

# Seguimiento y retirada de fármacos antidemencia

Junio 2016



OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritza Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2016

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la red *Bibliotekak* del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac>

### **Autores:**

**Manuel Fernández Martínez.** Médico neurólogo. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Cruces.

**M<sup>a</sup> José Gardeazabal Romillo.** Farmacia. Delegación Territorial de Bizkaia.

**Endika Gerediaga Goikolea.** Médico de Familia. C.S. Bermeo. OSI Barrualde-Galdakao

**José María Losada Domingo.** Médico neurólogo. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Cruces.

**Juan Medrano Albéniz.** Médico psiquiatra. Red de Salud Mental de Bizkaia.

**Estibaliz Pérez Díez.** Servicio de farmacia. OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces

**Rita Sainz de Rozas.** Servicio de farmacia. OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces.

### **Objetivo del consenso**

Aportar información de utilidad para la toma de decisiones en el seguimiento clínico del paciente y en el mantenimiento o interrupción del tratamiento con fármacos antidemencia.

Implementar un protocolo de actuación que posibilite un adecuado uso de este tipo de fármacos, en el que se han de implicar Atención Primaria, Neurología y Salud Mental.

**Edición:** 1.<sup>a</sup>, junio 2016  
**©** Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco  
Departamento de Salud  
**Edita:** Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco  
Donostia-San Sebastián, I  
01010 Vitoria-Gasteiz  
**Diseño:** EkipoPO

# Índice

Introducción .....	4
Escalas de valoración .....	4
<b>Tratamiento</b> .....	5
Tratamiento farmacológico.....	5
Otros tratamientos.....	6
Evaluación del tratamiento farmacológico.....	6
Cuando retirar el tratamiento farmacológico.....	6
Como retirar el tratamiento farmacológico .....	7
<b>Bibliografía</b> .....	8
<b>Anexo 1: escalas</b> .....	10
<b>Anexo 2: tabla de fármacos</b> .....	11
<b>Anexo 3: fármacos con efectos anticolinérgicos</b> .....	12

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo más frecuente de demencia (aproximadamente 50-60% de los casos). Hay otros tipos de demencia, siendo las más prevalentes la demencia vascular y la demencia por cuerpos de Lewy. La prevalencia de las demencias aumenta de forma exponencial entre los 65 y 85 años y se multiplica por 2 cada 5 años. Afecta al 5-7% de la población de más de 65 años (cerca de 650.000 personas en nuestro país) y a más del 25% de los mayores de 85 años.

Se estima que cada médico de familia puede tener en su cupo 17-23 pacientes con demencia, con 3-4 casos nuevos/año.

Se caracteriza por tres grupos de síntomas: deterioro cognitivo (pérdida de memoria, problemas de lenguaje, pérdida de destreza intelectual), síntomas no cognitivos (cambios de personalidad, apatía, depresión, agitación, alucinaciones, delirio) y dificultad para la realización de las actividades de la vida diaria (AVD) básicas e instrumentales.

## Escalas de valoración

Las herramientas de valoración cognitiva permiten analizar las capacidades cognitivas del paciente, uno de los test más estudiados y utilizados es el Mini-Mental State Examination (MMSE). Tiene utilidad para evaluar la gravedad y la progresión de la enfermedad, así como para tomar decisiones sobre la necesidad de continuar o no el tratamiento con fármacos o con otras intervenciones. La puntuación máxima es 30.

Se aconseja acompañar los test realizados al paciente con otros realizados a algún familiar fiable, como el test del informador (TIN breve) que explora mejor la pérdida de funcionalidad y capacidad ejecutiva. (Anexo 1)

Puntuación en el MMSE para valorar la gravedad del deterioro cognitivo:

	Puntos MMSE *
Deterioro cognitivo leve	21 a 26 puntos
Deterioro cognitivo moderado	10 a 20 puntos
Deterioro cognitivo moderadamente grave	10 a 14 puntos
Deterioro cognitivo grave	menor de 10 puntos

\*Valorar diferencias culturales e incapacidades.

Se recomienda que los pacientes sean reevaluados cada seis meses con el MMSE y se realice una evaluación de los aspectos globales, funcionales y de comportamiento.

