

EN ESTE NÚMERO ...

1 - Utilización de medicamentos

Enfermedad de Alzheimer: Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer precisa individualización y una evaluación continuada.

1 Utilización de medicamentos

Enfermedad de Alzheimer: Tratamiento farmacológico

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es un proceso neurodegenerativo progresivo que afecta a la capacidad cognitiva, funcional y la conducta del paciente. Sus consecuencias son de gran importancia para el paciente y su entorno, pero también para la sociedad y el sistema sanitario.

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer necesitan apoyo social, cuidados y otras medidas, además de tratamiento farmacológico. Los medicamentos autorizados en esta indicación son: donepezilo, galantamina, rivastigmina y memantina. Para tratar la agresividad está autorizada la risperidona; y, en el ámbito del Servicio Andaluz de Salud, la quetiapina, cuando no hay respuesta a las terapias de elección.

Este artículo revisa las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y metanálisis recientes, evaluaciones y otros artículos que abordan el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. El objetivo es aportar información de utilidad para la toma de decisión de los profesionales a la hora de instaurar, mantener e interrumpir el tratamiento en estos pacientes.



INTRODUCCIÓN

La demencia es un síndrome que se caracteriza por un deterioro que afecta a más de un dominio cognitivo, tiene consecuencias sobre el funcionamiento personal y social, y cursa con síntomas conductuales y psicológicos en la mayoría de los casos. La demencia más frecuente (60-70% de los casos) es la enfermedad de Alzheimer (EA), que es una enfermedad neurodegenerativa con manifestaciones neuropatológicas características (1,2).

La EA habitualmente comienza de forma insidiosa y tiene un desarrollo lento pero sostenido durante varios años. La prevalencia aumenta exponencialmente con la edad a partir de los 65 años (2), es más común en las mujeres (3) y tiene una supervivencia media de unos 7 años desde su inicio, aunque es variable en función de las comorbilidades, edad y sexo del paciente (2). Los estudios epidemiológicos muestran que la edad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de una demencia, lo que resulta especialmente relevante debido al elevado envejecimiento de nues-

tra sociedad (1).

La prevalencia de EA en Europa se ha estimado en un 1,8% en hombres y 4,3% en mujeres, en el grupo de edad de 75-79 años. Estas cifras aumentan con la edad, siendo respectivamente del: 6,3 y 8,4% a los 80-84 años; 8,8 y 14,2% a los 85-89 años; y, 17,6 y 23,6% en mayores de 89 años (1). En nuestro país, un estudio reciente ha estimado una prevalencia de EA en mayores de 75 años ajustada por sexo y edad del 5,6% (IC95% 3,7 a 7,5) que es similar, algo inferior, a la de otros países europeos (4).

En nuestro entorno, según los datos del Servicio de Prestaciones Farmacéuticas del Servicio Andaluz de Salud, el consumo de medicamentos utilizados en el tratamiento de la EA (donepezilo, galantamina, rivastigmina y memantina), ha ido aumentando progresivamente durante los últimos cinco años. El consumo global, en dosis diarias definidas (DDD), casi se ha duplicado desde 2007 hasta la actualidad. El importe total facturado a través de recetas durante los últimos doce meses de estos medicamentos ascendió a más de 42 mi-

liones de euros, siendo la memantina el medicamento de mayor consumo de todo el grupo.

La progresión de la EA se caracteriza por el deterioro cognitivo (memoria, lenguaje, abstracción, praxias, etc.), de la capacidad funcional (dificultad para realizar actividades cotidianas como: vestirse, aseo personal, manejo del dinero), del comportamiento (agitación, travesuras, agresividad) y por la aparición de síntomas no cognitivos como, depresión, delirios y alucinaciones. En el enfermo de Alzheimer van aumentando progresivamente las dificultades para realizar compras, establecer relaciones sociales y reconocer personas y lugares. La comunicación puede llegar a ser problemática, porque el paciente ya no encuentra las palabras y los nombres adecuados. En las fases avanzadas, aparecen problemas físicos como dificultad para comer y tragar, incontinencia y agitación e inquietud. También pueden manifestarse pérdida de confianza y sentimientos de miedo, confusión, apatía, estigma y depresión (2).

La dependencia del paciente va aumentando con la progresión de la enfermedad, de manera que los casos graves se caracterizan por una dependencia total (3). El paciente con EA necesita cuidados de enfermería, médicos y sociales. El deterioro progresivo cognitivo, funcional y de conducta afecta a los cuidadores, amigos y familia. Los síntomas de conducta afectan particularmente a los cuidadores, siendo con frecuencia el principal argumento para solicitar el ingreso del paciente en una residencia (1,2). La EA debe abordarse como una enfermedad familiar y social, y de forma multidisciplinar, para ir adaptando las necesidades cambiantes del paciente y de los cuidadores a las distintas fases evolutivas de la enfermedad (1).

