

# Estudio abierto de eficacia de galantamina de liberación prolongada en pacientes con demencia tipo Alzheimer, vascular o mixta

Albert-Meza G,<sup>1</sup> Santos-Zambrano J,<sup>2</sup> Mena-Barranco F,<sup>3</sup> Navarrete-Báez H,<sup>4</sup> Viveros-Erosa MA,<sup>5</sup> Pérez-Hernández M,<sup>6</sup> González-Garza J<sup>6</sup>

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de galantamina de liberación prolongada sobre los síntomas de demencia tipo Alzheimer, vascular o mixta, en pacientes ambulatorios. **Material y métodos:** Estudio multicéntrico abierto, donde se incluyeron 33 pacientes con diagnóstico clínico de demencia con base al DSM-IV, MMSE de Folstein y disfunción cognitiva. Se administró galantamina de liberación prolongada una vez al día durante tres meses: 8, 16 y 24 mg/día, evaluando tolerabilidad, eventos adversos, MMSE, ADAS-cog, prueba del reloj, cuestionario de carga del Cuidador de Zarit y evaluación global. **Resultados:** De los 27 pacientes en análisis, 11 (41%) masculinos, y 16 (59%) mujeres, con edad promedio  $73 \pm 8$  años. Para los parámetros de eficacia, tales como MMSE se observa mejoría estadísticamente significativa, entre el promedio inicial  $17 \pm 3$  vs. final  $24 \pm 3$  ( $p = 0.001$ ), e igualmente sucede con el ADAS-cog, donde la disminución en el puntaje de la prueba significa mejoría (inicial  $28 \pm 7$  vs.  $22 \pm 8$ ,  $p = 0.05$ ). En la prueba del reloj la mejoría fue notoria en la evaluación final (4.5 vs. 7,  $p = 0.01$ ), tanto como en la interpretación, deterioro cognitivo (93% inicial vs. 18%) y sin deterioro cognitivo 7% inicial vs. 82% final ( $p = 0.01$  c<sup>2</sup>). En un paciente (3%) se presentó irritabilidad que mejoró con disminución de dosis. **Conclusión:** El uso de galantamina por tres meses mejoró el cognitivo en los pacientes incluidos con tanto en MMSE, prueba de reloj, y mejoría igual en cuestionario de Carga del Cuidador de Zarit. **Palabras clave:** demencia, deterioro cognitivo, galantamina.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(1):

## Extended-release galantamine efficacy in Alzheimer's disease vascular or mixed dementia open trial

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the efficacy and safety of galantamine in the treatment of Alzheimer's disease or vascular or mixed dementia. **Design:** Open-label, multicenter trial with outpatients with mild to moderate dementia symptoms due to Alzheimer's Disease (AD), vascular or mixed. **Intervention:** Patients received in a open-label fashion extended-release galantamine once a day 8, 16 or 24 mg/day, according to dose-response. **Main outcome measures:** Scores on the MMSE, clock-drawing task, ADAS-cog scale, the clinician's interview based impression of change, and caregiver input (Zarit caregiver burden questionnaire), were assessed. **Methods:** Extended-release galantamine was given once a day at 8, 16 y 24 mg/day. **Results:** Of 27 patients, 11 (41%) male, and 16 (59%) female, mean  $73 \pm 8$  years. For efficacy end-points showed statistically significant improvement in MMSE baseline mean  $17 \pm 3$  vs. final  $24 \pm 3$  ( $p = 0.001$ ), ADAS-cog (decrease is improvement) baseline mean  $28 \pm 7$  vs.  $22 \pm 8$ ,  $p = 0.05$ . Clock drawing test scores baseline 4.5 vs. final 7,  $p = 0.01$  and interpretation, cognitive impairment (baseline 93% vs. final 18%) and without cognitive impairment baseline 7% vs. final 82% ( $p = 0.01$  c<sup>2</sup>). Adverse events: 1 (3%) patient recorded irritability that improved with dose decrease. **Conclusion:** The treatment with extended release galantamine improved cognitive tasks and that improved the daily living activities and decrease the burden of the caregiver (Zarit). **Key words:** Cognitive impairment, dementia, galantamine.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(1):

1. Hospital Español. México, DF.
2. Médica Sur. México, DF.
3. Hospital General de México. DF.
4. Tijuana, BC.
5. Hospital Psiquiátrico de Mérida, Yuc.
6. Hospital Psiquiátrico Monterrey, NL.