Para realizar la valoración del estado funcional: para las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), las primeras que se alteran, se utilizan las escalas de Lawton y Brody. Para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), el índice de Barthel o de Katz. Suelen estar preservadas en las fases iniciales de la demencia.

## Tratamiento

El **deterioro cognitivo leve** (DCL) se caracteriza por la presencia de déficit cognitivo (memoria u otra área cognitiva), objetivada en la evaluación clínica con test neuropsicológicos, con nula o mínima interferencia en las actividades de la vida diaria y que no cumple con criterios de demencia. En estos casos no está indicada la administración de fármacos para la demencia, sin embargo, sí se recomienda un seguimiento clínico de los pacientes (con valoraciones neuropsicológicas y funcionales, por ser una población de riesgo para el desarrollo de demencia).

Los **objetivos del tratamiento de la demencia** son la mejora de la calidad de vida del paciente y del cuidador; el retraso del deterioro cognitivo, la prevención de los trastornos de conducta, y la prevención y el tratamiento de las complicaciones (caídas, fracturas, úlceras de decúbito, infecciones, reacciones adversas a los medicamentos...)

No se conoce ningún tratamiento capaz de curar o prevenir las demencias neurodegenerativas, solo se dispone de tratamientos sintomáticos.

### Tratamiento farmacológico

Es muy importante consensuar la necesidad de tratamiento con el paciente y los familiares, informando de las expectativas reales acerca de la eficacia del tratamiento farmacológico, los posibles efectos adversos y la necesidad de retirada cuando dejen de ser efectivos o cuando el estado clínico del paciente lo determine.

El coste del tratamiento, sea con los inhibidores de la acetilcolinesterasa o con la memantina, es muy alto. Debido a que el efecto beneficioso es modesto, su balance coste-beneficio resulta incierto. Esto hace que se deban seleccionar cuidadosamente los pacientes a los que se ha de administrar.

## Fármacos

### Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE)

El donepezilo, la rivastigmina, y la galantamina son inhibidores de la acetilcolinesterasa. Se han aprobado para el tratamiento sintomático de la EA leve a moderadamente grave.

Producen mejoras modestas en el estado global, la función cognitiva y las actividades diarias en pacientes con EA de leve a moderadamente grave.

La evidencia a largo plazo en resultados como calidad de vida o retraso en la institucionalización son limitadas y poco concluyentes. Los ensayos clínicos tienen una duración máxima de 12 meses, de ahí la obligatoriedad de la evaluación periódica.

Aunque con una incidencia diferente, todos ellos comparten efectos adversos que es necesario tener en cuenta al instaurar el tratamiento. En general estos efectos adversos son bien tolerados e incluyen náuseas, vómitos, mareos, cuadros confusionales y arritmias cardíacas. (Anexo 2).

Es importante tener en cuenta, tanto para la prescripción como para la posible retirada, que los medicamentos con efecto anticolinérgico, algunos muy utilizados en atención primaria, pueden interactuar con los IACE y empeorar de manera significativa el deterioro cognitivo. (Anexo 3).

Sólo se recomienda mantener el tratamiento si el MMSE permanece por encima de 10 puntos y las condiciones globales, funcionales y de comportamiento del paciente permanecen a un nivel que se considere que merece la pena continuar con el mismo.

### **Memantina**

Tiene la indicación aprobada para la EA moderada a grave. Hay autores que recomiendan su uso como alternativa en pacientes que no toleran los IACE, o en terapia combinada, aunque la relevancia clínica no está claramente establecida.

### **Otros tratamientos**

No está justificada la prescripción de estatinas, terapia hormonal sustitutiva, vitaminas del grupo B o E, así como AINEs como preventivos. Tampoco hay evidencia que justifique el uso de fármacos como piracetam, selegilina, nicotina, lecitina, o ginkgo biloba para el tratamiento de las demencias.

### **Evaluación del tratamiento farmacológico**

La evaluación del tratamiento farmacológico se debe realizar cada seis meses en fases iniciales, y tras estabilización de forma anual.

