



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**INNOVACIONES TECNOLÓGICAS DE INTERÉS
TERAPÉUTICO: PARCHES DE RIVASTIGMINA**

Autor: Antonio Cano Ramos
Tutor: María Esther Gil Alegre
Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
• CLÍNICA	4
• ETIOPATOGÉNESIS	6
• DIAGNÓSTICO	7
• TRATAMIENTO	7
• EPIDEMIOLOGÍA	9
• IMPACTO ECONÓMICO Y SOCIAL	10
• INNOVACIÓN GALÉNICA	11
3. OBJETIVOS	11
4. METODOLOGÍA	12
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
6. CONCLUSIONES	17
7. BIBLIOGRAFÍA	20

1. RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es una de las enfermedades neurodegenerativas más importantes a nivel mundial; asociada al envejecimiento, causante de importantes déficits cognitivos y una disminución grande de la calidad de vida. El desenlace último es la muerte del enfermo.

En la actualidad, únicamente existen tratamientos sintomáticos frente a esta enfermedad, no hay curativos. Entre ellos, se encuentra la rivastigmina, principio activo inhibidor de la acetilcolinesterasa utilizado frente a la demencia por enfermedad de Alzheimer de leve a moderada.

En un principio, sólo existía la rivastigmina en cápsulas o en solución oral pero tiempo después se empezó a comercializar la rivastigmina en forma de parches transdérmicos. Los parches, al contrario que las cápsulas y la solución oral, conllevan una serie de ventajas e inconvenientes, por lo que lo que se evaluará en este trabajo es si pueden ser constituyentes de una innovación tecnológica o galénica.

Para ello, siguiendo los criterios indicados por la AEMPS en su "Procedimiento para declarar un medicamento como innovación galénica de interés terapéutico" se realizará una comparación entre la nueva forma farmacéutica y las preexistentes atendiendo a su seguridad, eficacia y utilidad terapéutica.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa que se desarrolla progresivamente, sobre todo, en gente anciana de a partir de 65 años. Padecer esta enfermedad conlleva una modificación del cerebro y las funciones corticales superiores. Dentro de estas funciones afectadas se puede encontrar la memoria, el entendimiento, el juicio, la conducta y la actividad funcional, por lo tanto, provoca una gran disminución de la calidad de vida de la persona afectada, siendo la principal causa de discapacidad en personas mayores.

Por otro lado, está la demencia. La demencia no es una enfermedad específica, es un término general utilizado para describir una amplia variedad de síntomas, relacionados con la pérdida de memoria y afectación a otras capacidades de razonamiento. La enfermedad de Alzheimer es la principal causante de aparición de demencia (entre un 60 y 80% de los casos) aunque hay otras situaciones que pueden causar su aparición como accidentes cerebrovasculares, problemas de tiroides, o déficit de vitaminas.

- **CLÍNICA DEL ALZHEIMER**

El Alzheimer es una enfermedad propia de las edades avanzadas. Comienza con trastornos de la memoria afectando a la capacidad de recordar hechos recientes, pero poco a poco el paciente deja de recordar hacia atrás llegando incluso a olvidarse de los seres queridos en las fases finales. La amnesia que se va estableciendo progresivamente no implica que el paciente no vaya a sufrir otros trastornos cognitivos o emocionales, de hecho los episodios de depresión son muy frecuentes, sobre todo, al principio cuando el propio paciente es capaz de constatar su propio deterioro. Con el paso del tiempo el paciente va perdiendo capacidades funcionales, lo que provoca que sea absolutamente dependiente para poder realizar las actividades más básicas, pudiendo llegar al punto de que se necesite darle de comer.

La enfermedad se puede presentar en diferentes formas, la típica se caracteriza por un déficit progresivo y temprano de la memoria episódica junto con otros trastornos cognitivos como, apraxia, trastornos del lenguaje, disfunción ejecutiva,... Por otro lado, está la forma atípica donde incluimos a las formas menos comunes de presentación de la enfermedad como, la atrofia cortical posterior, afasia logopénica, o la variante frontal de la EA. Por último, quedaría la EA mixta, donde entrarían aquellos que cumplen con los criterios diagnósticos de EA pero presentan evidencia de trastornos comórbidos como, por ejemplo, enfermedad cerebrovascular.

En cuanto a su evolución, hay que tener en cuenta que es una enfermedad progresiva y que es difícil determinar cuándo comenzó. Además, está el problema añadido de que los síntomas iniciales se pueden asociar simplemente con el envejecimiento. Se puede clasificar el desarrollo de la enfermedad en tres fases según la sintomatología:

1. Fase inicial, donde destacan la pérdida de memoria reciente, cambios en la personalidad y falta de adaptación a situaciones nuevas. Suele durar unos 2 años.
2. Fase intermedia, con mayor deterioro de la memoria afectando también a la remota, pérdida de fluidez en el lenguaje, dificultades para mantener las relaciones sociales y necesidad de ayuda constante para realizar actividades cotidianas. Puede desarrollarse durante 3-5 años.
3. Fase terminal, con incapacidad profunda (no se puede valer por sí solo), deja de hablar, no reconoce a allegados, incontinencia urinaria y fecal, aumento de rigidez muscular y otras complicaciones (ansiedad, angustia, depresión,...). Los enfermos permanecen en cama o en silla de ruedas y suelen fallecer por una neumonía u otra infección.