Para identificar las áreas de incertidumbre sobre el tratamiento farmacológico de la EA, consideradas de mayor interés por los profesionales del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) se consultaron diversos profesionales. Como resultado de la consulta se consideraron como cuestiones principales a abordar: la eficacia cognitiva y evidencias que sustentan los medicamentos utilizados en el tratamiento la EA (considerando su inicio, seguimiento y retirada), las herramientas de valoración de la terapia y el tratamiento de los trastornos de conducta asociados a la EA.

Para elaborar esta revisión, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos *Medline* (vía *Pubmed*), *Trip Database* y *Iowa Drug Information Service (IDIS)*, utilizando palabras clave y filtros adecuados para seleccionar: guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas y metanálisis publicados entre 2005-2013, que aborden el tratamiento farmacológico de los pacientes con EA, e incluyan criterios para la instauración, mantenimiento y/o interrupción del tratamiento. Con los mismos objetivos se han consultado las publicaciones de las agencias de eva-

luación de medicamentos y organismos relacionados: *European Medicines Agency (EMA)*; *Food and Drug Administration (FDA)*; *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*; *Haute Autorité de Santé (HAS)*; *Commission Transparence*; *National Health Service Evidence (NHS Evidence)*. Por último, se han consultado los boletines de la *International Society of Drug Bulletin (ISDB)*; y otros como: *Medical Letter on Drugs and Therapeutics*; *National Prescribing Service - Rational Assessment of Drug and Research (NPS-RADAR)* y *Therapeutics Letter of Therapeutics Initiative*.

Tras la fase de selección y lectura de los documentos, se seleccionaron como principales referencias bibliográficas para la elaboración del contenido de este artículo las GPC del Sistema Nacional de Salud (SNS) de 2010 (1), el informe de evaluación del *NICE* de 2011 (2), el informe de evaluación del *Health Technology Assessment (HTA) Bond* 2012 (5), la revisión sistemática (RS) *Cochrane* de 2008 (6) y la RS de Kaduszkiewicz de 2005 (7).

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

El diagnóstico de la demencia es fundamentalmente clínico. La anamnesis incluye: antecedentes familiares, enfermedades previas, factores de riesgo vascular, nivel de escolarización del enfermo, contexto socio-familiar, síntomas de disfunción cognitiva, forma de inicio y evolución, evaluación de la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria, síntomas conductuales y psicológicos, y problemas sociales. La exploración neurológica, en el caso de la EA, suele ser normal excepto en las fases avanzadas o en casos determinados. El diagnóstico etiológico de certeza de demencia degenerativa se basa en el examen neuropatológico, excepto en los casos con mutación patogénica conocida (1).

El progreso de la EA puede valorarse mediante tests de evaluación cognitiva y conductual, escalas funcionales y de calidad de vida y escalas de evaluación global (5).

En los ensayos clínicos las herramientas más utilizadas son el test *Mini Mental State Examination (MMSE)* y la *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale (ADAS-cog)*. El *MMSE* está validado y establecida su fiabilidad, aunque presenta dificultades para identificar cambios temporales y su puntuación puede verse afectada por el nivel educativo del paciente. La escala *ADAS-cog* ha sido criticada por su insensibilidad para identificar el cambio de la capacidad cognitiva en los dos extremos, mínimo y máximo, de gravedad de la EA. También se utilizan escalas de calificación global: unas miden la gravedad en un momento determinado, como la *Clinical Dementia Rating (CDR)*, con la que se puede ir trazando periódicamente el deterioro en el tiempo; y, otras, como la *Clinician's Interview-based Impression of Change - plus*

Caregiver Input (CIBIC-plus), miden cambios amplios de la enfermedad (5).

En la práctica clínica probablemente la herramienta más utilizada para evaluar el deterioro cognitivo es el *Mini Mental State Examination (MMSE)* (2) disponible en versión española (8). Se trata de un cuestionario sobre orientación temporal y espacial, registro mnésico, cálculo seriado y atención, recuerdo, lenguaje oral y escrito, y copia de un dibujo (2). Sin embargo el test *MMSE* presenta problemas de aplicabilidad en nuestro medio (9) y su utilidad diagnóstica en atención primaria sólo se ha mostrado discreta, sin mejorar su rendimiento cuando se corrigen las puntuaciones por edad y nivel educativo (10).

