

**SIM EXPRESS**  
**Información dirigida a los profesionales de la salud**

**Donepecilo**

Inhibidor de la colinesterasa de acción central. Código ATC: N06DA02

**Mecanismo de acción**

El *donepecilo* es un derivado de la piperidina que inhibe reversible y no competitivamente la colinesterasa de acción central. Esta enzima es responsable de la hidrólisis de la acetilcolina, por lo que su inhibición provoca un aumento de las concentraciones de acetilcolina disponible para la transmisión sináptica.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por deficiencia colinérgica en la corteza y el cerebro anterior basal, lo cual contribuye al déficit cognitivo.

El *donepecilo* no altera el curso del proceso de demencia subyacente.

**Dosificación**

**Adultos**

*Demencia leve a moderada - Enfermedad de Alzheimer*

La dosis inicial recomendada es de 5 mg, una vez al día, vía oral, antes de acostarse.

Si la respuesta clínica resultó subóptima luego de 4 a 6 semanas, puede aumentarse la dosis a un máximo de 10 mg, una vez al día.

Una dosis mayor de 10 mg, una vez al día, produjo mayor beneficio aunque éste no fue significativo, y la toxicidad gastrointestinal tendió a ser más frecuente.

*Demencia moderada a severa - Enfermedad de Alzheimer*

La dosis recomendada es de 10 mg, una vez al día, vía oral, antes de acostarse.

Para reducir al mínimo la intolerancia gastrointestinal y otros efectos colinomiméticos, se debe comenzar el tratamiento con una dosis de 5 mg/día, seguido de un ajuste de la dosis a 10 mg, una vez al día, luego de 4 a 6 semanas.

*Discontinuación del tratamiento*

- No hubo evidencia de efecto de discontinuación en 326 pacientes con enfermedad de Alzheimer que suspendieron el *donepecilo* debido a falta de eficacia.

- Los resultados de un ensayo abierto sugieren que la interrupción abrupta de la administración de *donepecilo* es perjudicial y puede producir el deterioro cognitivo y conductual, agudo.

Los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy (n=8) y los pacientes con enfermedad de Parkinson con demencia (n=11) fueron tratados con hasta 10 mg de *donepecilo*/día por 20 semanas, seguido por un periodo de abstinencia de 6 semanas. Ambos grupos de pacientes mostraron mejoras significativas en la cognición con el tratamiento, pérdida del mejoramiento cuando se retiró el medicamento y restauración de los efectos en la readministración. Los autores recomiendan evitar la interrupción brusca en esa población de pacientes, hasta que estudios controlados aclaren y confirmen los resultados.

**Niños**

La seguridad y efectividad de *donepecilo* no se ha establecido en pacientes pediátricos.

## **Poblaciones especiales**

### *Pacientes con insuficiencia renal*

En un estudio con 11 voluntarios sanos, apareados por edad y sexo, se observó que la insuficiencia renal moderada a severa (CrCl < 18 mL/min) no afectó el clearance del *donepecilo*, lo que sugiere que no hay necesidad de ajuste de dosis en este grupo de pacientes.

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

El clearance del *donepecilo* se redujo aproximadamente un 20 % en pacientes con cirrosis alcohólica estable (n=10) comparado con voluntarios sanos (n=10).

En pacientes con cirrosis hepática compensada crónica, la modificación de los parámetros farmacocinéticos del *donepecilo* no se tradujeron en cambios clínicamente significativos.

## **Farmacocinética**

*Absorción:* la biodisponibilidad oral es del 100%, y no es afectada por los alimentos.

*Distribución:* se une 96% a proteínas. Principalmente a albúmina (75%) y a glicoproteína ácida alfa-1 (21%).

*Metabolismo:* Hepático, vía el citocromo P-450 isoenzima 2D6 y 3A4. También ocurre glucuronidación.

Metabolitos: 6-O-desmetil *donepecilo* (activo), metabolitos demetilados y sus glucurónidos, metabolitos hidroxilados, metabolitos debenzilados y cis-N-óxido de *donepecilo*.

El metabolito 6-O-desmetil *donepecilo* posee actividad inhibitoria de la acetilcolinesterasa comparable al *donepecilo* y representa hasta el 11% de la dosis en plasma.

*Excreción:* Renal, 57% (17% como droga sin cambios, 40% es excretado como metabolitos). Los metabolitos predominantes en la orina son los glucurónidos demetilados y el metabolito debenzilado. Heces, 9-15 % (2% como droga sin cambios).