En cuanto al pronóstico, el Alzheimer típico tiene una duración media de entre 8 y 12 años y finaliza irremediamente con la muerte del paciente. También hay otras formas que evolucionan más rápido y tienen una duración de menos de 4 años.

La demencia aparece como consecuencia del deterioro de las células del cerebro, como sucede en el Alzheimer. Con respecto a los síntomas de la demencia, decir que éstos pueden variar mucho, pero para que se considere que una persona, efectivamente tiene demencia, tienen que verse afectadas al menos dos de las siguientes funciones:

- Memoria
- Comunicación y lenguaje
- Capacidad para concentrarse y prestar atención
- Razonamiento y juicio
- Percepción visual

Los diferentes tipos de demencia se relacionan con la región dañada del cerebro. En el caso del Alzheimer, la región del hipocampo suele ser la más afectada causando problemas de aprendizaje y memoria. Se suelen clasificar en dos grandes grupos según su origen. Primero

están las formas degenerativas primarias, que se caracterizan por ser progresivas e irremediables (donde se incluye la EA y otras como el Parkinson o esclerosis múltiple) y, por otro lado, las formas secundarias, de las cuales algunas son potencialmente reversibles (traumatismos, sífilis, alcoholismo crónico, toxicidad crónica de fármacos,...).

- **ETIOPATOGENESIS**

La patogénesis del Alzheimer está asociada a la presencia de agregados intra y extracelulares de β -amiloide que forman placas neuríticas. Todavía no se conoce con detalle la base genética de la enfermedad, pero parece ser que determinadas alteraciones pueden provocar una mayor actividad de la β y γ -secretasa causando la sobreproducción del β -amiloide y su consiguiente depósito. Por otro lado, tenemos la formación de ovillos neurofibrilares como consecuencia de la hiperfosforilación de la proteína tau, que son el principal marcador de la enfermedad. Ya de por sí, con el envejecimiento se suelen formar alguna placa u ovillo, pero en el caso de enfermos de Alzheimer se encuentran más diseminados y aparecen con mayor frecuencia.

Las alteraciones vasculares cerebrales también están relacionadas con el desarrollo de demencia, ya que interrumpen vías implicadas en la cognición. Más importante que el volumen de la lesión es la zona en la que se produce, siendo la más sensible el hipocampo, el sistema límbico, el tálamo y la corteza. La inflamación también participa en la patogenia pero no está aclarado si es causa o consecuencia de la misma.

En la EA se observa un descenso del neurotransmisor acetilcolina, fundamental en procesos relacionados con la memoria, el pensamiento y la conducta. Se produce por un déficit de la enzima colina acetiltransferasa y una disminución de receptores colinérgicos. Como consecuencia de esto, se produce una hiperactivación de las vías neurológicas en las que participa el glutamato como NT.

La enfermedad causa la muerte de neuronas y la pérdida de tejido cerebral, especialmente en el núcleo de Meynert, uno de los principales núcleos emisores de estímulos colinérgicos a la corteza. Esto provoca que, con el paso del tiempo, el cerebro se encoge, quedando afectadas todas sus funciones.

Actualmente no hay ninguna hipótesis que incluya todos estos datos en una única teoría unificada de la enfermedad de Alzheimer, por lo tanto, se hace más difícil el poder encontrar un tratamiento que sea capaz de revertirla.

- **DIAGNÓSTICO**

En cuanto al diagnóstico, es importante que se establezca lo antes posible para poder comenzar un tratamiento que frene el progreso de la enfermedad, ya que por el momento no hay ningún tratamiento curativo. El diagnóstico de Alzheimer se realiza a lo largo de semanas o meses y consiste en una exploración completa durante la cual se realizan pruebas de memoria y de funciones intelectuales, valoración de la conducta, exploración e historia clínica, y otras pruebas que descarten otras causas de síntomas similares a la demencia. Las pruebas de imagen también tienen un elevado valor diagnóstico, está la resonancia magnética nuclear (RMN), que detecta cambios vasculares y excluye otras patologías cerebrales; la tomografía axial computarizada (TAC) y la tomografía por emisión de positrones (PET), que permite determinar la densidad de placas neuríticas de β -amiloide. Como cada vez hay más evidencias de que el Alzheimer comienza a desarrollarse mucho antes de que aparezcan los síntomas, se hace muy importante determinar indicadores bioquímicos que permitan identificarlo. Estos, podrían ser el péptido β -amiloide 42 (disminuye) y la proteína tau (aumenta) que se pueden determinar en el LCR.

- **TRATAMIENTO**

Como se ha hecho referencia anteriormente, no existe ningún tratamiento curativo, pero sí se ha encontrado alguna manera de retrasar el progreso de la enfermedad. Los objetivos principales son:

- Controlar los síntomas.
- Potenciar las facultades cognitivas que le restan al paciente.
- Prevenir patologías asociadas.
- Retrasar la pérdida de capacidad funcional.
- Controlar la disfunción emocional.
- Apoyar al cuidador, principal responsable de todo que se puedan alcanzar estos objetivos.