Las puntuaciones del *MMSE* se interpretan: EA leve *MMSE* = 21–26; EA moderada *MMSE* = 10–20; EA moderadamente grave *MMSE* = 10–14; y, EA grave *MMSE* <10. No obstante, se deben tener en cuenta la discapacidad física, sensorial y de aprendizaje, o la dificultad de comunicación del paciente, ya que podría ser necesario ajustar el resultado (2), considerando sobre todo el nivel educativo del paciente, ya que no es aplicable en analfabetos o personas de bajo nivel educativo (9). En aquellos pacientes cuyas circunstancias no permitan considerar fiable la puntuación obtenida, se debería utilizar otro método de evaluación (2).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EA

La EA es un proceso degenerativo cerebral progresivo. Los objetivos del tratamiento son: promover la independencia del paciente, mantener su funcionalidad, y tratar los síntomas cognitivos, no-cognitivos, de conducta y psicológicos (2). En España los medicamentos autorizados con indicación para el tratamiento de la EA son, tres inhibidores de la acetilcolinesterasa (IAC): donepezilo (11), galantamina (12) y rivastigmina (13), y un fármaco modulador de los receptores glutamatérgicos: memantina (14).

La instauración del tratamiento farmacológico debería ser una decisión compartida con el paciente y los cuidadores, considerando unas expectativas realistas e incluyendo en la discusión el beneficio clínico modesto, los efectos adversos y el coste, asociados al tratamiento (3,15). Junto al tratamiento farmacológico, los pacientes con EA habitualmente necesitan tratamiento no farmacológico (estimulación cognitiva) y otras medidas complementarias, como apoyo social, asistencia para las actividades diarias, información y educación, apoyo a cuidadores, cuidados de enfermería, estancias en centros de día o residencias, etc. (2).

Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IAC)

Los IAC actúan por inhibición de la degradación de la acetilcolina, involucrada en el proceso de la memoria, para

mejorar el déficit cognitivo mediado en parte por una hipofunción del sistema colinérgico. Los IAC disponibles actualmente son: donepezilo, galantamina y rivastigmina, autorizados para el tratamiento sintomático de la EA leve a moderada (11-13).

La eficacia de los IAC se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorios (ECA) frente a placebo, generalmente, con alguna de las escalas siguientes: *ADAS-cog* de 70 puntos; *Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living inventory (ADCS-ADL)* de 54 puntos; o, *Severe Impairment Battery (SIB)* de 100 puntos. Algunos autores proponen que la significación clínica, se podría considerar una mejora aparente para el paciente o cuidador, de al menos un 10% de la puntuación total de la escala; es decir: 7 puntos para la escala *ADAS-cog*, 5 puntos para la *ADCS-ADL* y 10 puntos para la *SIB* (3). Sin embargo, esto no está ampliamente aceptado, de manera que otros autores consideran que la significación clínica pudiera estar en la mejoría correspondiente a la puntuación que en general empeora al año en las series históricas; y, para otros, la significación se establece en la mejoría conjunta en todas las escalas (cognitiva, conductual, funcional y global).

La RS de Kaduszkiewicz de 2005 sobre donepezilo, galantamina y rivastigmina en el tratamiento de la EA mostró una eficacia en la mejora cognitiva respecto al placebo que varió entre 1,5 y 3,9 puntos en la escala *ADAS-cog*, por debajo de la diferencia mínima clínicamente importante consensuada por un panel de expertos de la *FDA* (4 puntos en esta escala). Sus conclusiones consideran que, debido a la metodología de los estudios disponibles y a los escasos beneficios clínicos observados en los mismos, resultaba cuestionable la base científica para recomendar la utilización de los IAC en el tratamiento de la EA (7). No obstante, este estudio ha generado críticas y un considerable debate, especialmente por haber cuestionado la utilización de los IAC en este tratamiento (16).

La RS *Cochrane* de Birks de 2008 analizó los resultados de 13 ensayos aleatorios, controlados con placebo, doble ciego. Los resultados muestran que el tratamiento durante períodos de 6 meses y un año con donepezilo, galantamina o rivastigmina, a las dosis recomendadas en pacientes con EA leve, moderada o grave, produjo mejorías en la función cognitiva, con un cambio promedio de -2,7 puntos *ADAS-Cog* (IC95%: -3,0 a -2,3). Los beneficios del tratamiento también se observaron en las actividades de la vida diaria y en el comportamiento. Las conclusiones consideran que los IAC son eficaces para la EA leve a moderada, sin diferencias de eficacia entre ellos. No es posible identificar a los pacientes que responderán al tratamiento antes del mismo. No existen pruebas de que el tratamiento con un IAC no sea coste-efectivo (6).