### **Cuando retirar el tratamiento farmacológico**

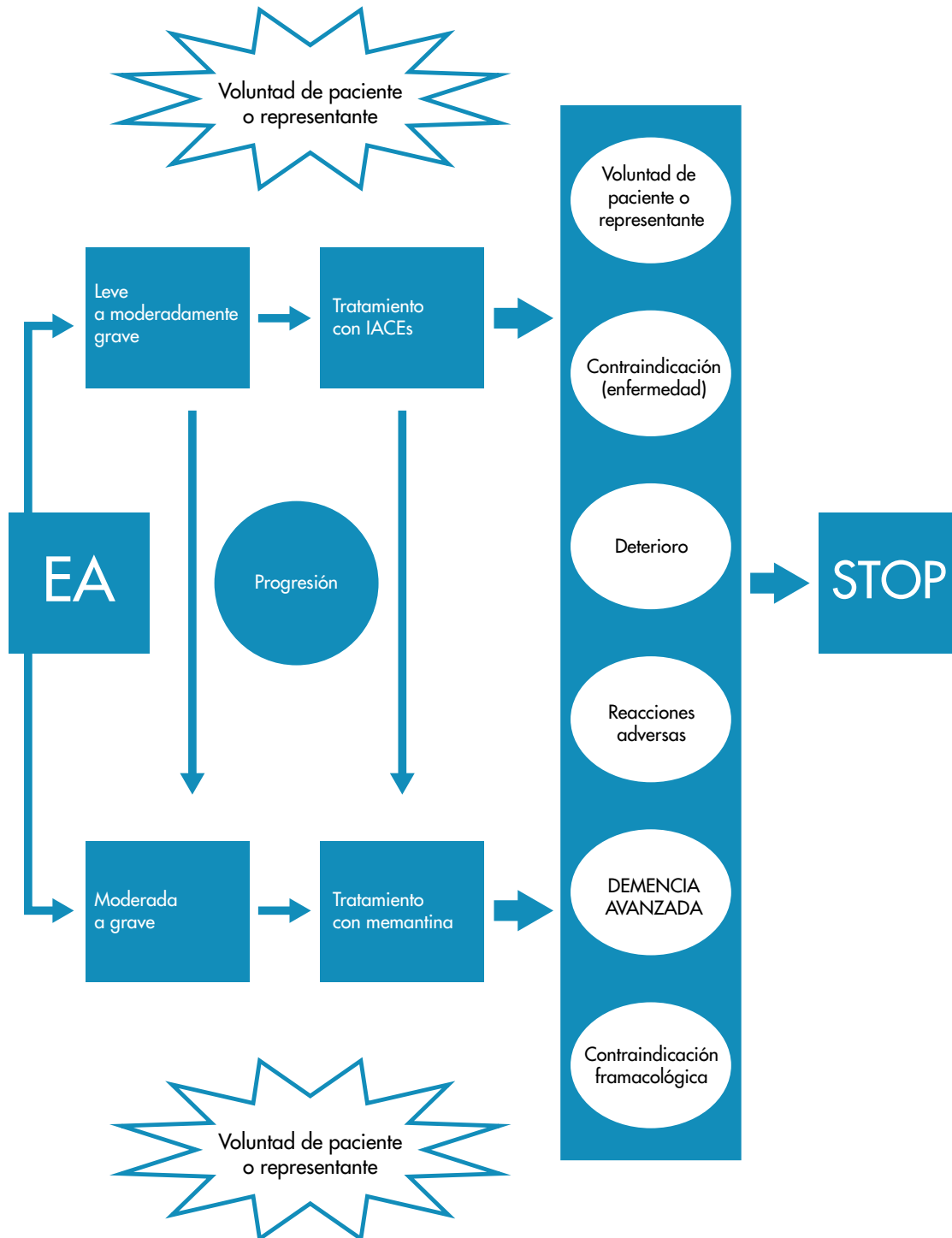
La suspensión del tratamiento se debe realizar cuando se produzca cualquiera de las siguientes situaciones:

- deterioro clínico y /o funcional de la suficiente entidad que a juicio del clínico, no justifique su continuidad, a pesar del tratamiento.
- reacciones adversas que justifiquen su retirada.
- aparición de otra patología que contraindique la medicación.
- necesidad de introducir un fármaco contraindicado.
- demencia avanzada.
- decisión del paciente y/o cuidador informados.
- cualquier otro criterio que lo justifique.

