

Tratamiento farmacológico de la demencia de la Enfermedad de Parkinson

Pharmacologic treatment of Parkinson's disease dementia

Autores: Marta Martínez Rivera¹, Manuel Menéndez González².

1. Hospital Monte Naranco, Oviedo

2. Hospital Álvarez-Buylla, Mieres

Contacto: Marta Martínez Rivera, e-mail: maildemarta@gmail.com

Resumen

En esta revisión se repasan los estudios que han evaluado el uso de tratamientos farmacológicos para la demencia de la Enfermedad de Parkinson. Se procedió a una búsqueda bibliográfica sistematizada en PubMed y Clinical Trials del National Institutes of Health para seleccionar los ensayos clínicos realizados o en curso para este trastorno. Se obtuvieron resultados para Piracetam, Tacrina, Rivastigmina, Galantamina, Donepezilo y Memantina. Se revisó la metodología y resultados de los ensayos encontrados y se obtuvieron las gráficas más representativas. En los ensayos clínicos analizados no se emplearon

herramientas de evaluación neuropsicológica específicas para la Enfermedad de Parkinson, sino que se adoptaron las de la Enfermedad de Alzheimer. El fármaco que mayor evidencia ha alcanzado por el momento en el tratamiento de la Demencia de la Enfermedad de Parkinson es la Rivastigmina. Donepezilo también cuenta con resultados favorables. Para Galantamina y Memantina hay ensayos clínicos en curso.

Palabras clave: anticolinesterásicos, memantina, Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina, demencia, Parkinson, ensayo clínico

Abstract

We reviewed the studies that have assessed the use of drugs for Parkinson's disease dementia. We did a systematized bibliographical search in PubMed and Clinical Trials from the National Institutes of Health to select the clinical trials for this disorder. Results for Piracetam, Tacrine, Rivastigmine, Galantamine, Donepezil and Memantine were obtained. The methodology and results of these clinical trials were analyzed and the most representative graphs obtained.

Specific tools for neuropsychological evaluation in Parkinson's disease were not used in these trials and they were mainly adopted from those for Alzheimer's disease. The drug with higher evidence in the treatment of Parkinson's disease dementia is Rivastigmine. Donepezil also has favourable results. There are clinical trials on going with Galantamine and Memantine.

Keywords: anticholinesterasic, memantine, Donepezil, Rivastigmine, Galantamine, dementia, Parkinson, clinical trial

Introducción

La asociación entre demencia y enfermedad de Parkinson (EP) está actualmente bien establecida [1]. La neuropatología de esta enfermedad avanza desde el tronco del cerebro a los ganglios basales y de éstos a la corteza cerebral, donde con frecuencia se encuentran abundantes Cuerpos de Lewy desde fases moderadas. No obstante la disfunción cognitiva puede producirse antes de que las lesiones corticales sean extensas por mecanismos de disfunción fronto-subcortical. La tasa media de deterioro cognitivo en pacientes con EP es de 1 punto del MMSE por año [2].

Hasta recientemente, sólo para la demencia por Enfermedad de Alzheimer se podía ofrecer un tratamiento dirigido a tratar los daños producidos por la enfermedad en diversos sistemas neuroquímicos (colinérgico, glutamatérgico...). Para el resto de demencias nos quedábamos limitados en el tratamiento sintomático, que era una respuesta insuficiente a los ojos de pacientes, familiares y médicos. Es por tanto una satisfacción poder ampliar,

lenta, pero progresivamente el espectro de las demencias neurodegenerativas que disponen de tratamiento específico. Los ensayos clínicos dirigidos a evaluar el tratamiento del deterioro cognitivo de la EP son estudios recientes, del siglo XXI la mayoría de ellos, pero ya han abierto ya las puertas a alguna indicaciones formales aprobadas por agencias internacionales del medicamento y a la recomendación de uso en guías de práctica clínica y guías de consenso.