La GPC del SNS de 2010 sobre atención integral a personas con EA y otras demencias ha establecido las siguientes

tes recomendaciones de utilización de los IAC en pacientes con EA (1) que coinciden con las del informe de evaluación del NICE de 2011 (2):

- **EA leve o moderada:** se recomienda (grado recomendación A) el tratamiento con donepezilo (5-10 mg/día), galantamina (16-24 mg/día) o rivastigmina (6-12 mg/día oral; 4,6-9,5 mg/día transdérmica), para tratar los síntomas cognitivos y funcionales; y, las manifestaciones conductuales (apatía, ansiedad y depresión), a pesar de que el beneficio es modesto. No se dispone de evidencia para recomendar el tratamiento con IAC para mejorar la calidad de vida de los pacientes con EA (grado de recomendación B) (1).

- Puede utilizarse un IAC (donepezilo o galantamina) en la **EA grave**, aunque la evidencia de su beneficio es menor (grado recomendación B) (1).

El informe HTA de Bond 2012, realizó una RS sobre eficacia y seguridad de los IAC (donepezilo, galantamina y rivastigmina) y memantina en pacientes con EA (5) que actualizaba el anterior HTA de Loveman 2006 (17). Los resultados combinados de ambas RS estimaron un beneficio cognitivo para donepezilo vs placebo a las 24 semanas en la escala ADAS-cog: $-2,90$ (IC95% $-3,61$ a $-2,18$) y en la MMSE: $1,21$ (IC95% $0,84$ a $1,57$). Para galantamina vs placebo a las 12-16 semanas y a las 21-26 semanas: ADAS-cog: $-2,39$ (IC95% $-2,80$ a $-1,97$); y, $-2,96$ (IC95% $-3,41$ a $-2,51$) respectivamente. Y para rivastigmina vs placebo a las 24-26 semanas MMSE: $1,02$ (IC95% $0,63$ a $1,41$). Se concluye que la evidencia clínica continúa apoyando el beneficio de los IAC para aliviar los síntomas de la EA, aunque existe un considerable debate sobre la magnitud del efecto. Existe alguna evidencia de que los IAC tienen algún efecto de control de la progresión de la enfermedad, si bien procede de estudios aleatorios que no superan los 6 meses de seguimiento y en su mayoría son de calidad moderada. No obstante, la RS en que se basa el informe presenta limitaciones, entre las que destacan que los ensayos clínicos estudiados: tuvieron una duración máxima de 6 meses, que no permite extrapolar con fiabilidad los resultados a periodos más prolongados; no aportan evidencias de mortalidad, ingreso en instituciones, impacto sobre el tiempo del cuidador y prescripción de antipsicóticos; y, no contienen análisis de subgrupos basados en la gravedad de la enfermedad, lo que no permite considerar la eficacia de los tratamientos en la EA leve, de moderada y grave de forma separada (5).

El informe de evaluación del NICE considera que cuando se prescribe un IAC, debería iniciarse con el medicamento de menor coste tomando en cuenta la dosificación. Sin embargo, puede seleccionarse un IAC alternativo considerando el perfil de efectos adversos, las expectativas sobre la adherencia al tratamiento, los medicamentos utilizados para otras comorbilidades, las posibles interac-

ciones y los perfiles de dosificación (2). Según datos procedentes de estudios abiertos, los pacientes no toleran o no mejoran con un IAC podrían tolerar o beneficiarse de cambiar a otro diferente (15).

Se ha propuesto que a partir de una cierta gravedad de la EA, los IAC dejan de aportar beneficio, aunque no se ha establecido el momento en que ocurre (15). El tratamiento debe mantenerse sólo cuando se considere que tenga un efecto beneficioso para el paciente en el ámbito cognitivo, global, funcional o sobre los síntomas de conducta. Los pacientes que continúen en tratamiento, deben ser evaluados periódicamente con regularidad, por un equipo experto, considerando los aspectos anteriormente enumerados y tomando en cuenta la opinión del cuidador sobre las condiciones del paciente (2).

Respecto a las diferencias entre los IAC, las comparaciones directas publicadas entre ellos son escasas y se han realizado sobre un número bajo de pacientes (1,5,15). El informe HTA de Bond 2012, tras revisar las evidencias comparativas, no establece diferencias significativas entre ellos y los considera de forma global, como una clase (5). En la misma línea, la GPC del SNS 2010 considera que, a pesar de las leves variaciones en el mecanismo de acción de los IAC, la evidencia disponible no permite establecer diferencias significativas en eficacia y perfil de seguridad entre ellos (1). Y la RS *Cochrane* de Birks 2008 considera que, pese a ligeras variaciones en el mecanismo de acción entre los IAC, no existen pruebas de ninguna diferencia entre ellos en lo que se refiere a la eficacia (6).