## Como retirar el tratamiento farmacológico

Cuando se decida retirar el tratamiento, incluso en la fase avanzada, la supresión deberá ser cuidadosa e individualizada.

Se ha descrito síndrome de discontinuación con donepezilo en los 6-8 primeros días de la retirada pudiendo aparecer: agitación severa, dificultad para concentración y conciliación del sueño y cambios de humor rápidos o llanto fácil, entre otros, por lo que es aconsejable la reducción paulatina de las dosis.



## Bibliografía

Enfermedad de Alzheimer. Boletín INFAC. 2010;18(6).

Gil-Néciga E, Gobartt AL. Patrón de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con inhibidores colinesterásicos (estudio TRAIN). Rev Neurol. 2008; 46: 461-4.

Alzheimer's disease - donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine. NICE guidance. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/TA111>

Guideline for Alzheimer's disease management. California Workgroup on guidelines for Alzheimer's disease management. Final report 2008.

Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. Eur J Neurol. 2015;22(6):889-98.

Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; Núm. 3. <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab005593.html>

McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD003154.

Roser Llop Rius. Tratamiento de la enfermedad de alzheimer. Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. 2010;22(3).

Fereshtehnejad SM, Johnell K, Eriksdotter M. Anti-dementia drugs and co-medication among patients with Alzheimer's disease : investigating real-world drug use in clinical practice using the Swedish Dementia Quality Registry (SveDem). Drugs Aging. 2014;31(3):215-24.

Herrmann N, Black SE, Li A, Lanctôt KL. Discontinuing cholinesterase inhibitors: results of a survey of Canadian dementia experts. Int Psychogeriatr. 2011;23(4):539-45.

Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of NICE technology appraisal guidance 111). NICE technology appraisal guidance. 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/>

Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. BMJ. 2005;331:321-7.. Disponible en: <http://www.bmj.com/>

Gabriel Coll-de-Tuero, Secundino López-Pousa y Joan Vilalta-Franch. ¿Cuándo suspender el tratamiento farmacológico específico en el Alzheimer? Aten Primaria. 2011;43(11):565-567.

López-Pousa S, Garre-Olmo J, Turon-Estrada A, Hernández F, Expósito I, Lozano-Gallego M, et al. Análisis de los costes de la enfermedad de Alzheimer en función del deterioro cognitivo y funcional. Med Clin (Barc). 2004;122:767-72.



Villanueva G, et al. Consumo de medicamentos para el tratamiento de la demencia en la Comunidad Autónoma Vasca durante el periodo 2006-2011. Neurología. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neu.2014.09.006>

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.

National Institute for Health and Care Excellence. En: Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (Review of NICE Technology Appraisal Guidance 111). London: National Institute for Health and Care Excellence; 2011. [http://www.ics.gencat.cat/butlleti\\_medicaments/pub lic/view.php?ID=7](http://www.ics.gencat.cat/butlleti_medicaments/pub lic/view.php?ID=7)

