prospectivos comparativos arrojan resultados contradictorios [6,14].

En definitiva, los datos disponibles no justifican una preferencia por ninguno de los ICE disponibles en la EA, con dos excepciones: la posibilidad de un mal cumplimiento terapéutico y la existencia de enfermedades concomitantes. En el primer supuesto, el fármaco de elección es el donepezilo; en el segundo, se optará por el ICE cuyas características farmacocinéticas mejor se adapten a las patologías de base y a los tratamientos asociados [12].

Con todo, la práctica clínica habitual muestra que algunos pacientes, sin causa aparente, presentan una intolerancia selectiva frente a alguno de los ICE. Las características genéticas del paciente y los distintos perfiles farmacológicos de los ICE explicarían este hecho, y servirían también de base para posibles diferencias de eficacia en el paciente individual. La tolerabilidad y eficacia selectivas respecto a fármacos de una misma clase no son hechos infrecuentes en otras patologías [15]. En el caso de los ICE, las diferencias en el metabolismo y en la afini-

Aceptado: 02.03.05.

<sup>a</sup> Consulta de Neurología. CEP Hermanos Sangro. <sup>b</sup> Consulta de Neurología. CEP Vicente Soldevilla. <sup>c</sup> Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Javier Olazarán Rodríguez. Consulta de Neurología. CEP Hermanos Sangro. Avda. Peña Prieta, 4. E-28038 Madrid. Fax: +34 914 336 033. E-mail: javier@mariawolff.es

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

**Tabla.** Características farmacológicas de los inhibidores de la colinesterasa más utilizados y pautas de titulación.

	Estructura química	Mecanismo de acción	Semivida (h)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Metabolismo	Titulación, dosis recomendadas	Tomadas diarias
Donepecilo	Piperidina	Inhibición reversible de la ACE	70-80	95	CYP2D6 CYP3A4	5 mg/28 días, 5-10 mg/día	1
Rivastigmina	Carbamato	Inhibición pseudoirreversible de la ACE y de la BCE	1-2	40	En el lugar de acción	3 mg/28 días, 6-12 mg/día	2
Galantamina	Alcaloide de fenantreno	Inhibición reversible de la ACE y modulación alostérica del receptor nicotínico	5-7	10-20	CYP2D6 CYP3A4	8 mg/28 días 16-24 mg/día	2

ACE: acetilcolinesterasa; BCE: butirilcolinesterasa.

dad por los tipos de colinesterasa y de receptores colinérgicos podrían ser los principales determinantes de la variabilidad interindividual en la respuesta (Tabla).

### CAMBIO EN CASO DE MALA TOLERANCIA

Como ya se ha comentado, la práctica clínica enseña que la mala tolerancia a un ICE no conlleva necesariamente una mala tolerancia a un segundo ICE, pero sí parece generar una cierta predisposición. En un estudio retrospectivo con 40 pacientes en los que el donepecilo había sido suspendido por ineficacia ( $n = 22$ ) o por mala tolerabilidad ( $n = 18$ ), se observó que el 39% de los pacientes que no habían tolerado el donepecilo tampoco toleró la rivastigmina, frente al 18% de los que sí lo habían tolerado. No se especifica si se realizó algún período de descanso ('lavado') entre los dos ICE [16]. Es probable que la realización de un período de descanso tras un primer ICE mal tolerado disminuya el riesgo de mala tolerancia a un segundo ICE. En un estudio observacional con 191 pacientes, el 17% de los que habían sido previamente expuestos a un ICE no toleró la galantamina, frente al 7% de los que no habían sido previamente expuestos ( $p = 0,037$ ). En este caso se realizó un 'lavado' de al menos 90 días tras la retirada del primer ICE. Las razones de la retirada del primer ICE no se especifican [15,17]. En otro estudio abierto en el que se administró rivastigmina a 330 pacientes previamente tratados con donepecilo, un 15% de los pacientes que no habían tolerado el donepecilo tampoco toleró la rivastigmina, frente al 11% de los que sí lo habían tolerado ( $p > 0,05$ ). El 'lavado' fue de al menos siete días [18]. Además de las características farmacológicas y del período de descanso, otros factores, tales como el tiempo de exposición y la fase de la enfermedad, podrían condicionar la tolerabilidad de los ICE [19].