*Tiempo de vida media:* 70 hs. En sujetos mayores a 55 años de edad es de 104 hs.

## **Efectos adversos**

*Efectos cardiovasculares:* hipertensión (3%), síncope (2%). Se notificó un caso de bloqueo auriculoventricular en un paciente de 90 años sin antecedentes de enfermedad cardiovascular ni síncope y un caso de *Torsade de pointes* en una mujer de 83 años con antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus, fibrilación auricular paroxística e infarto miocárdico anterior.

*Efectos dermatológicos:* rash (1%).

*Efectos endócrinos/metabólicos:* aumento de peso (3-5%).

*Efectos gastrointestinales:* diarrea (5-15%), hemorragia gastrointestinal (1%), pérdida del apetito (2-8%), náuseas (3-19%), vómitos (3-9%).

*Efectos hematológicos:* anemia (1%), contusión (2%), equimosis (4-5%).

*Efectos músculo-esqueléticos:* calambres (3-8%), aumento en los niveles de creatinfosfoquinasa (3%).

*Efectos neurológicos:* astenia (1-2%), mareos (2-8%), dolor de cabeza (3-4%), insomnio (2-14%), somnolencia (1-2%).

Se notificó casos de: atetosis<sup>1</sup>, parkinsonismo, pleurotónono<sup>2</sup>, síndrome de piernas inquietas, convulsiones.

*Efectos psiquiátricos:* depresión (2-3%), trastornos del sueño (3%).

Se reportaron casos de comportamiento anormal, delirio.

*Efectos renales:* incontinencia urinaria (1-3%).

*Efectos respiratorios:* bronquitis (1%), disnea (1%), neumonía (1%).

*Otros:* fatiga (1-8%). Se reportaron casos de síndrome de retirada.

---

<sup>1</sup> Movimientos de retorcimiento repetitivo, involuntarios, lentos y sinuosos, que se observan especialmente en las manos.

<sup>2</sup> Flexión tetánica del cuerpo hacia un lado.

## **Embarazo**

Se desconoce si atraviesa la placenta. *Donepecilo* ha sido clasificado por la FDA como **categoría C** en embarazo para todos los trimestres (algunos estudios en animales han mostrado efectos teratogénicos, embriocidas u otros, pero no hay estudios disponibles en humanos).

Hasta que se disponga de más información, solo debería utilizarse durante el embarazo si las condiciones clínicas de la madre justifican los potenciales riesgos para el feto.

Limitados estudios en animales sugieren escasa posibilidad de que en dosis altas induzca muerte fetal intrauterina.

## **Lactancia**

La evidencia disponible y los consensos de expertos son inconclusos o inadecuados para determinar el riesgo en los niños cuando el fármaco es usado por la madre, durante la lactancia.

Se desconoce si los efectos de *donepecilo* modifican la cantidad y composición de la leche materna.

Se deben evaluar los beneficios potenciales del tratamiento con el fármaco contra los riesgos potenciales antes de indicarlo durante la lactancia.

## **Precauciones**

- Anestesia; puede exacerbar los efectos del bloqueo neuromuscular de tipo succinilcolina y agentes neuromusculares similares.
- Asma o enfermedad pulmonar obstructiva; acciones colinomiméticas de los inhibidores de la colinesterasa pueden agravar estas condiciones.
- Obstrucción del flujo urinario; puede ser causada por colinomiméticos.
- Bradicardia y bloqueo cardíaco puede ocurrir en pacientes con y sin alteraciones de la conducción cardíaca subyacente.
- Antecedentes de úlcera péptica, así como el uso concurrente de AINEs; mayor potencial para el desarrollo de úlceras y sangrado gastrointestinal activo u oculto.
- Convulsiones generalizadas, debido a que los inhibidores de la acetilcolinesterasa presentan un mayor potencial para provocarlas.
- Se han reportado casos de síncope.
- Hay algunos estudios que sugieren que la interrupción repentina de la administración de *donepecilo* podría producir deterioro cognitivo y conductual agudo.
- Los efectos adversos más frecuentes se asocian con efectos secundarios colinérgicos, tales como náuseas, anorexia, vómitos, y diarrea. Los pacientes a menudo desarrollan tolerancia a esos efectos secundarios. Si se interrumpe el tratamiento durante varios días y debido a la susceptibilidad renovada a las reacciones adversas, los inhibidores de la acetilcolinesterasa deben reiniciarse con la dosis más baja, para luego ajustarse.

