



ARTÍCULO ESPECIAL

Tratamiento farmacológico de la demencia: cuándo, cómo y hasta cuándo. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Demencias de la Sociedad Catalana de Geriatria y Gerontología

Daniel Rodríguez^{a,*}, Francesc Formiga^{b,1}, Isabel Fort^{c,1}, María José Robles^{d,1}, Elena Barranco^{e,1} y Dolors Cubí^{f,1}, en representación del grupo de Trabajo de Demencias de la Sociedad Catalana de Geriatria y Gerontología

^a Equipo de Evaluación Integral Ambulatoria de Trastornos Cognitivos y de la Conducta, Servicio de Geriatria, Hospital St. Llàtzer, Consorcio Sanitario de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^b Unidad de Geriatria, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Unidad de Atención a la Demencia, Servicio de Geriatria y Curas Paliativas, Badalona Serveis Assistencials, Barcelona, España

^d Servicio de Geriatria del Parc de Salut Mar, Instituto de Geriatria (IGER), Centro Fòrum, Hospital Esperança, Hospital del Mar, Barcelona, España

^e Servei de Geriatria, Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona, España

^f Hospital Sant Andreu, Fundació Sociosanitària de Manresa, Manresa, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de noviembre de 2011

Aceptado el 23 de febrero de 2012

On-line el 26 de mayo de 2012

Palabras clave:

Tratamiento farmacológico

Demencia

Inhibidores de la acetil colinesterasa

Memantina

RESUMEN

La demencia en general y la enfermedad de Alzheimer (EA) en particular, están llamadas a ser uno de los principales problemas sanitarios, sociales y de salud pública en el siglo XXI. La EA tiene un curso progresivo que el tratamiento específico adecuado puede enlentecer pero no detener. Existe evidencia suficiente para recomendar este tratamiento en las fases leves, moderadas y moderadamente graves. En la fase final de la enfermedad habrá que tomar decisiones en cuanto a la retirada de dicho tratamiento. En el presente artículo, el Grupo de Trabajo de Demencias de la Sociedad Catalana de Geriatria y Gerontología, revisa la utilización del tratamiento farmacológico específico para la EA y basándose en la evidencia científica, realiza recomendaciones de cuando, como y hasta cuando se debe utilizar el tratamiento farmacológico específico existente en la actualidad (tanto los inhibidores de la acetil colinesterasa como la memantina).

© 2011 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pharmacological treatment of dementia: When, how and for how long. Recommendations of the Working Group on Dementia of the Catalan Society of Geriatrics and Gerontology

ABSTRACT

Dementia in general –and Alzheimer's disease (AD) in particular– are bound to loom large among the most acute healthcare, social, and public health problems of the 21st century. AD shows a degenerative progression that can be slowed down –yet not halted– by today's most widely accepted specific treatments (those based on cholinesterase inhibitors as well as those using memantine). There is enough evidence to consider these treatments advisable for the mild, moderate and severe phases of the illness. However, in the final stage of the disease, a decision has to be made on whether to withdraw such treatment or not. In this paper, the Working Group on Dementia for the Catalan Society of Geriatrics and Gerontology reviews the use of these specific pharmacological treatments for AD, and, drawing on the scientific evidence thus gathered, makes a series of recommendations on when, how, and for how long, the currently existing specific pharmacological treatments should be used.

© 2011 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Pharmacological treatment

Dementia

Cholinesterase inhibitors

Memantine

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drodriguez@cst.cat (D. Rodríguez).

¹ Grupo de Trabajo de Demencias de la Sociedad Catalana de Geriatria y Gerontología.

Introducción

El envejecimiento de la población determina un aumento de la prevalencia e incidencia de las personas afectas de demencia y en particular de la enfermedad de Alzheimer (EA)^{1,2}. Teniendo en cuenta los estudios epidemiológicos en población mayor de 70 años, la prevalencia de la demencia en nuestro país oscila entre el 3,5 y el 17, 2%³. Se calcula que actualmente en España existen 600.000 personas diagnosticadas de demencia de las cuales 400.000 padecen EA³. A nivel mundial, las previsiones indican que el número de personas con demencia se duplicará cada 20 años, superando los 80 millones de sujetos en el año 2040⁴. El curso evolutivo esperable de la EA es el de una enfermedad que se inicia de manera insidiosa y evoluciona de forma lenta y progresiva, aunque no todas las personas que la sufren evolucionan de la misma manera, ni todas llegan hasta la última fase del mismo modo. Se ha descrito que al principio y al final de la evolución suele existir un curso en meseta, pero cuando la afectación es de leve a moderada, la pérdida cognitiva anual frecuentemente es más rápida. Aunque la variabilidad individual es la norma, se ha reportado como evolución natural de la enfermedad, pérdidas anuales de entre 1,8 y 4,2 puntos por año en el Mini Mental State Examination (MMSE) durante el curso evolutivo de la misma, considerando a los pacientes con pérdidas mayores de 6 puntos al año, como formas rápidas de la EA^{5,6}.