El cambio de ICE debe sopesarse considerando la naturaleza del efecto adverso y las potenciales repercusiones en el caso de éste vuelva a producirse. La aparición de una bradicardia sintomática obliga a suspender el ICE y contraindica cualquier nuevo intento con fármacos de esta clase, si no se ha implantado un marcapasos. La aparición o agravamiento de una insuficiencia cardíaca o de un broncoespasmo también contraindican cualquier nuevo intento terapéutico con ICE. En el caso de efectos adversos en principio 'menores' (gastrointestinales, conductuales, reacciones alérgicas, etc.) hay que valorar, junto con el paciente y el cuidador, los posibles riesgos y beneficios del cambio. Los efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) son especialmente peligrosos en pacientes muy ancianos o con un bajo nivel de conciencia [20]. Si el efecto

adverso es tolerable y no conlleva riesgo, debe considerarse en primer lugar la estabilización y la disminución de la dosis, y el tratamiento sintomático.

No existe consenso respecto al modo como debe sustituirse un ICE en caso de mala tolerancia. Una postura conservadora, basada en la semivida de cada fármaco, aconseja un descanso de 15 días tras el donepecilo y de 7 días tras la rivastigmina y la galantamina. En cualquier caso, el nuevo ICE no deberá iniciarse hasta que el efecto adverso haya desaparecido [4,15,21]. Siempre que se inicie un ICE deben respetarse las pautas de titulación aconsejadas por los fabricantes (Tabla). En caso de cambio por mala tolerancia, es razonable emplear titulaciones aún más lentas, aunque no se dispone de datos que permitan evaluar esta práctica.

### CAMBIO ANTE LA FALTA DE EFICACIA INICIAL

Como ya se ha comentado, los ICE producen una mejoría o estabilización durante un período de 6 a 12 meses. En algunos casos, el período de estabilización puede alcanzar los dos años. No obstante, aproximadamente un tercio de los pacientes no experimentan estabilización ni mejoría, y no es posible predecir la respuesta individual [1-4,6].

Cabe objetar al cambio de un ICE aparentemente ineficaz la posibilidad de que dicho ICE esté ejerciendo un efecto atenuador del curso de la enfermedad. En un estudio abierto con 87 pacientes que no habían experimentado estabilización ni mejoría durante al menos un año de tratamiento con donepecilo, se retiró progresivamente el donepecilo (5 mg cada cuatro días) con vistas a cambiar a galantamina. La retirada del donepecilo provocó un claro deterioro cognitivo en cuatro casos, que revirtió a los pocos días tras reintroducir el donepecilo. No se dispone de datos acerca de la respuesta a la galantamina en este estudio [22]. Sin embargo, en otro estudio similar, aproximadamente la mitad de los pacientes que no habían respondido al donepecilo experimentaron una estabilización o mejoría cognitiva o funcional tras 18 semanas con galantamina [19]. En otros dos estudios observacionales, el 45-54% de los pacientes que no habían respondido al donepecilo sí lo hizo tras seis meses de tratamiento con rivastigmina [16,18]. No se observó deterioro tras la retirada del donepecilo en el estudio en que se controló esta posibilidad [23]. Debe advertirse que todos los estudios de cambio de ICE son observacionales y utilizan un período relativamente corto para establecer la respuesta al segundo ICE. Este diseño no permite controlar el efecto placebo.

Con todo, parece razonable cambiar de ICE ante una aparente falta de eficacia inicial, lo que obliga a definir la 'falta de eficacia'. En los estudios a largo plazo realizados en pacientes con EA, suele definirse como 'falta de eficacia' la ausencia de estabilización o mejoría tras un período de tratamiento de al menos 12 meses, habiéndose alcanzado la dosis máxima tolerada. Los parámetros habitualmente empleados son la cognición, las actividades de la vida diaria (AVD) y la situación clínica global [6,18,22]. Sin embargo, un período de prueba más corto y restringido (de 6 a 12 meses) parece más apropiado, si se considera que la magnitud de la respuesta a los ICE es mayor en los primeros meses del tratamiento, y tendría el fin de evitar el deterioro debido a un posible efecto residual del primer ICE [4, 19]. La falta de eficacia debe establecerse mediante una valoración clínica global, y se debe corroborar mediante algún instrumento cognitivo o funcional adecuado para el grado de demencia. La retirada del ICE se realizará de forma gradual, vigilando un posible deterioro, y el 'lavado' puede ser más corto que el aconsejado en el apartado anterior.