Revisión

Para realizar esta revisión se ha procedido a una búsqueda bibliográfica en PubMed (National Institutes of Health) con los términos MeSH [Parkinson] + [Dementia] señalando como límite en la búsqueda [Type of Article= Clinical Trial]. También se ha realizado una búsqueda con los mismos términos en la base de datos Clinical Trials (National Institutes of Health) para conocer posibles ensayos clínicos en curso para este desorden. Se han excluido los ensayos que evalúan exclusivamente el tratamiento de la DCL. Hemos obtenido resultados de

estudios para los siguientes principios activos:

Piracetam

Los primeros ensayos para evaluar la eficacia de un fármaco para la DEP se realizaron con Piracetam; se trata de 2 estudios doble ciego y controlados con placebo [3,4] que no demostraron mejorías significativas.

Tacrina

Aunque el estudio de Hutchinson [5] fue el primero en evidenciar cierta utilidad en el tratamiento restaurador del sistema colinérgico en la DEP, la retirada del mercado de este fármaco ha dado lugar al abandono de su estudio para dar paso a la investigación con otros inhibidores de la colinesterasa.

Donepezilo

El estudio de Leroi [5] es un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 9 pacientes con placebo y 7 pacientes con donepezilo. Los resultados mostraron una mejoría significativa en la "Dementia Rating Scale" en el grupo Donepezilo y una tendencia (no significativa) a la mejoría en la velocidad de procesamiento y

atención. Sin embargo no se evidenciaron diferencias significativas en la valoración psiquiátrica, función motora y actividades de la vida diaria. A la ya escasa n inicial hay que sumar la retirada de 4 pacientes del grupo de donepezilo por efectos adversos.

El estudio de Ravina [6] es un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo y crossover que incluyó 22 pacientes con EP y demencia. El crossover se realizó por intercambio de grupo de todos los pacientes en el que cada periodo de tratamiento fue de 10 semanas separado por un periodo de lavado de 6 semanas. El grupo Donepezilo no mejoró significativamente la puntuación de la ADAS-Cog (la ADAS-Cog es una escala que puntúa de 0 a 70, indicando mayor puntuación peor estado cognitivo) que era la medida primaria de cambio (Figura 1), aunque sí mejoró significativamente el MMSE y el GCGI. Las puntuaciones en las escala UPDRS no empeoraron con Donepezilo.

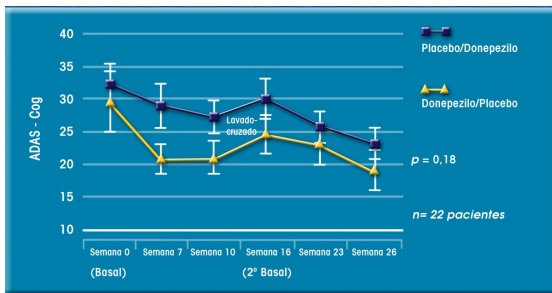


Figura 1. Cambios en la ADAS-Cog en el estudio de Ravina. Tras el crossover no se produce el esperado cruce en las puntuaciones de ambos grupos.

Galantamina

El estudio de Aarsland [7] con 16 pacientes es un estudio abierto en el que se realizó una evaluación cognitiva que incluyó MMSE, test del reloj y fluencia verbal tras 8 semanas de tratamiento. Se produjo una mejoría significativa en el test del reloj y una tendencia a la mejoría (no significativa) en el MMSE y fluencia verbal. Recientemente ha terminado la inclusión de pacientes en otro ensayo clínico "Galantamine Executive Function in Parkinson's Disease" (Friedman, NCT00211588) con 90 pacientes incluidos cuyos resultados podrían darse a conocer este año.

Rivastigmina

El estudio de Wesnes [8] es un estudio de 24 semanas, randomizado, doble ciego y controlado con placebo que

incluyó 487 pacientes con DEP. La metodología de evaluación cognitiva fue mediante un sistema computerizado "Cognitive Drug Research computerized cognitive assessment system" (<http://www.cognitivedrugresearch.com>) pretratamiento y a las 16 y 24 semanas postratamiento. Se demostró una mejoría significativa en la atención y velocidad de procesamiento en el grupo de rivastigmina sin cambios en el resto de funciones exploradas.