Es necesario un abordaje global de la EA que incluya medidas farmacológicas específicas, medidas no farmacológicas⁷⁻¹¹, una adecuada identificación y tratamiento de la comorbilidad¹² y prevención y tratamiento de los síntomas psicológicos y del comportamiento¹³.

En cuanto al tratamiento farmacológico de la EA se cuenta con los denominados fármacos específicos, los inhibidores de la acetil colinesterasa (IACES) (donepecilo, rivastigmina y galantamina) y la memantina, siendo este tipo de demencia a la que nos referiremos en el presente trabajo.

Con los tratamientos específicos de la EA, solos o en combinación, se pueden objetivar beneficios en el dominio cognitivo, funcional y conductual en pacientes respondedores, aunque estos acostumbra a ser modestos¹⁴⁻¹⁷. En un reciente estudio¹⁸, se objetivó que la probabilidad de recibir este tratamiento venía determinada fundamentalmente por el estado funcional del paciente el cual se suele correlacionar con la severidad de la demencia.

Por desgracia, a pesar de realizar un tratamiento integral correcto, los pacientes evolucionarían hasta una fase terminal de la enfermedad, donde se debe plantear una limitación terapéutica^{19,20}, que entre otras cosas deberá contemplar la retirada de todos aquellos fármacos que pudieran resultar fútiles e inadecuados^{19,21}, incluyendo el tratamiento farmacológico específico para la demencia.

Existe un amplio consenso en la literatura acerca de la efectividad del tratamiento farmacológico específico (IACES y memantina) en la EA, y aún reconociendo que ofrece resultados discretos, la mayoría de las guías de práctica clínica (GPC) recomiendan su utilización con un alto nivel de evidencia^{20,22-29}. Sin embargo, no se puede obviar otras GPC más restrictivas^{30,31} o con menor grado de recomendación^{32,33}.

En la práctica clínica diaria, aún quedan aspectos poco definidos y con recomendaciones poco claras de cómo se debe valorar la eficacia del tratamiento específico, cuando y porque se puede plantear un cambio o rotación de IACE, cuánto tiempo o hasta qué fase de la enfermedad es adecuado mantener la terapia con IACES y memantina, y cuándo y cómo su retirada.

Este artículo recoge las conclusiones del Grupo de Trabajo de Demencias de la Sociedad Catalana de Geriatria y Gerontología (SCGG), que después de una revisión de la literatura, propone la implantación de unas recomendaciones que ayuden

en el proceso de toma de decisiones del paciente mayor con EA.

Cuándo está indicado el tratamiento específico

Las GPC recomiendan realizar el diagnóstico de EA en los estadios más precoces posibles, a fin de ofrecer las opciones terapéuticas cuanto antes²² con el objetivo de obtener los mejores resultados posibles. La EA evoluciona de forma continua y progresiva desde las formas iniciales o leves hasta las formas más graves o terminales. Para ello, se utilizan determinaciones psicométricas (MMSE³⁴), funcionales (Escala de Blessed³⁵, Índice de Lawton y Brody³⁶, Índice de Barthel³⁷) y escalas globales de deterioro (Global Deterioration Scale, GDS³⁸, Functional Assessment Staging, FAST³⁹ y Clinical Dementia Rating, CDR⁴⁰). En ocasiones, no resulta fácil situar a un paciente determinado en un estadio concreto de la evolución de la enfermedad, pero ello es de importancia a la hora de la prescripción de un adecuado tratamiento farmacológico.

Enfermedad de Alzheimer inicial-leve (GDS 3-4)

Tratamiento con IACES para el manejo de los síntomas cognitivos, funcionales y conductuales.

Los resultados de 10 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de 6 meses de duración con donepecilo, rivastigmina y galantamina a dosis eficaces, objetivan mejorías significativas en la cognición, actividades de la vida diaria y conducta^{14-16,41}. No existen diferencias significativas entre los 3 fármacos en cuanto a eficacia⁴¹. Los IACES presentan mayores efectos secundarios que placebo^{14-16,41}. Es importante considerar que el uso de donepecilo no es más costoso que placebo evaluando el total de costes sanitarios¹⁴.