Los IAC por lo general se toleran bien y sus efectos adversos suelen ser leves, transitorios y dosis-dependientes. No obstante, con frecuencia se asocian a efectos adversos gastrointestinales como náuseas, diarrea, y vómitos (1,15), que pueden llevar a la interrupción del tratamiento en algunos pacientes (15). Con menor frecuencia pueden aparecer: anorexia, pérdida de peso, trastornos del sueño, calambres musculares, incontinencia urinaria, bradicardia y síncope (1).

La RS *Cochrane* de Birks 2008 considera que donepezilo parece asociarse con menos efectos adversos que rivastigmina. Es posible que galantamina y rivastigmina tengan una tolerabilidad similar a donepezilo cuando se utilizan mediante un ajuste de dosis cuidadoso y gradual durante más de 3 meses. El ajuste de la dosis con donepezilo es más directo, pudiendo merecer la pena considerar la dosis inferior (6).

Es necesario tener en cuenta que en los pacientes con EA, los efectos adversos pueden pasar inadvertidos por la menor capacidad del paciente de verbalizarlos y recordarlos, y por la dificultad para colaborar durante el examen clínico. Los cuidadores deben permanecer especialmente atentos respecto a los efectos adversos que a menudo están muy próximos a los síntomas de la EA (18).

Para minimizar los efectos adversos, se recomienda iniciar el tratamiento con un IAC a dosis baja e ir aumentando progresivamente hasta alcanzar la dosis óptima terapéutica tolerada. Puede utilizarse domperidona para tratar los efectos gastrointestinales leves secundarios a IAC (1). En pacientes en los que no se puede utilizar la vía oral se ha propuesto como alternativa la rivastigmina de administración transdérmica ("parches") (5,15).

Los IAC deben utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de epilepsia, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, arritmias (excepto fibrilación auricular), síncope, hipotensión, presencia de bradicardia o QT prolongado, úlcera péptica activa, retención urinaria, insuficiencia renal o hepática (1).

Memantina

Es un fármaco modulador de los receptores glutamatérgicos que actúa como antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato. Los ensayos clínicos realizados muestran mejores resultados de la memantina en pacientes con EA moderada a grave que en los que presentan un grado leve a moderado (1).

Las evidencias disponibles de memantina frente a placebo en el tratamiento de pacientes con EA moderada a grave muestran una mejoría media a los 6 meses de: 2,97 puntos en la escala *SIB*; 0,28 puntos *CIBIC-plus*; 1,27 puntos *ADCS-ADL*; sin diferencias en la *MMSE* (1). Los resultados del informe HTA de Bond 2012 muestran un beneficio cognitivo significativo de memantina frente a placebo a las 12 semanas [*SIB*: 4,15 (IC95% 0,52 a 7,78), $p = 0.025$], no siendo significativo a las 24 semanas. En las conclusiones se considera que el respaldo de evidencia de memantina en el tratamiento de la EA es inferior que el de los IAC (5). La GPC del SNS de 2010 recomienda (grado A) el tratamiento con memantina (20 mg/día) para tratar los síntomas cognitivos y funcionales de los pacientes con EA moderada a grave (1). El tratamiento se inicia con 5 mg/día, aumentando 5 mg/día cada semana, hasta alcanzar la dosis de 20 mg/día (1,2). El informe de evaluación del NICE de 2011 recomienda la memantina como opción de tratamiento en pacientes con EA grave y en pacientes con EA moderada en los que no se puede utilizar un IAC (2).

Los principales efectos adversos asociados al tratamiento con memantina son: náuseas (2,8%), vómitos (3%), mareo (6,9%), confusión (7,9%), fatiga (2,3%), cefalea y alucinaciones. El porcentaje de efectos adversos de memantina en los ECA ha sido similar al placebo. Para prevenir la aparición o minimizar los efectos adversos se aconseja utilizar dosis ascendentes progresivas de IAC y memantina (1).

No existen contraindicaciones absolutas para utilizar memantina, pero se debe utilizar con precaución en casos de epilepsia, insuficiencia renal o retención urinaria (1).

Uso combinado IAC + memantina

La GPC del SNS 2010 recomienda (grado B) la adición de memantina en pacientes con EA moderada a grave tratados con donepezilo a dosis estables. Por el contrario no se recomienda (grado B) la adición de memantina a donepezilo para el tratamiento de pacientes con EA de leve a moderada (1). La recomendación concuerda con las de dos GPC, una RS y un consenso de expertos; se basa principalmente en los resultados de un ensayo clínico (19) realizado en pacientes con EA moderada a grave en el que la combinación de donepezilo + memantina produjo una mejoría significativa de la función cognitiva (0,9 vs -2,5 *SIB*), menor deterioro de las actividades de la vida diaria (-2,0 vs -3,4 *ADCS-ADL*) y mejoró el estado clínico global (4,41 vs 4,66 *CIBIC-plus*), respecto a los pacientes tratados con donepezilo solo. No obstante, la guía cita que los resultados fueron estadísticamente significativos, pero con escasa o nula relevancia clínica (1).