Para ello, se llevarán a cabo dos tipos de intervenciones, farmacológicas y no farmacológicas.

Dentro de las intervenciones no farmacológicas, se pueden realizar intervenciones sobre el entorno del paciente para favorecer la orientación temporal y espacial, facilitar el desarrollo y la colaboración en las técnicas psicoterapéuticas y mantener medidas de seguridad. Por ejemplo, se pueden considerar la actividad física (mejoran la coordinación, estado de ánimo, relaciones sociales,...) y la alimentación (facilidad para deglutir y alimentos apetecibles) intervenciones sobre el medio ambiente. También se incluyen técnicas de psicoterapia dentro de intervenciones no farmacológicas como, la terapia de orientación en la realidad o la terapia cognitiva conductual.

Con respecto al tratamiento farmacológico, primero destacar que en los ensayos clínicos no suele participar gente mayor que sería la más beneficiada de los efectos de estos medicamentos. Esto limita su representatividad y el posible beneficio para la salud de estos pacientes. Frente a los síntomas de la EA se actúa principalmente en dos vías, una de ellas es la colinérgica y la otra la glutamatérgica. La glutamatérgica se encontraba aumentada, por lo que para disminuir su actividad se utilizan antagonistas NMDA, que impiden la activación constante de estos receptores por glutamato evitando así la desensibilización de estas neuronas y apoptosis. El principal representante de este grupo es la memantina. La colinérgica se encontraba disminuida, por lo que se van a utilizar inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE), capaces de unirse mediante un enlace covalente reversible a la enzima, impidiendo que actúe y aumentando los niveles de acetilcolina (Fig. 1.). Dentro de este grupo están la galantamina, donezepilo y, rivastigmina.

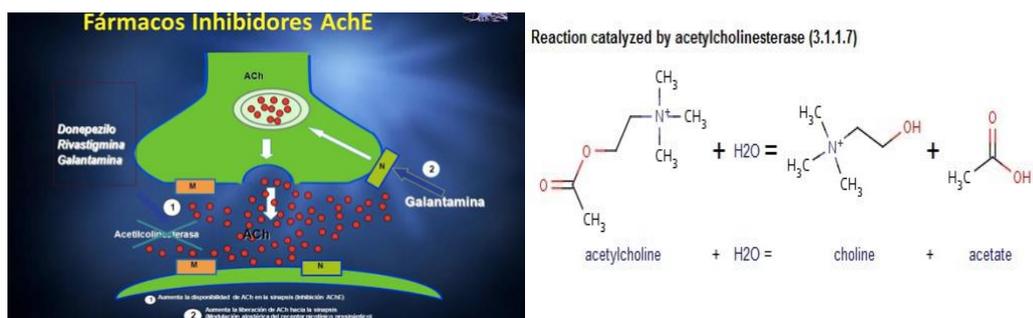


Figura 1. Esquema de la inhibición de la acetilcolinesterasa y reacción que cataliza

La rivastigmina (Fig. 2.) es un antagonista no competitivo de la colinesterasa. Actúa inhibiendo tanto a nivel central (acetilcolinesterasa) como periférico (butirilcolinesterasa). Se une de forma covalente a la enzima formando complejos carbamoilados que se hidrolizan lentamente, lo que hace que su duración de acción sea mayor que su semivida plasmática.

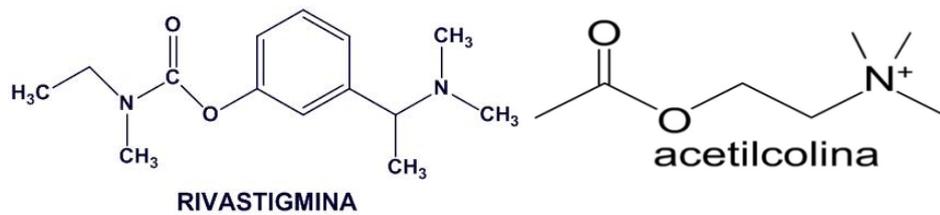


Figura 2. Parecido de la molécula de rivastigmina con la de acetilcolina

No es fácil predecir que pacientes van a ser respondedores al tratamiento o no, por lo que lo que se suele hacer es comenzar el tratamiento e ir evaluando el efecto del mismo. Si no hay eficacia y aparecen efectos adversos, se suspende.

La selección del tratamiento se hace en función de la gravedad, de modo que en caso de EA leve está indicado cualquier IACE, moderada-grave memantina sola o asociada a un IACE, y si es EA con demencia vascular, galantamina.

Actualmente se está trabajando en tratamientos experimentales, principalmente inmunoterapia, que actuaría contra el β -amiloide y la proteína tau, pero todavía se encuentran en fase de desarrollo.

• EPIDEMIOLOGÍA DEL ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia en personas mayores de 65 años. En la actualidad, se estima que la demencia afecta a alrededor de 46,8 millones (prevalencia del 0,5%) de personas a nivel mundial y, se espera que esta cifra se triplique para 2050 por el envejecimiento de la población. En España, según diferentes fuentes se calcula que pueden existir entre 600.000 y 1,5 millones de pacientes con demencia (entre los cuales 500.000-800.000 corresponden a Alzheimer) y con una prevalencia 1,5 veces mayor en mujeres que en hombres. La incidencia anual es de 10,6 nuevos casos por 1000 pacientes-año y de los cuales 7,5 corresponden a Alzheimer. La demencia se encuentra infradiagnosticada, sobre todo en los estadios iniciales, por lo que este dato seguramente esté por debajo del valor real.