La mayoría de las GPC recomiendan el tratamiento específico con IACES a dosis eficaces con un grado de recomendación A (tabla 1) para el manejo de los síntomas cognitivos y funcionales^{20,22-29}. Se recomienda el tratamiento con IACES a dosis eficaces con un grado de recomendación A para las manifestaciones conductuales a pesar de que su beneficio es modesto²⁰.

Existen suficientes pruebas para no indicar el tratamiento con memantina en esta fase de la EA⁴², aunque alguna GPC apunta que se podría plantear su utilización en pacientes con contraindicaciones para los IACES o bien asociada a IACES en pacientes de rápida progresión²⁹.

Enfermedad de Alzheimer moderada (GDS 5)

Tratamiento con IACES y/o memantina para el manejo de los síntomas cognitivos, funcionales y conductuales.

Tabla 1

Grados de recomendación, adaptados de SIGN^{*}

Grado A: Obtenido de metaanálisis de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos clasificados de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
Grado B: Obtenido de revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal o evidencia extrapolada desde metaanálisis de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos clasificados de alta calidad
Grado C: Obtenido de estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal o evidencia extrapolada de revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles
Grado D: Obtenido de estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos. Opinión de expertos

SIGN^{*}: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Los resultados de 10 ECA de 6 meses de duración con donepecilo, rivastigmina y galantamina a dosis eficaces, objetivan mejorías significativas en la cognición, actividades de la vida diaria y conducta^{14-16,41}.

Existen estudios que apuntan que la rivastigmina puede ser superior a otros IACES en eficacia en esta fase para las actividades de la vida diaria y en escalas de impresión general de cambio⁴³ así como cuando han fallado otros IACES.⁴⁴ Así mismo, existen estudios que apuntan una posible mayor acción con buen perfil de efectos adversos de rivastigmina en parche transdérmico a dosis superiores a 9,5 mg/24 h que son actualmente las máximas disponibles^{45,46}.

Los IACES pueden ser coste efectivos¹⁴. Varios estudios de modelos de coste efectividad han resultado favorables para los IACES⁴⁷.

Dos de 3 ECA con memantina de 6 meses de duración, objetivan mejorías significativas en la cognición, actividades de la vida diaria y conducta¹⁷. Asimismo, la memantina es en general bien tolerada¹⁷.

Las GPC recomiendan iniciar el tratamiento específico con IACES a dosis eficaces con un grado de recomendación A para el manejo de los síntomas cognitivos y funcionales^{20,22-31}. Se recomienda el tratamiento específico con memantina a dosis eficaces, con un grado de recomendación A, para el manejo de los síntomas cognitivos y funcionales^{20,27,29,47}. Se recomienda la adición de memantina con un grado de recomendación B, a pacientes ya tratados con IACES, para el manejo de los síntomas cognitivos y funcionales^{20,27,29,47}. Se recomienda el uso de los IACE o memantina o ambos, para el manejo de los síntomas conductuales²⁰. Diversos autores apuntan un posible sinergismo entre IACES y memantina en EA en fase moderada y severa^{48,49}.

Enfermedad de Alzheimer moderadamente grave (GDS 6)

Tratamiento con IACES y/o memantina para el manejo de los síntomas cognitivos, funcionales y conductuales.

Los resultados de 3 ECAS con donepecilo a dosis eficaces, objetivan mejorías significativas en la cognición, actividades de la vida diaria y conducta^{14,50}. Por ello la Food and Drug Administration (FDA) aprobó su utilización en esta fase de la enfermedad en octubre del 2006.

Dos de 3 ECA con memantina de 6 meses de duración, objetivan mejorías significativas en la cognición, en las actividades de la vida diaria y en la conducta¹⁷.

Las GPC recomiendan el tratamiento específico con memantina a dosis eficaces, con un grado de recomendación A para el manejo de los síntomas cognitivos y funcionales^{20,27,29,47}. Se recomienda el uso de memantina para el manejo de los síntomas conductuales²⁰. Algunas GPC recomiendan el tratamiento con IACES o memantina o ambos, para el manejo de los síntomas cognitivos, funcionales y conductuales^{29,51}.

Se ha demostrado que el déficit colinérgico es mayor en la EA severa⁵², motivo por el cual se ha ensayado la utilización de dosis más altas que las habituales de donepecilo, objetivándose mejores resultados con un buen perfil de efectos adversos^{53,54}. Es por ello, que la FDA ha aprobado recientemente para su utilización, una formulación de liberación retardada de donepecilo de 23 mg para estadios moderados y moderadamente graves de la EA.