### CAMBIO ANTE EL EMPEORAMIENTO A LARGO PLAZO

A pesar de que los pacientes con EA tratados con ICE empeoran a largo plazo, estos fármacos siguen ejerciendo algún efecto. En el ensayo controlado más largo realizado hasta la fecha, tras dos años de tratamiento, los pacientes que recibieron donepezilo superaban a los que recibieron placebo en 0,8 puntos en el test

minimal de Folstein [24] (IC 95%: 0,5-1,2) [3]. Este efecto residual explica el empeoramiento que a veces se observa tras la retirada del ICE después de varios años de tratamiento.

Se han invocado diversos mecanismos como posibles causantes de la pérdida de efecto de los ICE: desensibilización de receptores, autorregulación e, incluso, un distinto peso fisiopatológico de los diferentes tipos de colinesterasa a lo largo de la evolución de la EA [18,25,26]. Alternativamente, la pérdida de efecto del ICE podría ser simplemente el resultado de la evolución natural de la EA, que conlleva una progresiva pérdida neuronal y, por tanto, una disminución en la disponibilidad de acetilcolina.

Desde la perspectiva de los ICE, se ha propuesto paliar la pérdida de eficacia mediante tres estrategias: el aumento de la dosis, la combinación de ICE y el cambio de ICE [27]. Estas opciones apenas se han estudiado y no deben llevarse a cabo en la práctica asistencial: las dos primeras conllevan el riesgo de la mala tolerancia y la tercera, el riesgo del empeoramiento [4]. Con todo, la posibilidad de que mecanismos distintos a la propia evolución natural de la EA condicionen una disminución de la respuesta a los ICE y la escasez de alternativas farmacológicas, justifican, en opinión de los autores, que se investigue el cambio de ICE mediante ensayos clínicos aleatorizados en pacientes que sufren un empeoramiento a largo plazo. El período de 'lavado' debería ser corto en estos ensayos, con el fin de atenuar el posible deterioro asociado a la retirada del primer ICE, y los potenciales efectos adversos deberían monitorizarse cuidadosamente.

### BIBLIOGRAFÍA

- Giacobini E. Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14 (Suppl 1): S3-10.
- Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154-66.
- AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105-15.
- Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 131-45.
- Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FCV, et al. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 441-6.
- Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003; 20: 777-89.
- Turón-Estrada A, López-Pousa S, Gelada-Batlle E, Garre-Olmo J, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz M, et al. Tolerancia y acontecimientos adversos del tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa en una muestra clínica de pacientes con enfermedad de Alzheimer de gravedad mínima y leve durante un período de seis meses. *Rev Neurol* 2003; 36: 421-4.
- Mega MS, Dinov ID, Lee L, O'Connor SM, Masterman DM, Wilen B, et al. Orbital and dorsolateral frontal perfusion defect is associated with behavioral response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 209-18.
- Farlow MR, Hake A, Messina J, Hartman R, Veach J, Anand R. Rate of progression predicts response to rivastigmine in Alzheimer's disease patients. *Arch Neurol* 2001; 58: 417-22.
- Olazarán-Rodríguez J, Bermejo-Pareja F. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer: logros y perspectivas. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1998; 33: 27-41.
- Sicras A, Rejas-Gutiérrez J. Patrón de persistencia de tratamientos anticolinesterásicos en la demencia de tipo Alzheimer: análisis comparativo retrospectivo del donepezilo, la rivastigmina y la galantamina. *Rev Neurol* 2004; 39: 312-6.
- Olazarán-Rodríguez J, García-Ribas G. Galantamina, un nuevo colinérgico para la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2002; 17: 429-36.
- Lancôt KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003; 169: 557-64.
- Jones RW, Soyninen H, Hager K, Aarsland D, Passmore P, the DON-GAL Study Group, et al. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 58-67.
- Emre M. Switching cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002; 56 (Suppl 127): S64-72.
- Bullock R, Connolly C. Switching cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease -donepezil to rivastigmine, is it worth it? *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 288-9.
- Croisile BJ, Neuschwander P, Boiste M, Bernachot V, Dantin G. Safety and efficacy of galantamine in Alzheimer's disease: a naturalistic study of 191 patients [abstract]. *Neurobiol Aging* 2004; 25 (Suppl 2): S201.
- Auriacombe S, Pere JJ, Loria-Kanza Y, Vellas B. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease who failed to benefit from treatment with donepezil. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 129-38.
- Gauthier S, Emre M, Farlow, Bullock R, Grossberg GT, Potkin SG. Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 707-14.
- Taylor AM, Hoehns JD, Anderson DM, Tobert DG. Fatal aspiration pneumonia during transition from donepezil to rivastigmine. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1550-3.
- Maelicke A. Pharmacokinetic rationale for switching from donepezil to galantamine. *Clin Ther* 2001; 23 (Suppl A): S8-12.
- Pass MD, Shua-Haim JR, Lee PP, Smith J. Results of next day cross-over from donepezil to galantamine in Alzheimer's disease patients: a one month follow up study [abstract]. *Neurobiol Aging* 2004; 25 (Suppl 2): S204.
- Auriacombe S. No donepezil discontinuation effect in patients with Alzheimer's disease who were switched to rivastigmine after failing to benefit from donepezil treatment. *Curr Med Res Opin* 2002; 19: 715-7.

24. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
25. Darreh-Shori T, Almkvist O, Guan ZZ, Garlind A, Strandberg B, Svensson AL, et al. Sustained cholinesterase inhibition in AD patients receiving rivastigmine for 12 months. *Neurology* 2002; 59: 563-72.
26. Burns A, Spiegel R, Quarg P. Efficacy of rivastigmine in subjects with moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 243-9.
27. Schindler R, Zhang R, Ieni JR, Li H. Donepezil is safe and well tolerated in Alzheimer's disease patients, at doses of up to 20 mg/day [abstract]. *Neurobiol Aging* 2004; 25 (Suppl 2): S195-6.

#### **CAMBIO DE ANTICOLINESTERÁSICO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

**Resumen.** Objetivo. Revisar la información disponible en relación con el cambio de un inhibidor de la colinesterasa (ICE) por otro ICE en la enfermedad de Alzheimer. Desarrollo y conclusiones. El diferente perfil farmacológico de los ICE apoya el cambio, que puede plantearse en tres situaciones: mala tolerancia, falta de eficacia al inicio del tratamiento y pérdida de efecto a largo plazo. La mala tolerancia a un primer ICE predispone a no tolerar un segundo ICE, pero este riesgo disminuye si se realiza un período de 'lavado'. En esta situación, el cambio está justificado en caso de efectos adversos menores, que no conlleven riesgo para el paciente. También es aconsejable el cambio de ICE ante la falta de eficacia al inicio del tratamiento. En esta situación, los estudios observacionales han demostrado una respuesta a la rivastigmina aproximadamente en la mitad de los pacientes que no respondieron al donepezilo. Cambios en otras direcciones también son razonables, pero han sido menos estudiados. En el tercer supuesto, la pérdida de efecto a largo plazo, no existen datos suficientes para aconsejar el cambio de ICE. Esta práctica debería reservarse para el ámbito de la investigación. [REV NEUROL 2005; 40: 739-42]

**Palabras clave.** Cambio. Enfermedad de Alzheimer. Inhibidores de la colinesterasa. Tratamiento.

#### **SUBSTITUIÇÃO DOS ANTICOLINESTERÁSICOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

**Resumo.** Objectivo. Rever a informação disponível relativa à substituição de um inibidor da colinesterase (ICE) por outro ICE na doença de Alzheimer. Desenvolvimento e conclusões. O diferente perfil farmacológico dos ICE apoia a substituição, que pode ocorrer em três situações: má tolerância, ineficácia no início do tratamento e perda de efeito a longo prazo. A má tolerância a um primeiro ICE predispõe à não tolerância a um segundo ICE, mas este risco diminui com a instituição de um período de 'lavagem'. Nesta situação, a substituição está justificada no caso de efeitos adversos menores, que não representem risco para o doente. Também é aconselhável a substituição do ICE perante a falta de eficácia no início do tratamento. Nesta situação, os estudos observacionais demonstraram uma resposta à rivastigmina aproximadamente em metade dos doentes que não responderam ao donepezil. Outras substituições também são razoáveis, mas foram menos estudadas. Relativamente à terceira situação, a perda de efeito a longo prazo, não existem dados suficientes para aconselhar a substituição do ICE. Esta prática deveria reservar-se para o âmbito da investigação. [REV NEUROL 2005; 40: 739-42]

**Palavras chave.** Doença de Alzheimer. Inibidores da colinesterase. Substituição. Tratamento.