Factores de riesgo de la EA:

- La edad, es el primer factor de riesgo. Tanto la incidencia como la prevalencia se duplican cada cinco años en personas mayores de 65. Una de cada nueve personas mayores de 65 tiene la enfermedad, que se convierten en casi un tercio al sobrepasar la barrera de los 85 años.

- Sexo femenino, las mujeres se ven más afectadas que los hombres, por tener una esperanza de vida mayor y también por una posible asociación con la desaparición de efectos neuroprotectores de los estrógenos.
- Genética e historial familiar, aquellas personas que tienen un padre/madre o hermano/a que ha padecido esta enfermedad tienen entre dos y tres veces más de posibilidades de padecerla. Se ha identificado un gen que aumenta el riesgo. Es una variante del gen apoE, la isoforma apoE4, relacionada con el aumento de la producción de β -amiloide y la hiperfosforilación de tau.
- Presencia de algún trastorno cognitivo leve.
- Otros factores de riesgo como, la diabetes, hipertensión arterial sistólica, el tabaquismo, los accidentes cerebrovasculares, traumatismos cerebrales, hipercolesterolemia, y concentraciones séricas elevadas de homocisteína.

- **IMPACTO ECONÓMICO Y SOCIAL**

El costo mundial de la demencia ascendía a 604.000 millones de dólares en 2010, de los cuales el gasto principal eran las necesidades de atención social. Con lo que respecta a España, las demencias son la tercera causa (tras el cáncer y la enfermedad cardiovascular) en términos de coste para la sociedad. Éste se puede aumentar en función de la gravedad, enfermedades asociadas o complicaciones neuropsiquiátricas. La demencia aumenta además la carga de comorbilidad de los afectados, el deterioro cognitivo y funcional da lugar a la aparición de complicaciones como, aumento del riesgo de caídas, susceptibilidad a infecciones y/o depresión. Hay que tener en cuenta también los efectos secundarios de la medicación empleada por los pacientes, con una media de más de 5. Por lo que es en sí la demencia y todas las complicaciones que conlleva la hacen convertirse en la principal causa de discapacidad en personas ancianas.

Los gastos indirectos (principalmente cuidados informales) son mayores al inicio de la enfermedad, y en las fases finales los directos por la institucionalización del paciente (ingreso en residencia u hospital). Cabe destacar que en España la mayor parte del gasto corre a cargo de las familias y que las infraestructuras sanitarias y sociales de atención para estos pacientes son deficientes. Con respecto a la enfermedad de Alzheimer específicamente, en España el coste por paciente en 2010 se estimaba en torno a 27.000-37.000 € anuales.

- **INNOVACIÓN GALÉNICA**

Una innovación galénica o tecnológica es un medicamento que se presenta en una forma farmacéutica diferente a las que existían anteriormente y que posee propiedades que la dan un valor terapéutico añadido sobre las opciones anteriores. Para que un medicamento sea declarado como innovación galénica hay que presentar una solicitud a la AEMPS. En esta solicitud se tiene que adjuntar documentación que demuestre la existencia previa del mismo medicamento autorizado y comercializado con la misma o diferente presentación y vía de administración; y documentación justificativa de por qué esta nueva presentación del medicamento supone una ventaja terapéutica. Podemos hablar de 3 aspectos principales por los que se puede justificar que una nueva forma de un medicamento sea calificada como innovación galénica de interés terapéutico:

- Eficacia
- Seguridad
- Utilidad terapéutica, es decir, que la nueva forma se pueda usar en poblaciones especiales cuando antes no se podía, o que añadan mejoras sustanciales en su uso.

A partir de esto, se realizará la evaluación de la solicitud siguiendo una serie de criterios preestablecidos y, si se considera que la nueva forma aporta un valor terapéutico añadido sobre las opciones preexistentes, la resolución será positiva.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo consiste en justificar por qué los parches de rivastigmina son constituyentes de una innovación galénica o tecnológica. Para ello, se realizará una comparación entre las formas galénicas preexistentes (solución y cápsula oral) y los parches, punto por punto, de acuerdo al documento de la AEMPS "Procedimiento para declarar un medicamento como innovación galénica de interés terapéutico", lo cual servirá para poder justificar con claridad su consideración como tal.

4. METODOLOGÍA

Para realizar este trabajo se ha recurrido a la búsqueda bibliográfica de documentos con información sobre la enfermedad de Alzheimer y las formas farmacéuticas de rivastigmina comercializadas. Se han utilizado las bases de datos CIMA y BotPlus, aparte de numerosos artículos procedentes de la web Portalfarma, revistas científicas, webs institucionales y conocimientos obtenidos durante la carrera.

