

# Uso de Inhibidores de la Colinesterasa y la Rabdomiolisis en la Enfermedad de Alzheimer

*Se realizó este estudio de cohorte basado en la población de Ontario para establecer la asociación del riesgo de ingreso hospitalario con la instauración de donepezilo, en comparación con rivastigmina o galantamina; determinándose una baja incidencia de rabdomiólisis por este fármaco.*



**Fuente:** Canadian Medical Association Journal 191(37):1018-1024

**Título original:** Risk of rhabdomyolysis with donepezil compared with rivastigmine or galantamine: a population-based cohort study

**Autores:** Fleet J, McArthur E, Garg A

**Institución:** McMaster University, Hamilton, Canadá; Western University, Londres, Canadá

## Introducción

Para tratar la enfermedad de Alzheimer y otras demencias se utilizan inhibidores de la colinesterasa como el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina. El objetivo de este trabajo fue investigar el riesgo de ingreso hospitalario durante 30 días con rabdomiólisis asociada a donepezilo *versus* otros inhibidores de la colinesterasa, en pacientes que no habían recibido antes estos tratamientos.

## Métodos

Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo en Ontario, Canadá, desde 2002 hasta 2017. Los participantes eran pacientes adultos de 66 años que recibían donepezilo en comparación con los tratados con rivastigmina o galantamina. Los 3 medicamentos estaban disponibles en el formulario de medicamentos provincial de Ontario a partir de 2002.

Se excluyeron pacientes en su primer año de elegibilidad de cobertura de medicamentos recetados (aquellos entre 65 y 66 años) (para evitar un historial de medicamentos incompleto); aquellos que recibieron una receta de donepezilo, rivastigmina o galantamina en los 180 días previos a la fecha índice (para asegurar que los pacientes fueran nuevos usuarios); aquellos con más de 1 inhibidor de colinesterasa dispensado en la fecha índice (para comparar grupos mutuamente excluyentes); aquellos con enfermedad renal en etapa terminal; quienes fueron dados

de alta del hospital en los 2 días previos a la fecha índice (para garantizar que se tratara de nuevas recetas ambulatorias) y aquellos con una dosis no válida del inhibidor de colinesterasa registrada en la base de datos. Si los pacientes tenían más de 1 receta elegible, se seleccionó la primera, y los pacientes podían ingresar a la cohorte sólo una vez.

## Resultados

La edad promedio en los 2 grupos fue de 81.1 años, y el 61.4% de la población era femenina. El resultado primario fue el ingreso hospitalario con rabdomiólisis (evaluado mediante códigos de diagnóstico hospitalarios) dentro de los 30 días de una nueva prescripción de un inhibidor de colinesterasa. Las razones de probabilidad se estimaron mediante regresión logística, con probabilidad inversa de los pesos de tratamiento calculados a partir de las puntuaciones de propensión.

El donepezilo se asoció con un mayor riesgo de ingreso hospitalario por rabdomiólisis en comparación con rivastigmina o galantamina (88 eventos en 152 300 pacientes [0.06%] vs. 16 eventos en 68 053 pacientes [0.02%]; razón de momios [RM] ponderada de 2.21, 95% de confianza intervalo [IC] 1.52–3.22). La mayoría de los ingresos hospitalarios con rabdomiólisis después del uso de donepezilo no fueron graves, y ningún paciente fue tratado con diálisis aguda o ventilación mecánica. Además se comparó el riesgo de rabdomiólisis después del uso de donepezilo con el de los pacientes que inician cualquier estatina (cuyo uso es una causa bien conocida de rabdomiólisis inducida por fármacos); *versus* un grupo similar de no usuarios sin ser diferente estadísticamente (37 [0.05%] vs. 47 [0.06%] eventos, respectivamente; RM 0.79, IC 95% 0.51–1.21). Tampoco se observó una diferencia significativa en el ingreso hospitalario con obstrucción intestinal entre los usuarios de donepezilo y los usuarios de rivastigmina o galantamina (85 [0.06%] v. 46 [0.07%] eventos, respectivamente; RM ajustada 0.85, IC 95% 0.59– 1.23).

## Discusión

Los inhibidores de colinesterasa son los medicamentos más comúnmente utilizados para aliviar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Se cree que la enfermedad de Alzheimer está asociada con déficits centrales de acetilcolina, y el donepezilo es el principal inhibidor de la acetilcolinesterasa que se usa para tratar esta afección. Instaurar donepezilo se asocia con un mayor riesgo de ingreso hospitalario por 30 días con rabdomiólisis en comparación con rivastigmina o galantamina.

La proporción de pacientes que desarrollan rabdomiólisis grave dentro de los 30 días posteriores al inicio del donepezilo es muy baja. En enero de 2015, *Health Canada* emitió una advertencia de vigilancia posterior a la comercialización sobre el riesgo de rabdomiólisis tras el uso de donepezilo, según un reporte de caso en Canadá y de 88 casos a nivel internacional. En los ensayos controlados aleatorios originales (ECA) de donepezilo, los calambres musculares (no la rabdomiólisis) fueron un efecto adverso mencionado. En febrero y julio de 2015, respectivamente, la Asociación de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. y la Agencia Europea de Medicamentos recomendaron monografías actualizadas de productos con una advertencia similar de rabdomiólisis.

Se desconoce el intervalo de tiempo de inicio de la rabdomiólisis después del uso de donepezilo, aunque muchos de los reportes de casos presentados a *Health Canada* comentan que los eventos ocurrieron justo después de que se inició el tratamiento o de un aumento de dosis. Las bases de datos de farmacovigilancia de los Estados Unidos y Canadá mostraron que la rabdomiólisis se informó con mayor frecuencia en pacientes que usaban donepezilo en comparación con otros inhibidores de la colinesterasa (RM 11.00, intervalo de confianza del 95% [IC] 10.39–27.41). Hay que resaltar que no se han publicado reportes de casos de rabdomiólisis asociados con rivastigmina o galantamina. Una revisión en línea de la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos de Japón sugiere que puede existir un riesgo con el último de estos 2 agentes, pero el informe no contiene referencias citadas o declaraciones de expertos para respaldarlo.

### **Conclusión**

Los hallazgos de este estudio de cohorte basado en la población respaldan las advertencias de la agencia reguladora sobre el riesgo de rabdomiólisis inducida por donepezilo. De manera tranquilizadora, la incidencia de rabdomiólisis a los 30 días de un ingreso hospitalario después de iniciar el donepezilo sigue siendo baja.