## INTRODUCCIÓN

El déficit colinérgico es la alteración química más importante en pacientes con síntomas de enfermedad de Alzheimer (EA) y en otras demencias con los

mismos síntomas, y se piensa que contribuye al deterioro de la memoria y otras funciones cognitivas.<sup>1</sup> Diversos tratamientos se utilizan para intentar corregir este déficit.<sup>2</sup> De estas estrategias la inhibición de la acetilcolinesterasa es el tratamiento más exitoso actualmente utilizado para los síntomas de EA y otras demencias con síntomas semejantes.<sup>3</sup> Diversos estudios clínicos, inclusive los diseñados contra placebo, han demostrado la mejoría notable en los puntajes cognitivos y globales en pacientes que se trataron con inhibidores de la acetilcolinesterasa.<sup>3,4</sup>

Se considera que estas diferencias entre la formulación de liberación inmediata y la de liberación prolongada no afectan las propiedades benéficas de la galantamina, además que da beneficios en la adherencia y administración del medicamento.

La intención de este protocolo de investigación es probar la eficacia y utilidad de la galantamina de liberación prolongada en los pacientes con EA, DV o la demencia mixta.

En este estudio abierto multicéntrico se evaluó la eficacia y seguridad de galantamina de acción prolongada en pacientes con síntomas demencia tipo EA, vascular o mixta, de leve a moderada. Evaluar la mejoría en la calidad de vida del paciente con enfermedad de Alzheimer, a través del familiar o responsable de la atención del paciente.

## MÉTODOS

Se incluyeron pacientes ambulatorios que tuvieran historial de deterioro cognitivo de inicio gradual y progresivo de por lo menos seis meses de evolución. Pacientes que cubrieron los criterios de demencia por probable enfermedad de Alzheimer, o de tipo vascular o mixta, con puntaje inicial del MMSE (Mini-mental State Examination) entre 14 y 22, con puntaje inicial en prueba ADAS-cog () > 18, cumplir con los criterios del DSM-IV para demencia por EA (en su caso), y con un familiar responsable para su cuidado. También se aceptaron pacientes con enfermedades concomitantes controladas. Se excluyeron pacientes con otras alteraciones neurodegenerativas, psiquiátricas, renales, hepáticas, epilepsia, abuso de alcohol o sustancias, y pacientes tratados previamente con inhibidores de colinesterasa u otros, hasta un mes antes de participar. El paciente o su representante legal otorgó su consentimiento informado por escrito.

Se permitió el uso de medicamentos para padecimientos como diabetes mellitus, hipertensión arterial etc., en dosis terapéuticas de mantenimiento. No estaban permitidos los beta-bloqueadores, otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, otros fármacos utilizados para tratar la demencia; se permitían hormonas (estrógenos) o antipsicóticos. La dosis administrada de medicamento inicialmente fue 8 mg/día por

la mañana y se incrementó a 16 y 24 mg/día, según dosis-respuesta y según tolerancia del paciente.

El cumplimiento del tratamiento (adherencia) se evaluó por medio de la cuenta de tabletas devueltas y las tomadas. Se consideró válido un mínimo de 80% de adherencia; con una cantidad menor, el paciente sólo se incluyó en la población de intención de tratamiento y seguridad.

## Evaluaciones de eficacia

- **Variable primaria:** Diferencia entre el puntaje final MMSE (e intermedios) contra el inicial para denotar la mejoría con el tratamiento.
- **Variables secundarias:** Prueba de reloj (prueba complementaria al MMSE), puntaje final vs. puntaje inicial. Interpretación: Porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo vs. porcentaje de pacientes sin deterioro cognitivo. ADAS-cog puntaje final vs. inicial. Resultado global del tratamiento, escala ordinal del resultado de la intervención terapéutica. Cuestionario de Carga del Cuidador de Zarit,<sup>5</sup> moda del puntaje de cada pregunta final vs. inicial y su correlación con la prueba de MMSE.
- **Seguridad:** Se realizó exploración física y se registraron todos los signos y síntomas de las evaluaciones periódicas para evaluar tolerancia y eventos adversos.