Enfermedad de Alzheimer grave (GDS 7)

Tratamiento específico no indicado. Limitación terapéutica. Priorizar abordaje paliativo

Las GPC no recomiendan el inicio del tratamiento específico en esta fase de la enfermedad, e incluso algunas contemplan valorar la retirada del tratamiento específico.

Existe consenso en la literatura respecto a que la fase terminal de la enfermedad, vendrá marcada por la presencia de una demencia muy avanzada (GDS-FAST 7c), con dependencia funcional total,

problemas deglutorios, signos de malnutrición y presencia de procesos comórbidos como las infecciones respiratorias, urinarias o úlceras por presión^{19,20,55-57}.

Aunque lo ideal sería contemplar los principios básicos de actuación de la medicina paliativa desde fases más precoces²⁰, es en esta fase final de la enfermedad donde los cuidados paliativos garantizarán una mejor calidad de vida de las personas afectas^{19,20,57}. Según esta premisa, la prescripción farmacológica en general, debería realizarse bajo un abordaje paliativo⁵⁸.

A pesar de todo, existe un porcentaje apreciable de pacientes en estado terminal de la enfermedad, que reciben tratamiento específico⁵⁹. Pocas recomendaciones existen al respecto, ya que no hay evidencia científica ni observaciones indirectas que avalen esta práctica clínica. Por tanto, ni consensos de expertos⁶⁰ ni estudios de revisión¹⁹, recomiendan el uso de IACES ni de memantina en esta fase de la enfermedad.

Cómo se instaura el tratamiento específico

Alcanzar las dosis terapéuticas eficaces más altas posibles con los menores efectos secundarios

Es necesario conocer la farmacocinética y farmacodinamia de los IACE y la memantina, así como, los posibles efectos secundarios y contraindicaciones⁴⁷. En el caso de los IACES, que son dosis dependientes, resulta de interés un reciente trabajo⁶¹ donde se revisan las estrategias utilizadas por los especialistas en demencia en cuanto a la escalada de IACES. Así, por un lado, están los que intentan llegar a dosis eficaces máximas lo más rápido posible, para ofrecer los máximos beneficios lo antes posible, con el objetivo de mantener el mayor tiempo posible la capacidad funcional de estos pacientes en los estadios más leves de la enfermedad. Por el contrario, otros autores defienden el uso de dosis eficaces bajas en un inicio, a fin de minimizar efectos secundarios, y reservar posteriores incrementos hasta dosis máximas cuando el paciente presente deterioro, con la finalidad de ofrecer un «rescate» al paciente, basándose en que en estadios más avanzados el déficit colinérgico es mayor⁵².

En general se recomienda obtener las dosis eficaces más altas posibles, bien toleradas, con el objetivo de favorecer la adherencia al tratamiento y poder conseguir beneficios a largo plazo. En los pacientes más frágiles, que pueden ser más propensos a efectos secundarios, reacciones adversas, o ambos, se aconseja individualizar la escalada realizando un estrecho seguimiento.

Cambio o rotación de inhibidores de la acetil colinesterasa

La justificación del cambio de IACE está basada en que son fármacos con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes, por ello, la intolerancia o falta de respuesta a un fármaco no implica que otro no sea eficaz o correctamente tolerado, aunque sí podría haber cierta predisposición individual^{44,62}, motivo por el cual diferentes GPC justifican esta práctica^{27,29}.

Las razones que pueden obligar a plantear un cambio o rotación de IACES son fundamentalmente por intolerancia o por ineffectividad.

Rotación de inhibidores de la acetil colinesterasa por intolerancia

Aproximadamente un 10% de los pacientes que inician un IACE, se ven obligados a suspender el tratamiento por los efectos secundarios, fundamentalmente de tipo gastrointestinal⁶³. En esta situación se debería plantear un cambio o rotación de IACE, aunque las GPC^{27,29} no ofrecen recomendaciones claras de cómo realizarlo. No obstante, diversos autores coinciden en que cuando existe intolerancia por efectos secundarios no controlables con medidas

generales, se debe retirar el IACE y no introducir otro como mínimo hasta que se hayan resuelto los mismos. El nuevo IACE se deberá introducir a dosis bajas e ir escalando lentamente hasta llegar a dosis eficaces^{63,64}.