A partir de la información obtenida, se ha realizado la debida comparación entre las formas de estudio y llegado a conclusiones subjetivas para dar respuesta a la pregunta que se trata de contestar en este trabajo, si la rivastigmina en la forma farmacéutica de parches transdérmicos puede ser calificada como innovación galénica.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La rivastigmina puede presentarse en tres formas farmacéuticas diferentes, en cápsulas, solución oral y parches. Primero, se van a introducir los datos clave que van a servir para poder realizar después la comparativa:

- **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Las cápsulas de rivastigmina (Fig. 3.) son cápsulas duras que pueden contener distinta cantidad de rivastigmina. Se comienza con cápsulas de 1,5 mg de rivastigmina (en forma de hidrógenotartrato) y si la tolerancia es buena se va aumentando la dosis, a 3, 4,5, y 6 mg al final. Tiene que haber como mínimo dos semanas de tratamiento en cada dosis para poder aumentarla. Si aparecen reacciones adversas, la dosis deberá reducirse al escalón anterior o puede interrumpirse el tratamiento. Si se interrumpe el tratamiento, durante más de tres días, se reiniciará con la dosis mínima, es decir, cápsulas de 1,5 mg de rivastigmina. Para alcanzar el máximo beneficio terapéutico la dosis diaria máxima recomendada es de 6 mg dos veces al día, ingiriendo una cápsula con el desayuno y otra con la cena.

La solución oral de rivastigmina (Fig. 3.) únicamente la encontramos con una concentración de 2 mg/mL y sigue las mismas recomendaciones en cuanto a la dosificación que las cápsulas. Se debe administrar dos veces al día en desayuno y cena comenzando con dosis de 1,5 mg e ir aumentando escalonadamente hasta los 6 mg. Si aparecen reacciones adversas se interrumpe el tratamiento o se reduce la dosis. Para administrar la dosis se hace uso de una jeringa de dosificación oral mediante la cual se extrae la cantidad de solución necesaria para la dosis del

frasco. La rivastigmina en cápsulas y en solución son intercambiables, las diferencias principales son los excipientes, la facilidad de administración según el paciente, y las diferencias en cuanto a velocidad de absorción que derivan de la propia forma farmacéutica.



Figura 3. Cápsulas y solución oral de rivastigmina

Por último, estaría la rivastigmina en parches transdérmicos (Fig. 4.). Se inicia el tratamiento con parches de 4,6 mg, tras un mínimo de cuatro semanas de tratamiento y, si el médico considera que el paciente responde bien, se aumenta a 9,5 mg. Esta dosis se mantiene mientras el paciente siga obteniendo beneficio terapéutico. Si la dosis se lleva bien y han pasado un mínimo de seis meses, el médico podría incrementar la dosis a 13,3 mg si el paciente ha sufrido declive cognitivo. Si se interrumpe el tratamiento, y han pasado menos de tres días se puede reiniciar a la misma dosis, si no, se comienza de nuevo con 4,6 mg. Los parches transdérmicos se aplican una vez al día sobre piel intacta, seca, sana y sin pelo en las zonas altas y bajas de la espalda, en la parte superior del brazo o pecho, o en una zona donde no roce ropa ajustada. Se recomienda evitar usar de forma continuada el mismo espacio para pegar el parche y así minimizar posibles reacciones de irritación de la piel.



Figura 4. Parches de rivastigmina

El principio activo se encuentra incluido en una lámina adhesiva con el polímero, haciéndolo más pequeño y fino que los parches con sistema reservorio (Fig. 5.). Esto hace que sea más cómoda su aplicación.



Fig.74 Tecnología del parche transdérmico con Rivastimina (Exelon®). Reservorio versus Matricial (Cortesía: Novartis Farmacéutica).

Figura 5. Comparación de un sistema reservorio con el sistema matricial usado en los parches de rivastigmina

• REACCIONES ADVERSAS

Tanto en las cápsulas como en solución oral las reacciones adversas más comunes son gastrointestinales, principalmente náuseas y vómitos junto con la pérdida de peso, especialmente en mujeres. El resto se consideran poco frecuentes o raras (insomnio, alucinaciones, síntomas extrapiramidales,...).

En el caso de los parches transdérmicos la principal reacción adversa son reacciones de la piel en la zona en la que se aplica el parche (irritación, enrojecimiento, eritema, prurito,...). Éstas se pueden reducir haciendo un correcto uso de los parches y rotando las zonas en las que se aplica. Las siguientes reacciones adversas más frecuentes serían también náuseas y vómitos, pero se pueden llegar a reducir hasta tres veces en comparación con cápsulas y solución al no usar la vía oral. Lo más grave que podría suceder es dermatitis alérgica de contacto, que se detecta si la reacción va más allá de la zona en la que se aplica el parche, si es más intensa, y si los síntomas van más allá de 48 horas. En este caso, se debería suspender el tratamiento, por lo menos, por vía transdérmica.

• FARMACOCINÉTICA

La absorción de la rivastigmina en parches es lenta, la concentración máxima se alcanza al cabo de 10-16 horas. En el estado estacionario (dosis múltiples), la concentración no baja del 50% (concentración valle). En cambio, la absorción de la rivastigmina en cápsulas o solución oral se produce rápidamente, al cabo de una hora se alcanza la concentración máxima. Al administrarla con alimento se retrasa se retrasa la absorción, disminuye la concentración máxima y aumenta el AUC. Al contrario que en los parches transdérmicos, en cápsulas y solución oral la

concentración de rivastigmina justo antes de proceder a la administración de la segunda dosis diaria disminuye a 0 (Fig. 6.)