## Anexo I: escalas

### Mini Mental State Examination (MMSE)<sup>1</sup>

<b>Nombre:</b>		Varón [ ] Mujer [ ]	
<b>Fecha:</b>	<b>F. nacimiento:</b>	<b>Edad:</b>	
<b>Estudios / Profesión:</b>	<b>Núm. historia:</b>		
<b>Observaciones:</b>			
¿En qué año estamos?	0-1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (máx. 5)	
¿En qué estación?	0-1		
¿En qué día (fecha)?	0-1		
¿En qué mes?	0-1		
¿En qué día de la semana?	0-1		
¿En qué hospital (o lugar) estamos?	0-1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (máx. 5)	
¿En qué piso (o planta, sala, servicio)?	0-1		
¿En qué pueblo (ciudad)?	0-1		
¿En qué provincia estamos?	0-1		
¿En qué país (o nación, autonomía)?	0-1		
Nombre tres palabras peseta-caballo-manzana (o balón-bandera-árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces.		Núm. de repeticiones necesarias FIJACIÓN RECUERDO inmediato (máx. 3)	
Peseta 0-1      Caballo 0-1      Manzana 0-1 (Balón 0-1      Bandera 0-1      Árbol 0-1)			
Si tiene 30 euros y me va dando de tres en tres, ¿Cuántos le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra <i>mundo</i> al revés.		ATENCIÓN CÁLCULO (máx. 5)	
30 0-1    27 0-1    24 0-1    21 0-1    18 0-1 (O 0-1    D 0-1    N 0-1    U 0-1    M 0-1)			
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente:		RECUERDO DIFERIDO (máx. 3)	
Peseta 0-1      Caballo 0-1      Manzana 0-1 (Balón 0-1      Bandera 0-1      Árbol 0-1)			
DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera, lápiz 0-1, reloj 0-1. REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "en un trigal había 5 perros") 0-1. ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coge con la mano derecha 0-1 dobla por la mitad 0-1 pone en suelo 0-1. LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1. ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1. COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección 0-1.		LENGUAJE (máx. 9)	
Puntuaciones de referencia: 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12: demencia			PUNTUACIÓN TOTAL (máx. 30 puntos)

<sup>1</sup> Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979). <http://www.ics.gencat.cat/3clics/guies/30/img/minimentaldef.MMSE.pdf>.  
Test del informador: [http://salpub.uv.es/SALPUB/practicum12/docs/visidom/Escalas+Instrum\\_valoracion\\_atencion\\_domiliaria/06I\\_TEST\\_INFORMADOR\\_TIN\\_CORTO.pdf](http://salpub.uv.es/SALPUB/practicum12/docs/visidom/Escalas+Instrum_valoracion_atencion_domiliaria/06I_TEST_INFORMADOR_TIN_CORTO.pdf)

## Anexo 2: tabla de fármacos

	Donepezilo	Galantamina	Rivastigmina	Memantina
<b>Marca comercial</b>	Aricept® (comprimidos y comprimidos bucodispersables) Donebrain® (bucodispersable EFG) Lixben® (comprimidos EFG) Yasnal® (comprimidos EFG y bucodispersables) EFGs (comprimidos y bucodispersables)	Reminyl® (cápsulas y solución) Galnora® (cápsulas y comprimidos EFG) EFGs (cápsulas y comprimidos)	Exelon® Prometax® (cápsulas, solución y parches) EFGs (cápsulas, solución y parches)	Axura® Ebixa® (gotas y comprimidos) Mantinox EFG (comprimidos y bucodispersables) Marixino® (comprimidos) Nemdatine® (comprimidos) Protalon® (Comprimidos) EFGs (comprimidos, solución, bucodispersables)
<b>Dosis inicial</b> (oral mantener al menos 1 mes)	5 mg/24 h	4 mg/12 h (liberación normal) 8 mg/24 h (liberación retardada)	1,5 mg/12 h Parche: 4,6 mg/24 h	5 mg/24 h
<b>Dosis de mantenimiento</b>	5-10 mg/24 h	8-12 mg/12h (liberación normal) 16-24 mg/día (liberación retardada)	12 mg/día Parche: 9,5 mg/24 h	20 mg/24h ó 10 mg/12h
<b>Efectos adversos</b>	<b>Frecuentes:</b> Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, pérdida peso, calambres musculares, mareo, fatiga, dolor de cabeza, insomnio (más frecuente con donepezilo, menos con rivastigmina), incontinencia urinaria (con rivastigmina más frecuente con parches que con formas orales), agitación (al inicio). La incidencia aumenta con la dosis. <b>Poco frecuentes:</b> Convulsiones, efectos colinérgicos (bradicardia, síncope, caídas, pesadillas), bloqueo cardiaco, bradiarritmias, broncoespasmo, ↑ riesgo sangrado G.I., pérdida de peso.			<b>Frecuentes:</b> Agitación, alucinaciones, vértigo, dolor de cabeza, confusión, fatiga, estreñimiento, somnolencia. <b>Poco frecuentes:</b> Ansiedad, vómitos.
<b>Precauciones</b>	Pacientes con trastornos de conducción cardiaca como bradicardia o con historia de caídas o síncope. Asma, EPOC, úlcera gastroduodenal.			Epilepsia, IAM reciente, IC NYHA 3-4
<b>Interacciones</b>	<b>B-Bloqueantes:</b> Bradicardia <b>Fármacos con efectos anticolinérgicos:</b> Deterioro en la cognición. Priorizar tratamiento en pacientes con fármacos para incontinencia urinaria (los IACE pueden provocar y/o empeorar la incontinencia). <b>Antipsicóticos:</b> Potenciales síntomas parkinsonianos. <b>Ketoconazol, itraconazol, ISRS, fenitoína, rifampicina, fenobarbital, dexametasona, carbamazepina, alcohol.</b>			Posible aumento de toxicidad con: L-dopa, agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos, baclofeno.
		<b>Ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, ISRS, amitriptilina.</b>	No tiene metabolismo hepático por lo que tiene menos probabilidades de interacciones.	
<b>Contraindicaciones</b>		IR o IH grave	IR o IH grave	
<b>Observaciones</b>	Administrar por la noche, inmediatamente antes de acostarse. Las dosis no se modifican en IR e IH. Si insomnio o pesadillas, pasar a toma matinal.	Administrar con alimentos. En IR e IH dosis máxima de 16 mg/día. Precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.	Administrar con alimentos. Ajustar dosis en IR e IH. Más náuseas y vómitos que resto de anticolinesterásicos y quizá menos calambres musculares. Se han descrito errores de medicación por olvido en la retirada del parche.	No se recomienda en IH grave. En IR moderada o grave ajustar dosis.