Rotación de inhibidores de la acetil colinesterasa por falta o pérdida de eficacia

Se considera falta de eficacia la ausencia de respuesta al fármaco. Aproximadamente un tercio de los pacientes no experimenta mejoría ni estabilización, es decir son no respondedores⁶³. No existe consenso claro de cuáles son los criterios a seguir para determinar una falta de respuesta; diversos autores han propuesto medidas psicométricas basadas en el MMSE, como la pérdida de más de 2-3 puntos en 6-12 meses, o bien de capacidad funcional, ya sea empeoramiento en la función o una impresión global de cambio desfavorable o ambos. Estos datos, aunque pueden tomarse como guía, no sustituyen al juicio clínico de los profesionales responsables⁶⁴. En la práctica clínica, es habitual realizar un ensayo terapéutico de 6 meses y revalorar posteriormente. Se acepta que un paciente es «no respondedor», si se objetiva un empeoramiento significativo.

En cambio, «la pérdida de eficacia», es aquella situación en que un paciente que ha respondido favorablemente unos meses, posteriormente empeora de manera significativa, sin que haya otras causas aparentes. En estas situaciones, se podría plantear un cambio de IACE, e incluso se recomienda la sustitución del IACE en un periodo de 24 h, pudiendo intentar una titulación más rápida (intervalo de 2 semanas en el escalado) hasta llegar a dosis eficaces^{63,64}. Actualmente no se recomienda la rotación de IACES cuando la pérdida de eficacia ocurre más allá de los 12-18 meses de tratamiento, pues ha de considerarse que se trata de la evolución natural del proceso degenerativo^{63,64}.

Mantenimiento o retirada del tratamiento específico a largo plazo

Se entiende como tratamiento a largo plazo el mantenimiento del tratamiento específico más allá de los ECA existentes.

Recomendar hasta cuándo se debe mantener el tratamiento específico de la demencia es uno de los puntos más difíciles de resolver. Hasta el momento, los ECA con IACES no van más allá de un año de duración. Las GPC tampoco son de gran ayuda, pues la mayoría de ellas no hacen recomendaciones al respecto; algunas apuntan que la suspensión del tratamiento debe ser individualizada^{20,24,25}, otras comentan que el tratamiento específico debería retirarse cuando se constate que ya no existe beneficio y el deterioro sea grave²⁶. Por otra parte, los ECA no dejan claro que el tratamiento específico retrase la institucionalización o afecte de manera significativa a la calidad de vida.

Para poder resolver esta cuestión es aconsejable fijarse en estudios no experimentales, como son los estudios observacionales y los estudios de extensión, que abarcan hasta un periodo de 5 años con IACES y hasta un año con memantina⁶⁵. A pesar de los problemas metodológicos de este tipo de estudios, los análisis a largo plazo concluyen que es mejor tratar que no tratar⁶⁶⁻⁶⁸. Antes de retirar el tratamiento específico, se debe tener presente, lo que muestra el estudio de Doody et al., en el cual se suspendió el tratamiento con donepecilo durante 6 semanas y posteriormente se reintrodujo, aunque ni la cognición, ni la función regresaron al nivel previo a la interrupción⁶⁹. También se debe constatar, que varios estudios apuntan el retraso en la institucionalización de los pacientes tratados con IACES respecto a los no tratados^{70,71}. López y colaboradores⁷² en un estudio observacional, demuestran que la adición de memantina a los IACES, prolonga aún más el retraso en

la institucionalización. Otra duda razonable sería, si el tratamiento se debiera mantener o no cuando el paciente ya está institucionalizado. Daiello et al.⁷³, en un estudio retrospectivo, objetivan que la suspensión del tratamiento a largo plazo con IACES en pacientes con EA institucionalizados, condiciona al cabo de 9 meses, un empeoramiento conductual y menor tiempo dedicado a actividades lúdicas, frente a los que continúan tomándolo. Asimismo, Fillit et al.⁷⁴, en otro estudio retrospectivo objetivan que la retirada de memantina por causas no médicas en pacientes institucionalizados, condiciona un empeoramiento del estado de salud (básicamente en las medidas de cognición y de conducta) con respecto a aquellos pacientes que continuaron con el tratamiento.

En contraposición, existen estudios en la literatura que muestran la presencia de un mayor número de efectos adversos como son, bradicardia, síncope, así como la necesidad de colocar un marcapasos por alteración del ritmo cardiaco, en pacientes tratados con medicación específica de demencia^{65,75}. A este respecto, un reciente metaanálisis⁷⁶, muestra que si bien el riesgo de síncope pudiera estar aumentado con estos fármacos, no se objetiva mayor riesgo respecto a los no tratados en cuanto a caídas ni fracturas, e incluso se apunta la posibilidad de que la memantina pudiera tener un efecto protector sobre el riesgo de fracturas.