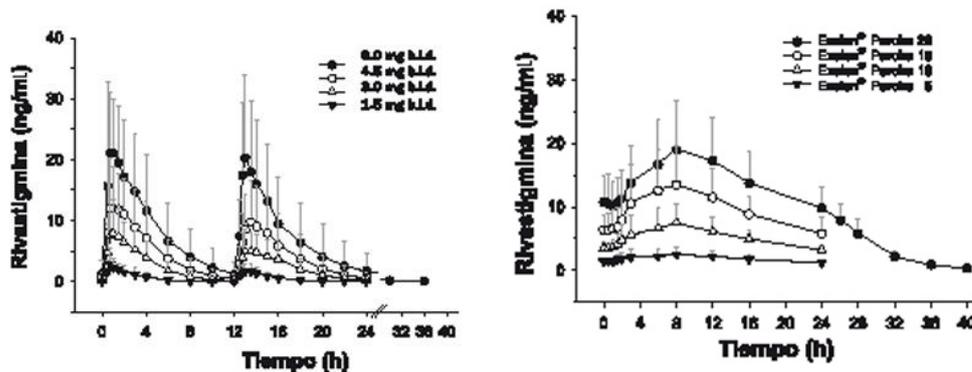


Figura 6. Farmacocinética de cápsulas de rivastigmina vs. parches de rivastigmina

Los parches deben colocarse en la parte superior de la espalda, los brazos o el pecho, y no está recomendado en el muslo o el abdomen, ya que se puede reducir la biodisponibilidad hasta en un 20-30%.

La rivastigmina se une a proteínas en un 40% y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica fácilmente. Se metaboliza rápidamente, por hidrólisis mediada por la colinesterasa, con una semivida plasmática de aproximadamente 1 hora en caso de solución y cápsulas, y de 3,4 horas en caso de parche. Esta diferencia se explica porque la velocidad de absorción es un factor limitante, haciendo que la semivida del parche sea mayor. Además, el metabolismo es menor con la administración tópica que con la oral ya que se evita el efecto de primer paso hepático. Las isoenzimas del citocromo P450 están mínimamente implicadas en su metabolismo, por lo que no se producen interacciones a este nivel.

La excreción renal es la principal vía de eliminación de los metabolitos de rivastigmina, la excreción por heces es de menos del 1%. El metabolito descarbamilado no se acumula en los pacientes y tiene un efecto de inhibición mínimo sobre la acetilcolinesterasa.

• COMPARACIÓN ENTRE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS

Una vez recopilados estos datos, se procederá a estudiar si los parches de rivastigmina pueden constituir una innovación galénica atendiendo a los criterios de la AEMPS.

Lo primero de todo y, condición indispensable, es que para el medicamento que se intenta declarar innovación galénica exista al menos otro autorizado de igual composición cualitativa y para la misma indicación. Así se podrá realizar una comparación para ver si la nueva forma

farmacéutica presenta un valor terapéutico añadido. En este caso, antes de los parches de rivastigmina estaban autorizadas las cápsulas y la solución, que tienen la misma indicación, por lo que se cumple esta condición.

A continuación, se tiene que demostrar que la nueva forma farmacéutica aporta valor terapéutico añadido sobre lo preexistente. Estas ventajas se tendrán que sustentar en datos científicos que muestren una mejora en la eficacia, seguridad o en el uso en poblaciones especiales. Para ello, se hará uso de los datos aportados por el estudio ENTERPRISE, subvencionado por Novartis, primera compañía farmacéutica en introducir los parches transdérmicos en el mercado.

1. Eficacia:

Prácticamente no se han encontrado diferencias en la eficacia entre las vías oral y transdérmica, pero sí que ha quedado demostrado que es más fácil alcanzar la dosis terapéutica máxima recomendada en los parches transdérmicos. Además, el tiempo medio en alcanzar la dosis máxima fue de 51,6 días en el caso de los parches, y de 205 en el caso de vía oral.

2. Seguridad:

El uso de la vía transdérmica está asociado a una disminución de la aparición de náuseas y vómitos que puede llegar a ser hasta 3 veces mayor, lo cual mejora la tolerabilidad. Con respecto a la aparición de efectos adversos graves y su correspondiente retirada casi no hay diferencia, siendo prácticamente similares. También es destacable que en la vía transdérmica el efecto adverso más frecuente es la irritación local, cosa que no ocurre por la vía oral.

3. Utilidad terapéutica

El cumplimiento terapéutico es mayor tanto en aquellos sujetos que se autoadministraban la medicación como en aquellos que dependen de cuidadores. Esto es así debido a la menor aparición de efectos adversos, una mayor facilidad de uso y la posología (el parche se aplica una vez al día en vez de las dos tomas por día de la vía oral). La facilidad de uso se encuentra relacionada con la comodidad de aplicación, y que son pacientes ancianos polimedcados y algunos con dificultades para deglutir.