El estudio más importante de todos los realizados hasta el momento es el estudio "Express" [9], que es un estudio de 26 semanas de duración, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo con 541 pacientes con DEP distribuidos en 362 sujetos en el grupo Rivastigmina y 179 en el grupo placebo. El grupo Rivastigmina mejoró significativamente en la ADAS-Cog en comparación con la situación basal (Figura 2). Como principales efectos adversos se presentó sialorrea y temblor (10.2% vs 3.9% en el grupo placebo) sin empeoramiento significativo de la UPDRS.

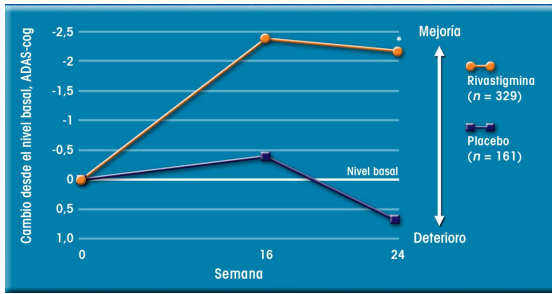


Figura 2. En el estudio EXPRESS a la semana 24 se produjo una mejoría superior a 2,5 puntos y significativa en el grupo Rivastigmina respecto a placebo.

A partir de este estudio se realizó un estudio abierto de extensión a 48 semanas [10] en el que a las 16 semanas todos los pacientes pasaron al grupo Rivastigmina. Se incluyeron inicialmente 334 individuos y finalizaron 273. A la semana 24 la puntuación media del grupo mejoró 2 puntos en la escala ADAS-Cog sobre la puntuación a la inclusión en este estudio (Figura 3).

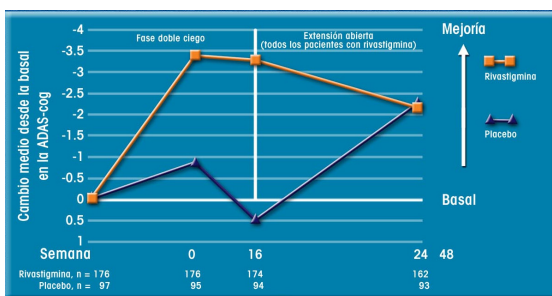


Figura 3. En la semana 16 todos los sujetos están a tratamiento con Rivastigmina y a la semana 24 la puntuación global (media) había mejorado unos 2 puntos y de forma significativa respecto a la que presentaban en conjunto en el momento de inclusión en este estudio de extensión.

Memantina.

Es llamativo que los primeros estudios de memantina en humanos se realizaron no para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer (que hoy en día es su uso más común) sino para estudiar su eficacia en la EP [11,12] si bien estos ensayos clínicos estaban destinados a valorar su efecto sobre los trastornos motores, no sobre la cognición. Actualmente sí hay ensayos clínicos en desarrollo para evaluar la eficacia sobre los síntomas cognitivos como el "Memantine for Treatment of Cognitive Impairment in Patients With Parkinson's Disease and Dementia" (NCT00294554).

Discusión

Respecto a la metodología de los ensayos clínicos descritos resulta llamativo el hecho de que prácticamente en ningún estudio se han utilizado escalas o test diseñados específicamente para detectar y medir las alteraciones cognitivas de la EP, probablemente por lo poco desarrollado que se encuentra este campo, en

contraposición a los numerosos instrumentos de evaluación bien validados que están disponibles para la EA. La solución más habitual es adoptar alguno de estos instrumentos y aplicarlo sin más a pacientes con EP, lo que no parece el procedimiento más idóneo, ya que el perfil de deterioro cognitivo es sustancialmente distinto.