## **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al *donepecilo* o derivados de la piperidina.

## **Indicaciones Terapéuticas**

*Usos aprobados por la ANMAT:*

- para el tratamiento de la demencia del tipo Alzheimer de leve a moderada.

*Usos aprobados por la FDA:*

- para el tratamiento de la demencia en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada y severa.

## **Eficacia comparativa Galantamina**

El tratamiento con *donepecilo* fue significativamente más efectivo que galantamina, en un estudio comparativo abierto. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada fueron randomizados para recibir *donepecilo* (n=64) hasta dosis de 10 mg/una vez al día, o galantamina (n=56) hasta 12 mg/ 2 veces por día, por 12 semanas. Las medidas de eficacia primarias fueron los resultados de los cuestionarios de satisfacción del médico y los cuidadores. Las medidas de resultados secundarios incluyeron la subescala cognitiva de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog) y la subescala de las Actividades de la Vida Diaria (ADL).

La incidencia de eventos adversos fueron similares entre los grupos de *donepecilo* y galantamina (67,2% y 73,2%, respectivamente), sin embargo, se notificaron eventos gastrointestinales más frecuentes en el grupo de galantamina (46%) en comparación con el grupo de *donepecilo* (25%).

### Rivastigmina

En un estudio abierto de 12 semanas, el *donepecilo* y la rivastigmina resultaron igualmente efectivos con respecto a la mejoría cognitiva alcanzada por los pacientes (n=11) con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, según la medición con la subescala de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer. No obstante, el *donepecilo* causó menos efectos secundarios colinérgicos. Debido a la diferencia en intervalos de evaluación entre los 2 grupos de tratamiento (rivastigmina cada 2 semanas versus *donepecilo*, solamente, a las 4 y 12 semanas) se sugiere que más pacientes en el grupo de rivastigmina tenían mayor oportunidades para informar efectos secundarios en comparación con el grupo de *donepecilo*. Además, el estudio fue abierto y tuvo la posibilidad de sesgo en los informes de efectos secundarios.

### Bibliografía

- Dorland. Diccionario Médico Ilustrado de Bolsillo. McGraw Hill. 26 ed. Madrid. 2001.
- Micromedex Inc-2013

### Especialidades medicinales que contienen *donepecilo*. Argentina. Septiembre 2.013

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)	Nombre Comercial	Laboratorio
<b>Donepecilo</b>	Aurobral <sup>®</sup>	Astrazeneca
	Cebrocal <sup>®</sup>	Temis-Lostaló
	Crialix <sup>®</sup>	Investi Farma
	Cristaclar <sup>®</sup>	Beta
	Donepes <sup>®</sup>	Richmond
	Donpex <sup>®</sup>	Schafer
	Endoclar <sup>®</sup>	Baliarda
	Lirpan <sup>®</sup>	Casasco
	Oldinot <sup>®</sup>	Elea
	Onefin <sup>®</sup>	LKM Pharma
	Valpex <sup>®</sup>	Ivax Arg.
<b>Donepecilo clor + memantine clorh</b>	Carrier Plus <sup>®</sup>	Casasco
	Valpex Duo <sup>®</sup>	Ivax Arg.
<b>Donepecilo + memantine</b>	Neuroplus Dual <sup>®</sup>	Baliarda
	Tonibral MD <sup>®</sup>	Gador

**Fuente:** Manual Farmacéutico. Nº: 640. Setiembre 2013.

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) **es un proceso neurodegenerativo multisistémico** y constituye la principal causa de demencia<sup>3</sup> senil (60-70%), en occidente.

La **causa** de esta patología es aún desconocida pero se han identificado lesiones características en el cerebro, las placas de amiloide y los ovillos fibrilares, y una disminución de neurotransmisores principalmente de la acetilcolina.

Esta enfermedad compromete, en su inicio, determinadas áreas cerebrales y va progresando de manera característica y predecible. Las primeras lesiones se sitúan en el hipocampo, estructuras cerebrales claves para la capacidad de memorizar nueva información. Es así como los primeros signos de la EA consisten en una pérdida progresiva de la memoria. También aparecen dificultades en tareas de mayor complejidad que la persona solía hacer bien. Además de los trastornos de la memoria y otras capacidades intelectuales, se presentan diversos problemas de comportamiento tales como, disminución en la capacidad de tomar iniciativas, sintomatología depresiva, irritabilidad y agresividad, alucinaciones y creencias falsas.