## Análisis estadístico

Se realizó análisis mediante estadística descriptiva, las diferencias entre promedios iniciales y finales se evaluarán mediante prueba de t, y para la evaluación global se analizará mediante estadística descriptiva o tablas de frecuencia. Se realizó correlación entre el promedio de MMSE y el puntaje de la prueba de Carga del Cuidador de Zarit. El nivel de significancia estadística fue del 95%. La seguridad se evaluará con el porcentaje de eventos adversos, su relación con el medicamento de estudio.

## RESULTADOS

En este reporte parcial, se incluyen los resultados de 33 pacientes, cinco (15%) fueron abandonos durante el seguimiento, y uno (3%) fue retirado del estudio por evento adverso (confusión). De los 27 pacientes en análisis, 11 (41%) masculinos, y 16 (59%) mujeres, con promedio de edad de  $73 \pm 8$  años. Los resultados más importantes se resumen en la tabla 1, donde se aprecia que no hay cambios significativos en peso, IMC y presión arterial ( $p > 0.05$  prueba t de Student).

Para los parámetros de eficacia, tales como MMSE se observa mejoría estadísticamente significativa, entre el promedio inicial  $17 \pm 3$  vs. final  $24 \pm 3$  ( $p = 0.001$ ), e igualmente sucede con el ADAS-cog don-

**Tabla 1**  
**Resultados de los pacientes con síntomas de demencia**

Característica	Inicial	Final	p*
Peso (kg, promedio ± DE)	66 ± 9	66 ± 10	0.7
IMC (peso/talla <sup>2</sup> ) promedio ± DE	24.5 ± 2.5	24.8 ± 3	0.9
TAS	123 ± 12	122 ± 10	0.89
TAD	80 ± 4	79 ± 8	0.95
MMSE (promedio ± DE)	17 ± 3	24 ± 3	0.001**
ADAS-cog (promedio ± DE)	28 ± 7	22 ± 8	0.05**
Prueba reloj puntaje (promedio ± DE)	4.5 ± 2.3	7 ± 3	0.01**
Prueba reloj interpretación (n, %)			
con deterioro cognitivo	25 (93)	5 (18)	
sin deterioro cognitivo	2 (7)	22 (82)	0.01+
Evaluación global (n, %)			
2 = mala		0	NA
3 = regular		2 (7)	
4 = buena		10 (37)	
5 = muy buena		15 (56)	

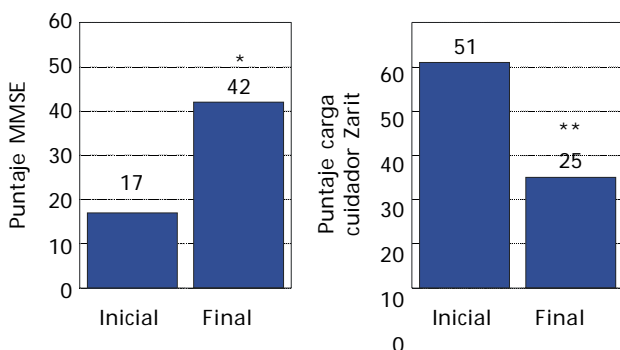
DE = Desviación estándar, NA = No aplica. \* Prueba t de Student. \*\* Diferencia estadísticamente significativa con respecto a la basal. + Prueba  $\chi^2$  con diferencia estadísticamente significativa.

de la disminución en el puntaje de la prueba significativa mejoría (inicial  $28 \pm 7$  vs.  $22 \pm 8$ ,  $p = 0.05$ ).