Aunque existen datos favorables para los tres anticolinesterásicos que se encuentran actualmente comercializados, el que dispone de datos más contundentes a su favor es la Rivastigmina; tanto por los beneficios alcanzados como por la solidez de los estudios. El Donepezilo también dispone de resultados favorables, aunque los estudios que se realizaron fueron menos ambiciosos. Por último la Galantamina dispone aún de pocos datos publicados, aunque se encuentra en la recta final un ensayo clínico que sin duda aportará datos interesantes.

La Memantina carece de estudios publicados a pesar de haberse ensayado hace ya muchos años en la EP, si bien con el propósito de evaluar su efecto sobre la clínica motora. Hoy

en día ya están en marcha estudios destinados a evaluar sus efectos sobre la función cognitiva en esta enfermedad.

Algunas guías oficiales de estudio y tratamiento de la Demencia con Cuerpos de Lewy (DCL) y de la Demencia por Enfermedad de Parkinson (DEP) recogen ya el empleo de estos fármacos para el tratamiento del deterioro cognitivo de la DEP. Tanto la Academia Americana de Neurología [13] como la Federación Europea de Sociedades Neurológicas [14] y el Consorcio sobre Demencia por Cuerpos de Lewy (en su tercer report) [15] incluyen como recomendación (de nivel B) la indicación de Rivastigmina o Donepezilo para el tratamiento de la demencia asociada a EP.

Conclusiones

En pacientes con EP es necesario evaluar periódicamente las funciones cognitivas para detectar precozmente deterioro cognitivo, ya que éste se presenta con frecuencia en el curso de la enfermedad; y en caso de detectar tal deterioro es necesario iniciar un

tratamiento que en la actualidad incluye el uso de anticolinesterásicos.

Bibliografía

1. de Lau LM, Schipper CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol*. 2005 Aug;62(8):1265-9
2. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, Kragh-Sorensen P. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004 Dec;61(12):1906-11
3. Oepen G, Eisele K, Thoden U, Birg W. Piracetam improves visuomotor and cognitive deficits in early Parkinsonism-a pilot study. *Pharmacopsychiatry*. 1985;18(6):343-6
4. Sano M, Stern Y, Marder K, Mayeux R. A controlled trial of piracetam in intellectually impaired patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1990;5(3):230-4
5. Hutchinson M, Fazzini E. Cholinesterase inhibition in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Sep;61(3):324-5
5. Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R, Marsh L. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(1):1-8
6. Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, Gillespie M, Crawley A, Fernandez HH, Trieschmann MM, Reichwein S, Simuni T. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jul;76(7):934-9
7. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Oct;18(10):937-41
8. Wesnes KA, McKeith I, Edgar C, Emre M, Lane R. Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Nov 22;65(10):1654-6
9. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R.

- Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease *N Engl J Med.* 2004 Dec 9;351(24):2509-18
10. Poewe W, Wolters E, Emre M, Onofrj M, Hsu C, Tekin S, Lane R; EXPRESS Investigators. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Mov Disord.* 2006 Apr;21(4):456-61
11. Schneider E, Fischer PA, Clemens R, Balzereit F, Funfgeld EW, Haase HJ. Effects of oral memantine administration on Parkinson symptoms. Results of a placebo-controlled multicenter study. *Dtsch Med Wochenschr.* 1984 Jun 22;109(25):987-90
12. Merello M, Nouzeilles MI, Cammarota A, Leiguarda R. Effect of memantine (NMDA antagonist) on Parkinson's disease: a double-blind crossover randomized study. *Clin Neuropharmacol.* 1999 Sep-Oct;22(5):273-6
13. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, Shulman LM, Gronseth G, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006 Apr 11;66(7):996-1002.
14. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, Scheltens P, Tariska P, Winblad B; EFNS. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol.* 2007 Jan;14(1):e1-26
15. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL,

Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA,
Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F,
Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ,
Yamada M; Consortium on DLB.
Diagnosis and management of
dementia with Lewy bodies: third report
of the DLB Consortium. *Neurology*.
2005 Dec 27;65(12):1863-72. Epub
2005 Oct 19.