## Anexo 3: fármacos con efectos anticolinérgicos

Grupo farmacológico	
<b>Antihistamínicos</b>	Hidroxicina (Atarax®), Dexclorfeniramina (Polaramine®), Mepiramina
<b>Antidepresivos</b>	Amitriptilina (Tryptizol®, Deprelío®), Clomipramina (Anafranil®), Doxepina (Sinequan®), Imipramina (Tofranil®), Nortriptilina (Norfenazin®, Paxtibi®), Paroxetina (Seroxat®, entre otros, EFG), Trimipramina (Surmontil®), Bupropion (Elontril® y Zyntabac®), Fluvoxamina (Dumirox® y EFG), Trazodona (Deprax® y EFG), Mirtazapina (Rexer® y EFG)
<b>Antiespasmódicos urinarios</b>	Oxibutinina (Ditropan®), Flavoxato (Uronid®), Tolterodina (Urotrol Neo®), Trospio (Spasmo-Urgenin®, Uraplex®), Fesoterodina (Toviaz®), Solifenacina (Vesicare®)
<b>Antiespasmódicos gastrointestinales</b>	Atropina, Diciclomina (Colchimax®), Escopolamina (Buscapina®)
<b>Antivertiginosos y antimigrañosos</b>	Buclicina (Migravele®), Cinarizina (Stugeron® y Clindil®), Flunarizina (Flurpax®, Sibelium®)
<b>Neurolépticos</b>	Clorpromazina (Largactil®), Clozapina (Leponex®, Nemea®), Olanzapina (Zyprexa®, EFG), Perfenazina (Decentan®), Pimocida (Orap®), Quetiapina (Seroquel y EFG), Levomepromazina (Sinogan®), Ziprasidona (Zeldox y EFG), Haloperidol
<b>Fármacos enf. Parkinson</b>	Amantadina (Amantadine®), Biperideno (Akineton®), Prociclidina (Kemadren®), Trihexifenidilo (Artane®)
<b>Relajantes musculares</b>	Ciclobenzaprina (Yurelax®), Metocarbamol (Robaxin®, Robaxisal Compuesto®)
<b>Antiarrítmicos</b>	Disopiramida (Dicorynan®)
<b>Antiepilépticos</b>	Carbamazepina (Tegretol® y EFG), Oxcarbazepina (Tri-leptal®, EFG), Eslicarbazepina (Zebinix®)

Modificada de Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008; 4(3): 311–20.

Se han seleccionado los medicamentos con mayor acción anticolinérgica de cada grupo. Se ha adaptado la lista a la farmacopea española, se han seleccionado los productos de uso más frecuente en ancianos y se han eliminado los medicamentos de dispensación sin receta.