A la vista de estas controversias y en ausencia de evidencia clara, en un reciente estudio, Herrmann et al.⁷⁷ encuestaron a 49 expertos canadienses en demencia (neurólogos, geriatras y psiquiatras), pertenecientes al Canadian Consortium for Clinical Cognitive Research (C5R), mediante un cuestionario electrónico con el objetivo de conocer la opinión y establecer un consenso para la práctica clínica diaria en cuanto a la interrupción del tratamiento con IACES. El cuestionario hacía mención a cuatro situaciones concretas: 1. *A petición del paciente o del sustituto legal*; 2. *Por normativa administrativa*; 3. *Por falta de eficacia*; 4. *Por efectos adversos*. Solo respondieron 29 expertos; la mayoría estuvo de acuerdo en cesar el tratamiento específico a petición de paciente (78%) o de su representante legal (63%), tras haber informado de los potenciales riesgos y beneficios que ello suponía. El 93% no estuvieron de acuerdo en interrumpir el tratamiento por el hecho de ingresar en una residencia. El 96% respondieron que no se debería suspender el tratamiento al año, simplemente porque no hubiera estudios con IACES de más de un año de duración. El 93% de los encuestados no estaban de acuerdo en la retirada del tratamiento solo porque el MMSE fuera menor de 10 puntos. No hubo consenso en cuanto a los ítems de falta o pérdida de eficacia pero hubo un número de expertos que recomendaron un cambio o rotación de IACES. El 65% recomendaron la interrupción, si el paciente había alcanzado el estadio 7 en el GDS y el 62% si el paciente presentaba importantes problemas deglutorios. Por lo que respecta a los efectos secundarios, el 95% de los encuestados recomendaron la suspensión del tratamiento si había diarreas que provocaban molestias al paciente, el 85% si había náuseas o vómitos, el 54% si había algún síncope no explicado, y el 55% si había anorexia o pérdida de peso. No hubo consenso en caídas inexplicadas. Finalmente, los autores realizan unas recomendaciones de consenso para la retirada del tratamiento con IACES⁷⁷.

Cabe mencionar, que la retirada del tratamiento específico podría dar lugar a efectos adversos^{21,69} y dado que no existen pautas establecidas, se recomienda de acuerdo con Parsons et al.²¹, una suspensión escalonada para evitar la aparición de posibles efectos secundarios que se pudieran ocasionar por una abrupta interrupción. Después de revisar la literatura existente y tras varias reuniones de consenso, el Grupo de Trabajo de Demencia de la SCGG establece unas recomendaciones con respecto a la indicación y retirada del tratamiento específico, que se muestran en las tablas 2 y 3.

Por último, se considera oportuno recordar que en el paciente anciano frágil, se debería realizar una cuidadosa evaluación

Tabla 2
Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Demencias de la Sociedad Catalana de Geriátrica con respecto a la indicación del tratamiento específico de la EA

1. EA inicial -leve (GDS 3-4): Iniciar tratamiento con un IACE lo más precozmente posible para las manifestaciones cognitivas, funcionales y/o conductuales.
Grado de recomendación: A
2. EA moderada (GDS 5): Realizar tratamiento combinado con IACE y memantina.
Grado de recomendación: B
3. EA moderadamente grave (GDS 6): Realizar tratamiento combinado con IACE y memantina.
Grado de recomendación: B
4. EA grave (GDS 7): No indicado iniciar tratamiento específico.
Grado de recomendación: D
5. En todas las fases dar las dosis eficaces lo más altas posibles que sean bien toleradas.
Grado de recomendación: D
6. En pacientes frágiles individualizar la escalada y extremar el seguimiento clínico.
Grado de recomendación: D
7. Si existe intolerancia a un IACE, retirarlo y reiniciar otro IACE distinto cuando ya se han resuelto los efectos adversos, con escalada lenta de dosis hasta llegar a la dosis eficaz bien tolerada.
Grado de recomendación: D
8. Valorar un cambio de IACE si existe falta o pérdida de eficacia.
Grado de recomendación: C
9. Actualmente no se recomienda el cambio de IACE si la pérdida de eficacia ocurre más allá de los 12-18 meses de tratamiento.
Grado de recomendación: D

Tabla 3
Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Demencias de la Sociedad Catalana de Geriátrica con respecto a la retirada del tratamiento específico de la EA