El informe de evaluación del NICE 2011 (2) y el informe HTA de Bond 2012 (5) han actualizado la evidencia sobre este uso, incluyendo además del ensayo clínico anterior (19) otro más reciente (20), considerando que la combinación de IAC + memantina no dispone de suficiente respaldo de evidencia para su recomendación (2,5).

Una RS y metanálisis sobre la combinación de IAC y memantina en pacientes con EA y otras demencias concluye que aunque existen resultados estadísticamente significativos favorables a la terapia combinada en pacientes con EA moderada a grave, no está claro si son clínicamente significativos, por lo que serían necesarios más estudios para establecer recomendaciones claras (20). Otra RS y metanálisis que incluyó los dos ensayos clínicos mencionados anteriormente (19 y 20), concluye que en pacientes con EA moderada a grave se observó un beneficio cognitivo significativo pequeño. Sin embargo, la relevancia clínica no es tan clara (22).

En resumen, existen algunos resultados positivos que han motivado la recomendación de uso combinado de IAC + memantina en pacientes con EA moderada a grave, aunque en la actualidad no está establecida la significación clínica.

ALGORITMO (Figura 1)

La Asociación Americana de Médicos de Familia (AFP) publicó en 2011 (3) un algoritmo de tratamiento de la EA donde se pone de manifiesto la importancia de realizar un seguimiento y evaluación continuada durante el tratamiento farmacológico en los pacientes con EA. La evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento resulta fundamental para tomar las decisiones que correspondan en cada paciente, cuanto a iniciar, mantener, cambiar o interrumpir la terapia farmacológica.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS DE CONDUCTA

Los síntomas de psicosis y agitación son comunes en pacientes con EA. Estos síntomas provocan angustia en el paciente, aumentan la carga sobre el cuidador, aceleran el deterioro cognitivo e incrementan la probabilidad de ingreso del paciente en una institución. Los medicamentos antipsicóticos han mostrado superioridad frente al placebo para tratar los síntomas psicóticos y la agitación-agresividad en pacientes con demencia, aunque con una eficacia baja-moderada. Sin embargo, los antipsicóticos se asocian a efectos adversos como: sedación, signos extrapiramidales, discinesia tardía, aumento de peso, síndrome metabólico (23) y aumento de mortalidad (15,23) e ictus (15).

Los antipsicóticos deberían usarse sólo para tratar los síntomas moderados o graves que causan una angustia

significativa y que no han respondido a otros tratamientos (medidas no farmacológicas o tratamiento con un IAC) o cuando otro tratamiento resulte inadecuado. Deben utilizarse a dosis baja, bajo estrecha vigilancia, durante el mínimo periodo de tiempo posible, sólo en pacientes con síntomas moderados a graves; y, tras una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo discutida con el cuidador y, cuando sea posible, con el paciente (15).

Tanto los antipsicóticos convencionales como los atípicos reducen los síntomas de conducta (15). No existen datos para establecer diferencias de riesgo de ictus o mortalidad en ancianos con demencia entre los antipsicóticos convencionales y atípicos (24), aunque los convencionales se asocian a más efectos adversos (15).

La risperidona ha mostrado su efecto beneficioso en el tratamiento de la agitación, agresividad y psicosis de los

MEDICAMENTOS NO RECOMENDADOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

MEDICAMENTOS	COMENTARIOS
AINE (Ibuprofeno; indometacina a dosis baja)	No han mostrado beneficio significativo
Benzodiacepinas	No adecuadas para síntomas de conducta y por sus efectos adversos
Citicolina	Respaldo de evidencia insuficiente.
Dihidroergotoxina	Respaldo de evidencia insuficiente.
Estatinas	No han mostrado beneficio significativo
Hormonas (ACTH, estrógenos, dehidroepiandrosterona, prednisona)	Los estrógenos no aumentan el efecto de los IAC. Respaldo de evidencia insuficiente.
Selegilina	Eficacia transitoria en algunos ensayos clínicos sobre síntomas cognitivos, que carece de respaldo de evidencia de calidad.
Testosterona	No ha mostrado beneficio clínico significativo frente a aumento de riesgo cardiovascular
Cerebrolisinas Ibenedona Nicergolina Nimodipino Pentoxifilina Piracetam Propentofilina Vinpocetina	Respaldo de evidencia insuficiente.
SUPLEMENTOS Y PLANTAS	
Cobre	No ha mostrado beneficio cognitivo significativo.
<i>Ginkgo biloba</i>	Eficacia similar a placebo y riesgo de hemorragias. Posibilidad de interacción con consecuencias sobre la coagulación en pacientes tratados con acetilsalicílico ácido, AINE o anticoagulantes.
Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	Respaldo de evidencia insuficiente.
Vitamina B (B1, B6, B12 y fólico ácido)	Respaldo de evidencia insuficiente.
Vitamina E	No ha mostrado beneficio clínico significativo y puede ser peligrosa a dosis elevadas.
Lecitina y acetil-L-carnitina Alfa-lipóico Omega-3 ácidos grasos Yokukansan (TJ-54)	Respaldo de evidencia insuficiente.