6. CONCLUSIONES

A la vista de los resultados obtenidos, los parches de rivastigmina sí que podrían ser calificados como innovación galénica por la AEMPS. El encargado de presentar la documentación para que fuera considerada como tal debería justificarlo en torno a 3 ejes fundamentales:

➤ Perfil de seguridad

Es cierto que las reacciones adversas graves y el número de abandonos del tratamiento es similar, pero en el estudio ha quedado demostrado que las reacciones adversas principales y, que impiden el uso de este medicamento, se pueden reducir hasta 3 veces con el cambio de forma y vía de administración. El mero hecho de que las náuseas y los vómitos se reduzcan, posibilita que los pacientes que estén con este tratamiento tengan mayor posibilidad de llegar a dosis terapéuticas y, a conseguir por lo tanto, beneficio. Es decir, se ha aumentado la tolerabilidad.

El único aspecto negativo de los parches es que las reacciones cutáneas pasan a ser la reacción adversa más frecuente, pero en la gran mayoría de los casos se pueden evitar cambiando la zona de aplicación del parche. Como mínimo, tienen que pasar 14 días antes de poder aplicárselo en la misma zona de la piel.



Figura 7. Instrucciones de uso y hoja de registro de los parches de rivastigmina

Hay instrucciones de uso y hojas de registro (Fig. 7.) que se encuentran incluidas en el prospecto del medicamento que pueden ser usadas por los pacientes y cuidadores, y que reducen considerablemente el riesgo de reacciones adversas cutáneas, con lo que nos estaríamos quitando el mayor inconveniente que puede surgir de esta forma farmacéutica.

➤ Manejo terapéutico

La rivastigmina en parches mejora la mayoría de los parámetros del manejo terapéutico. El primero de todos ellos es el cumplimiento terapéutico. Esto se puede explicar, primero por la facilidad de uso. Si nos ajustamos al perfil del paciente, son pacientes ancianos, polimedicados, que en su mayoría recibirán su medicación por vía oral y que en muchos casos presentan disfagia (dificultad para deglutir). Todo esto explica las ventajas que tiene el poder quitarle aunque sea uno de los medicamentos por vía oral tanto para él mismo como para su cuidador, facilitándoles un poco la vida. Lo segundo sería una mejora de la posología. Los parches se cambian cada 24 horas mientras que las cápsulas y solución oral se tienen que administrar dos veces por día, lo que provoca que al estar aumentada la frecuencia de toma, se hace más probable que se olvide alguna de las administraciones.

Los otros dos parámetros que mejoran son la capacidad de alcanzar la dosis terapéutica y el tiempo máximo en alcanzarla. Esto está relacionado con la mejora del perfil de seguridad, que aumenta la tolerabilidad permitiendo que el paciente aumente la dosis hasta alcanzar la necesaria que produzca beneficio. Todo ello se consigue en menos tiempo, lo cual también es fundamental e interesante ya que la introducción del tratamiento de la forma más precoz posible es un factor de gran importancia para intentar frenar el avance de la EA.

➤ Los cuidadores

Al ser el Alzheimer una de las principales causas de discapacidad en personas mayores, la figura del cuidador es clave. Además la familia es en un 94% de los casos la responsable. El papel del cuidador es crucial desde el punto de vista clínico, ya que aporta información relevante para el diagnóstico de la enfermedad y para conseguir resultados con el plan terapéutico.

Tan importantes como los cuidados que recibe el paciente del cuidador, son los que necesita el propio cuidador para evitar sufrir deterioro de su propia salud, de la higiene personal y de la autoestima. Esto es lo que se conoce como el *síndrome de burnout* (síndrome del cuidador quemado), caracterizado por desmotivación, abulia y sensación de estar desbordado por la situación. Para paliar esta situación, las intervenciones combinadas de apoyo psicológico, aporte de información y enseñanza de habilidades para controlar situaciones difíciles y las emociones han demostrado ser muy efectivas. En todo esto, destaca la ayuda aportada por las asociaciones de enfermos de Alzheimer.

Resumiendo, la figura del cuidador es, por tanto, de extraordinaria relevancia pero está sometido a un gran estrés físico y emocional, por lo que es necesario intentar brindarle toda la ayuda posible y, con la introducción de los parches es un pequeño comienzo.

Según el estudio, el 72% de los cuidadores prefieren el uso de parches transdérmico antes que la vía oral, siendo la facilidad de uso y la posología los motivos más referidos (Fig. 8.). La aplicación del parche es más cómoda y además permite que haya constancia visual de que el tratamiento ha sido administrado. También, se evitan todos los problemas derivados de tener que ayudar al paciente a tomar el medicamento por vía oral si tiene dificultades.

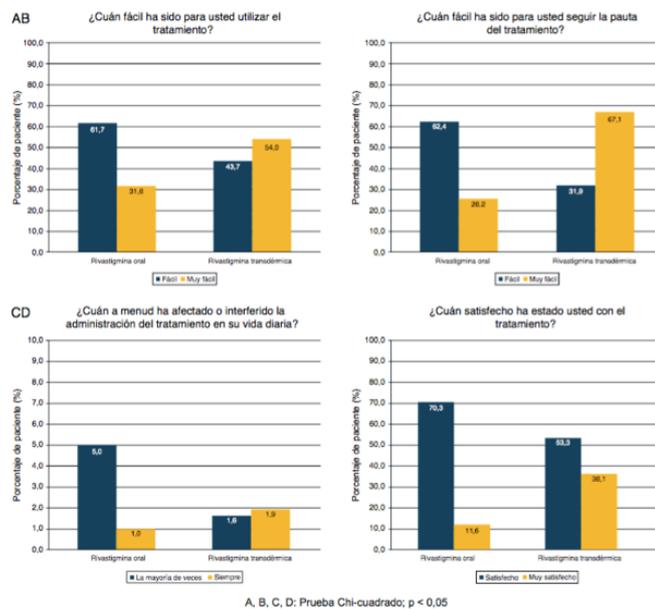


Figura 1 Satisfacción del cuidador habitual.