1. Mantener el tratamiento con IACE solo o en combinación con memantina en las fases indicadas y con los criterios establecidos en la [tabla 1](#)
2. Retirar el tratamiento cuando el paciente se encuentre en la fase terminal de la EA. Grado de recomendación: D
3. La retirada del tratamiento debe plantearse tras una rigurosa valoración individualizada en el seguimiento del paciente: «se podría recomendar suspender el tratamiento en caso de que el paciente y/o cuidador lo decida, en caso de rechazo a la toma de fármacos, falta de cumplimiento terapéutico, ineficacia del fármaco, efectos secundarios intolerables o presencia de comorbilidad severa que invierta la relación del riesgo beneficio». Grado de recomendación: D
4. La retirada siempre que sea posible debe consensuarse con el paciente/cuidador/representante legal.
Grado de recomendación: D
5. La retirada del tratamiento debería, si es posible, hacerse de manera escalonada para minimizar posibles efectos secundarios de la misma.
Grado de recomendación: D
6. No se debería considerar la retirada:
 - Basándose únicamente en puntuaciones de MMSE
 - Solo porque el paciente esté institucionalizado
 - Por criterios de edad
 - Por criterios economicistasGrado de recomendación: D

geriátrica integral que ayude a contemplar la globalidad del paciente para adecuar la indicación del tratamiento específico a las expectativas del paciente y a su esperanza de vida, minimizando la posibilidad de reacciones adversas medicamentosas, con el fin de obtener los mejores resultados posibles⁷⁸.

Conclusiones

En este artículo de revisión y consenso desde el Grupo de Trabajo de Demencias de la SCGG, se han valorado y analizado los estudios existentes y teniendo en cuenta nuestra experiencia en la práctica clínica diaria con el enfermo con demencia, se han consensado unas recomendaciones en cuanto a la utilización y retirada del tratamiento específico de la demencia.

Bibliografía

1. WHO. World Health Report 2003—Shaping the future. Ginebra: WHO; 2003.
2. Jackson J, editor. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2009. Londres, Reino Unido: Alzheimer's Disease International, 2009.
3. De Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol.* 2009;9:55.
4. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet.* 2005;366:2112-7.
5. Galasko D, Corey-Bloom J, Thal LJ. Monitoring progression in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39:932-41.
6. Schmidt C, Wolff M, Weitz M, Bartlau T, Korth C, Zerr I. Rapidly Progressive Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 2011;68:1124-30.
7. Olazarán J, Muñiz R, Reisberg B, Peña-Casanova J, Del Ser T, Cruz-Jentoft J, et al. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology.* 2004;63:2348-53.
8. Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijsen M, Dekker J, Hoefnagels WH, Olderikkert MG. Effects of community occupational therapy on quality of life, mood, and health status in dementia patients and their caregivers: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:1002-9.
9. Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, Reynish E, Thomas D, Andrieu S, et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:158-65.
10. Mittelman MS, Haley WE, Clay OJ, Roth DL. Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology.* 2006;67:1592-9.
11. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T, et al. No pharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30:161-78.
12. Formiga F, Fort I, Robles MJ, Riu S, Sabartes O, Barranco E, et al. Comorbidity and clinical features in elderly patients with dementia: differences according to dementia severity. *J Nutr Health Aging.* 2009;13:423-7.
13. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brodaty H, Grossberg G, Robert P, et al. Management of behavioural problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2010;22:346-72.
14. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006. Art. No.: CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD001190.pub2.
15. Birks J, Grimley, Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009. Art. No.: CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.pub2.
16. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006. Art. No.: CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3.
17. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006. Issue 2. Art. No.: CD003154.
18. Formiga F, Fort I, Robles MJ, Rodríguez D, Regalado P. Lower Barthel Index scores predict less prescription of pharmacological therapy in elderly patients with Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;29:198-203.
19. Lussier D, Bruneau MA, Villalpando JM. Management of end-stage dementia. *Prim Care.* 2011;38:247-64.
20. 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. Agencia d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.
21. Parsons C, Hughes CM, Passmore AP, Lapane KL. Withholding, discontinuing and withdrawing medications in dementia patients at the end of life: a neglected problem in the disadvantaged dying? *Drugs Aging.* 2010;27:435-49.
22. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2010;17:1236-48.
23. Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2003;11:131-45.
24. Dementia. Singapore Ministry of Health; 2007. MOH Clinical Practice Guidelines. Informe Núm. 3/2007 [consultado 7 Jul 2011]. Disponible en: www.moh.gov.sg/content/dam/moh_web/Publications/Guidelines/Clinical%20practice%20guidelines/2007/Dementia.pdf
25. Arrieta Antón E, Fernández Pascual L, González Rodríguez V, Goñi Imizcoz M, Guerrero Díaz MT, López Merino P, et al. Guía de atención al paciente con demencia en atención primaria. Valladolid: Gerencia Regional de Salud. Junta de Castilla y León; 2007 [consultado 10 Jul 2011]. Disponible en: www.salud.jcyl.es/sanidad/cm/profesionales/images?locale=es_ES&textOnly=false&idMmedia=94952.
26. Molinuevo JL, Peña-Casanova J. Grupo de estudio de neurología de la conducta y demencias. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones. Barcelona: Sociedad Española de Neurología; 2009.
27. Burns A, O'Brien J, Dementia Consensus group BAP, Auriacombe S, Ballard C, Broich K, et al. British Association for Psychopharmacology. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2006;20:732-55.