Con el fin de describir la **evolución** de la enfermedad se distinguen **tres etapas**:

- *Etapa leve*: el paciente presenta déficit de la memoria reciente, desorientación temporal y dificultades para realizar tareas complejas. También puede mostrar síntomas como ansiedad o depresión y negación de la enfermedad. En esta etapa la persona puede mantener su autonomía como vivir solo o realizar un trabajo relativamente simple.
- *Etapa moderada*: el paciente presenta alteraciones graves en la memoria y en la orientación. Aumentan los problemas de comunicación y las reacciones emocionales se acentúan. Se incrementa la dependencia en las actividades de la vida diaria, tales como vestirse y afeitarse.
- *Etapa severa*: el paciente presenta desorientación total con severos problemas de comunicación. Muchos de los pacientes manifiestan gran agitación, trastorno del sueño, comportamiento repetitivo e incontinencia de esfínteres. La persona es dependiente para todas las actividades diarias.

El **diagnóstico** de la EA se puede realizar de manera definitiva únicamente después de ocurrida la muerte del paciente. Pero se cuenta con varios métodos y herramientas que ayudan a determinar con bastante precisión si una persona que está teniendo problemas de la memoria "posiblemente tiene Alzheimer" (la demencia puede ser debida a otra causa) o "probablemente tiene Alzheimer" (no se encuentra otra causa que explique la demencia). Dentro de esos métodos y herramientas se incluyen:

- *Anamnesis*: entrevista al paciente y/o a familia o al cuidador al fin de obtener;
  - antecedentes familiares y personales,
  - historia actual,
  - evolución de la enfermedad.
- *Exploración*:
  - física general y neurológica,
  - neuropsicológica mediante "tests" preestablecidos: para la detección si el paciente presenta demencia<sup>4</sup>, para determinar el grado de demencia y el seguimiento del paciente con demencia<sup>5</sup>,
  - psicopatológica.

---

<sup>3</sup> Se define como el deterioro adquirido en las capacidades cognitivas que entorpece la realización satisfactoria de actividades de la vida diaria.

<sup>4</sup> Se utiliza la Escala Minimental (MMSE) que es un análisis breve y estandarizado del estado mental, detecta el trastorno cognitivo asociado a trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer. La subescala cognitiva de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog) fue ideada para valorar los cambios asociados a un deterioro cognitivo y se aplica en ensayos clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

<sup>5</sup> Se recomienda la utilización de escalas como la Escala de Deterioro Global (GDS, GDS-FAST).

- *Valoración funcional:*
  - actividades instrumentales de la vida diaria,
  - actividades básicas de la vida diaria<sup>6</sup>.
- *Pruebas complementarias:*
  - de laboratorio,
  - neurofisiológicas, electroencefalogramas,
  - neuroimagen: Tomografía axial computada (TAC), Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Los **principales factores de riesgo** de padecer EA son:

- edad avanzada.
- antecedente familiar positivo, lo que sugiere que la EA tiene una causa genética. Existen datos (ausencia de concordancia en los estudios de gemelos) que indican la posible influencia de factores ambientales.
- pertenecer al género femenino, independientemente de la mayor longevidad de las mujeres.
- antecedentes de traumatismo craneoencefálico.
- posiblemente: hipertensión arterial, niveles altos de homocisteína y colesterol, entre otros.

### **Bibliografía**

- Kasper, DL y col. Ed. Harrison Principios de Medicina Interna. 16º ed. Mc Graw Hill. México. 2005.
- Medline Plus. Enfermedad de Alzheimer. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/alzheimersdisease.html> Fecha última consulta: 23/09/2013
- Slachevsky y col. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias: Guías para familiares y cuidadores. 1º ed. LOM Ediciones. Santiago. 2007.
- Tuneu Valls L. y col. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico de los pacientes con Alzheimer. Disponible en: [http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA\\_ALZHEIMER.pdf](http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_ALZHEIMER.pdf) Fecha última consulta: 24/09/2013
- Valsecia M. y col. Bases fisiopatológicas y terapéuticas de la Enfermedad de Alzheimer. Disponible en: [http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas\\_farma/volumen5/9-alzheimer.pdf](http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/9-alzheimer.pdf) Fecha última consulta: 24/09/2013

---

<sup>6</sup> Se puede valorar a través de Escalas funcionales como Escala para el deterioro de las actividades de la vida diaria (AVL).