Figura 8. Encuesta de satisfacción del cuidador del estudio ENTERPRISE

En conclusión, sabiendo la carga y las dificultades que conlleva ser el cuidador de una persona con Alzheimer, si podemos ayudarle, aunque sea mínimamente con la introducción de los parches de rivastigmina, el esfuerzo ya habrá valido la pena.

Como reflexión final, decir que mientras se busca dar un gran paso en el tratamiento y curación de esta enfermedad (la inmunoterapia que está en fase de desarrollo), y teniendo en cuenta que no se sabe cuándo llegará ese salto cualitativo, pequeñas grandes innovaciones como esta son capaces de mejorar la vida tanto de los pacientes de EA como de los cuidadores.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Alzheimer's association [en línea]. Disponible en: <https://www.alz.org/>
- [2] Novartis y el área de las neurociencias [en línea]. Disponible en: https://www.novartis.es/sites/www.novartis.es/files/nexe-neurociencias_0.pdf
- [3] BotPlus [en línea]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2010/2/15/42039.pdf>
- [4] Rivastigmine Improves the High Prevalence of Attention Deficits and Mood and Behaviour Symptoms in Alzheimer's Disease : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1974793/>
- [5] Fundación Alzheimer España [en línea]. Disponible en: <http://www.alzfae.org/>
- [6] Lilly neurociencias [en línea]. Disponible en: https://www.lilly.es/global/img/ES/Pacientes/Infografia_informe-EIU.pdf
- [7] World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia an analysis of prevalence, Incidence, cost & Trends [en línea]. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>
- [8] La enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Dirección General de Salud Pública Comunidad de Madrid [en línea]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldataa&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3Dt062.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352883643680&ssbinary=true>
- [9] Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social. Alianza Española de Enfermedades Neurodegenerativas - Neuroalianza: [en línea]. Disponible en: <http://neuroalianza.org/wp-content/uploads/Informe-NeuroAlianza-Completo-v-5-optimizado.pdf>
- [10] Cummings et al, 2007 Neurology 69;1622-1634.
- [11] Ballard CG. Advances in the Treatment of Alzheimer's Disease: Benefits of Dual Cholinesterase Inhibition. European
- [12] Hazfarma, Acción 2016/2017: enMente. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España, Portalfarma [en línea]. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/inicio/serviciosprofesionales/Hazfarma/enmente/Paginas/enMente.aspx>
- [13] Procedimiento para declarar un medicamento como innovación galénica de interés terapéutico, ORDEN SPI/3052/2010. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS [en línea]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/industria/2011/docs/procedimiento-declaracion-IGIT.pdf>
- [14] Junta de Castilla y León, Portal del Medicamento: Rivastigmina [en línea]. Disponible en: https://www.saludcastillayleon.es/sanidad/cm/porta/medicamento/facm/1233802/336691-SACYLIME%25202009%25203%2520RIVASTIGMINA.pdf&usg=AOvVaw0cKJkDtc9scp_YFujBKcX
- [15] Nota de prensa - Los geriatras apuestan por el uso del parche transdérmico de rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer [En línea]. Disponible en: http://www.farmanews.com/Notasprensa/1440/Los_geriatras_apuestan_por_el_uso_del_parche_transdermico_de
- [16] Confederación española del Alzheimer [En línea]. Disponible en: <https://www.ceafa.es/es/que-comunicamos/noticias/alzheimer-innovacion-galenica-a-corto-plazo-promesas-terapeuticas-a-largo>
- [17] Estudio Enterprise: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-manejo-terapeutico-con-rivastigmina-pacientes-S0213485313000145>
- [18] Comisión de evaluación de medicamentos - Govern de les Illes Balears. [En línea]. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/pdf/Rivastigmina_largo.pdf
- [19] Drug Profile: Transdermal Rivastigmine Patch in the Treatment of Alzheimer Disease. [En línea]. Disponible en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/neuroweb514.htm>
- [20] Estudio IDEAL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646619>
- [21] Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Navarra: http://www.navarra.es/appsext/DescargarFichero/default.aspx?codigoAcceso=PortalDeSalud&fichero=fet/FET_2009_5_I.pdf
- [22] Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Euskadi: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/medicamentos_atencion_primaria/es_def/adjuntos/R/rivastigmina/rivastigmina_ficha.pdf
- [23] Instrucciones de uso y hoja de registro: <https://cima.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=verAnexo&CDoliId=346>
- [24] Universitat de València, Innovaciones farmacéuticas para la administración de medicamentos: https://www.uv.es/ramcv/2012/VI.I_04_01_Dr.Rius_v_presentacion.pdf