Tabla 1 (Información de 1,3,15,18)

pacientes con EA (25,26). La risperidona está autorizada en nuestro país para el tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresividad persistente en pacientes con EA moderada a grave que no responde a tratamientos no farmacológicos y cuando hay riesgo de lesiones a sí mismo o a otros (27). Dentro del ámbito del Servicio Andaluz de Salud (SAS), se puede utilizar la quetiapina, mediante visado de inspección, en caso de agresividad persistente con riesgo para el paciente y su entorno cuando no hay respuesta a las terapias de elección (28).

Cuando los síntomas de conducta y psicológicos remiten, se puede retirar el antipsicótico (15). Salvo excepciones, en la mayoría de los estudios de interrupción de la medicación antipsicótica no se observó la reaparición de los síntomas de psicosis y agitación. Si bien, los estudios presentan limitaciones importantes, que limitan su validez (23,29).

SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO: CONTINUACIÓN O RETIRADA

En los pacientes con EA se recomienda evaluar periódicamente los aspectos cognitivos, funcionales, motores y de conducta, así como el grado de sobrecarga del cuidador en el seguimiento de pacientes con demencia (3).

Se debería considerar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que continúa el deterioro a pesar de la terapia máxima (3).

No existen datos para recomendar la continuación ni la interrupción del tratamiento de la EA fuera del período de tiempo de los estudios clínicos disponibles, la mayoría de ellos de 6 a 12 meses de duración. No existe evidencia sobre la duración recomendable del tratamiento farmacológico específico en la EA (1).

En el Reino Unido, a partir de la primera evaluación de los IAC realizada por el NICE, se recomienda continuar el tratamiento sólo cuando mejoran los valores de la escala MMSE, quedan estabilizados en el transcurso de los primeros meses de tratamiento y existe una mejora de comportamiento y funcional objetiva. En Francia, la Comisión de Transparencia en 2011 ha recomendado reevaluar la continuación del tratamiento con IAC o memantina en los pacientes con EA cada 6 meses (18).

Algunos pacientes han mostrado un mayor declive cuando se les retiró el tratamiento farmacológico (1).

De forma más general, en los pacientes con demencia se recomienda valorar la posible interrupción del tratamiento cuando la demencia ha alcanzado un estadio muy avanzado: FAST superior a 7c; índice Barthel igual a 0; progresión muy rápida desde el inicio; infecciones graves y repetidas, sin beneficio relevante con el tratamiento; disfagia problemática, con desnutrición y/o deshidratación; y, úlceras por presión refractarias (1).

CONCLUSIONES

– La evaluación periódica y continuada del paciente con EA es fundamental para tomar la decisión de instaurar, continuar o interrumpir el tratamiento farmacológico. La evaluación debe ser individualizada considerando la situación clínica del paciente, dentro del contexto del cuidador y la familia.

– En pacientes con EA leve a moderada los IAC (donepezilo, galantamina y rivastigmina) son modestamente eficaces, aunque limitados por sus efectos adversos.

– En el tratamiento de la agresividad persistente de los pacientes con EA está autorizada la risperidona; y en el ámbito del SAS, la quetiapina, para ciertos casos sin respuesta al tratamiento.

– En los pacientes con EA no se deberían utilizar medicamentos, suplementos y plantas medicinales sin respaldo de evidencia suficiente.

– Cuando continúa el deterioro del paciente a pesar de la terapia máxima, cuando la demencia ha alcanzado un grado muy avanzado y cuando concurren otras circunstancias clínicas problemáticas, debería considerarse la interrupción del tratamiento farmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya*; 2010. *Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07* [consultado 20 de enero de 2014]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/>
- 2- Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of NICE technology appraisal guidance 111). *NICE technology appraisal guidance 217*. Mar 2011. *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [Internet]*. London: NICE [consultado 20 de enero de 2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>
- 3- Winslow BT et al. *Treatment of Alzheimer Disease*. *Am Fam Physician*. 2011;83(12):1403-12. [consultado 20 de enero de 2014]. Disponible en: <http://www.aafp.org/>
- 4- Virués-Ortega J et al. *Prevalence and European comparison of dementia in a 75-year-old composite population in Spain*. *Acta Neurol Scand* 2011; 123:316-24. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01398.x
- 5- Bond M et al. *The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model*. *Health Technol Assess*. 2012;16(21).
- 6- Birks J. *Inhibidores de la colinesterasa para la enfermedad de Alzheimer (Revisión Cochrane traducida)*. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3 Chichester UK: JohnWiley&Sons Ltd.).