Además en la prueba de reloj para detectar el deterioro cognitivo, tanto en el puntaje (máximo 10 puntos globales) la mejoría fue notoria en la evaluación final (4.5 vs. 7,  $p = 0.01$ ), tanto como en la interpretación, deterioro cognitivo (93% inicial vs. 18%) y sin deterioro cognitivo 7% inicial vs. 82% final ( $p = 0.01$  c<sup>2</sup>).

La evaluación global se observa que 93% de los pacientes presentaron muy buena y buena evolución con el tratamiento.

En cuanto al cuestionario de evaluación de la Carga del Cuidador de Zarit, los resultados globales, así como una comparación con la escala de MMSE se observan resumidos en la figura 1.



\*  $p < 0.001$  vs. inicial, t de Student \*\*  $p < 0.01$ , prueba t de Student

**Figura 1.** Resultados de MMSE y puntaje del cuestionario de Carga del Cuidador de Zarit.

En cuanto a los eventos adversos, sólo en un paciente (3%) se presentó irritabilidad que fue controlado con disminución de la dosis. Asimismo, como se observó en tabla 1, no alteró la presión arterial.

## DISCUSIÓN

El envejecimiento es un proceso que se encuentra acelerado en algunas partes del mundo. En Latinoamérica se contraponen esto con el contexto de economías emergentes. En este estudio se aplicó un cuestionario a los familiares o cuidadores, directamente relacionados con los pacientes con EA. Se evaluaron el deterioro cognitivo con la conocida MMSE, la prueba de dibujo del reloj y ADAS-cog. La mejoría que se obtiene en las escalas cognitivas reditúan en beneficio para el paciente en las actividades de la vida diaria. Para los parámetros de eficacia, tales como MMSE se observa mejoría estadísticamente significativa, entre el promedio inicial  $17 \pm 3$  vs. final  $24 \pm 3$  ( $p = 0.001$ ), e igualmente sucede con el ADAS-cog donde la disminución en el puntaje de la prueba significa mejoría (inicial  $28 \pm 7$  vs.  $22 \pm 8$ ,  $p = 0.05$ ).

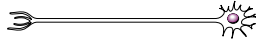
Estaba fuera del alcance del estudio el costo global del tratamiento y consultas; sin embargo, es de destacar la mejoría notoria en las alteraciones cognitivas iniciales y con la carga en el cuidador que refieren los familiares de los pacientes. Éste se puede considerar un estudio de aproximación para realizar otros más extensos, y con evaluación de costos anua-

les en consultas por caídas, e internamientos por falta de tratamiento farmacológico adecuado. Este tipo de estudios ya se han realizado en otros países y es necesario realizarlos en nuestro país.<sup>6</sup>

La galantamina, en su presentación de liberación prolongada, fue bien tolerada con muy baja incidencia (3%) de eventos adversos (irritabilidad) que se controló con la disminución de dosis.

Con lo anterior se puede concluir que galantamina, en la forma de liberación prolongada, es efectiva y bien tolerada. La efectividad es comparable con la formulación de liberación inmediata. Sin embargo, se apreciaron menos eventos adversos ya reportados, como diarrea o náuseas.

Este estudio se completará con más pacientes, por lo que los resultados se deben tomar con discreción, y se proponen otros con un seguimiento más largo para evaluar los costos y el beneficio del medicamento continuo en este tipo de pacientes.<sup>7</sup>



## REFERENCIAS

1. Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217: 408-14.
2. Allen NHP, Burns A. The treatment of Alzheimer's disease. *J Psychopharmacol* 1995; 9: 43-56.
3. Schneider LS. New therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(suppl 14): 30-6.
4. Pryse-Phillips W. Do we have drugs for dementia? *Arch Neurol* 1999; 56: 735-7.
5. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the Impaired Elderly: Correlates of Feelings of Burden. *Gerontologist* 1980; 20: 649-54.
6. Butman J, Sarasola D, Lon L, Serrano C, et al. Impacto económico de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Neurológica Argentina* 2003; 28: 16-23
7. Belle SH, Song Z, Czaja SJ, Burns R, et al. Use of cognitive enhancement medication in persons with Alzheimer Disease who have a family caregiver. Results from the resources for enhancing Alzheimer's Caregiver Health (REACH) Project. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:250-257.