- mic model. *Health Technol Assess.* 2012;16(21).
- 6- Birks J. Inhibidores de la colinesterasa para la enfermedad de Alzheimer (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
- 7- Kadamkiewicz H et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ.* 2005;331:321-7. DOI: 10.1136/bmj.331.7512.321
- 8- Mini Mental State Examination (MMSE). Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979). [Internet]. [consultado 20 de enero de 2014]. Disponible en: <http://www.neuropsicol.org/>
- 9- Carnero C ¿Es hora de jubilar al Mini-Mental? *Neurología.* 2013. DOI: 10.1016/j.nrl.2013.07.003
- 10- Carnero C et al. Efectividad del Mini-Mental en la detección del deterioro cognitivo en Atención Primaria. *Aten Primaria.* 2013;45(8):426-33. DOI: 10.1016/j.aprim.2013.04.009
- 11- Ficha técnica de Aricept (donepezilo). Laboratorio Pfizer jun 2013. [consultado 20 de enero de 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/>
- 12- Ficha técnica de Reminyl (galantamina). Laboratorio Janssen ago 2013. [consultado 20 de enero de 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/>
- 13- Ficha técnica de Exelon (rivastigmina). Laboratorio Novartis (mayo de 2008). [consultado 20 de enero de 2014]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>
- 14- Ficha técnica de Ebixa (memantina). Laboratorio Lundbeck. [consultado 20 de enero de 2014]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>
- 15- Hort J et al. EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2010;17(10):1236-48. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x.
- 16- Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005;331:321-7. DOI: 10.1136/bmj.331.7512.321 . [consultado 20 de enero de 2014]. Disponible en: <http://www.bmj.com/>
- 17- Loveman E et al. The clinical and costeffectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technol Assess* 2006;10(1).
- 18- Maladie d'Alzheimer: traitement médicamenteux. Idées Forces; Prescrire. 2012 [Internet]. Paris: Prescrire. [consultado 20 de enero de 2014]. Disponible en: <http://www.prescrire.org/>
- 19- Tariot PN et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(3):317-24. DOI: 10.1001/jama.291.3.317
- 20- Porsteinsson AP et al. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:83-89. DOI: 10.2174/156720508783884576
- 21- Muayqil T et al. Systematic review and meta-analysis of combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine in Alzheimer's disease and other dementias. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2012;2(1):546-72. DOI: 10.1159/000343479.
- 22- Farrimond LE et al. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ Open.* 2012;2(3). DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000917.
- 23- Devanand DP et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1497-507. DOI: 10.1056/NEJMoa1114058
- 24- Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. *Nota Informativa N° 19/2008; nov 2008.* Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: La Agencia [consultado 19 de febrero de 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
- 25- De Deyn PP et al. Management of agitation, aggression, and psychosis associated with dementia: a pooled analysis including three randomized, placebo-controlled double blind trials in nursing home residents treated with risperidone. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005;107:497-508. DOI: 10.1016/j.clineuro.2005.03.013
- 26- Katz I et al. The efficacy and safety of risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer's disease and mixed dementia: a meta-analysis of 4 placebo controlled clinical trials. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22:475-84. DOI: 10.1002/gps.1792
- 27- Ficha técnica de risperidona. Mayo 2010. [consultado 20 de enero de 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/>
- 28- Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud. Autorización de visado de recetas de quetiapina para su utilización, con carácter excepcional, en una indicación no autorizada en ficha técnica. Resolución SC 0192/2011 de 14 de julio de 2011.
- 29- Devanand DP et al. The antipsychotic discontinuation in Alzheimer disease trial: clinical rationale and study design. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012;20:362-73. DOI: 10.1097/JGP.0b013e3182110563

En la revisión de este artículo han participado D. José Manuel Bellostas Ymbert, Médico de Familia, Distrito Sanitario Málaga; D. Cristóbal Carnero Pardo, Unidad de Neurología Cognitivo-Conductual, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; D^a M^a Ángeles García Lirola, Farmacéutica de Atención Primaria, Distrito Sanitario Granada.

**Centro Andaluz
de Información de Medicamentos.
CADIME**

**Programa de la Consejería de Igualdad,
Salud y Políticas Sociales dirigido por
la Escuela Andaluza de Salud Pública**