28. Lyketso CG, Colenda CC, Beck C, Blank K, Doraiswamy MP, Kalunian DA, et al. Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:561–72.
29. Fillit HM, Doody RS, Binaso K, Crooks GM, Ferris SH, Farlow MR, et al. Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in managed care. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4 Suppl A:S9–24.
30. Management of patients with dementia. A national clinical guideline. Edinburgh (United Kingdom): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2006. SIGN publication n° 86.
31. Dementia. The NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. London (United Kingdom): National Collaborating Centre for Mental Health. Social Care Institute for Excellence. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2007. National Clinical Practice Guideline Number 42.
32. Qaseem A, Snow V, Cross JR Jr, Forcica MA, Hopkins Jr R, Shekelle P, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2008;148:370–8.
33. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008;148:379–97.
34. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Minimal state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–98.
35. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*. 1968;114:797–811.
36. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9:179–86.
37. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Md State Med J*. 1965;14:61–5.
38. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, Crok T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139:1136–9.
39. Reisberg B. Functional Assessment Staging (FAST). *Psychopharmacol Bull*. 1988;24:653–9.
40. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43:2412–4.
41. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006. Issue 1. Art. No.:CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593.
42. Schneider L, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of Evidence for the Efficacy of Memantine in Mild Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 2011;68:991–8.
43. Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1317–27.
44. Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, Becker H, Pere JJ, Bourdeix I. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int J Clin Pract*. 2006;60:110–8.
45. Grossberg GT, Olin JT, Somogyi M, Meng X. Dose effects associated with rivastigmine transdermal patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract*. 2011;65:465–71.
46. Winblad B, Grossberg G, Frolich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69:S14–22.
47. Massoud F, Gauthier S. Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8:69–80.
48. Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008;22:209–21.
49. Patel L, Grossberg GT. Combination therapy for Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2011;28:539–46.
50. Winblad B, Black SE, Homma A, Schwam EM, Moline M, Xu Y, et al. Donepezil treatment in severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of three clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2577–87.
51. Herrmann N, Gauthier S. Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease. *CMAJ*. 2008;179:1279–87.
52. Davis KL, Mohs RC, Marin D, Purohit DP, Perl DP, Lantz M, et al. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. *JAMA*. 1999;281:1401–6.
53. Nozawa M, Ichimiya Y, Nozawa E, Utumi Y, Sugiyama H, Murayama N, et al. Clinical effects of high oral dose of donepezil for patients with Alzheimer's disease in Japan. *Psychogeriatrics*. 2009;9:50–5.
54. Sabbagh M, Cummings J. Progressive cholinergic decline in Alzheimer's Disease: consideration for treatment with donepezil 23 mg in patients with moderate to severe symptomatology. *BMC Neurol*. 2011;11:21.
55. Formiga F, Robles MJ, Dementia Fort I. A progressive disease: severe dementia. Identification of end-stage dementia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44 Suppl 2:2–8.
56. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, Shaffer ML, Jones RN, Prigerson HG, et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med*. 2009;361:1529–38.
57. Fulton AT, Rhodes-Kropf J, Corcoran AM, Chau D, Castillo EH. Palliative care for patients with dementia in long-term care. *Clin Geriatr Med*. 2011;27:153–70.
58. O'Mahony D, O'Connor MN. Pharmacotherapy at the end-of-life. *Age Ageing*. 2011;40:419–22.
59. Shega JW, Ellner L, Lau DT, Maxwell TL. Cholinesterase inhibitor and N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist use in older adults with end-stage dementia: a survey of hospice medical directors. *J Palliat Med*. 2009;12:779–83.
60. Holmes HM, Sachs GA, Shega JW, Hougham GW, Cox Hayley D, Dale W. Integrating palliative medicine into the care of persons with advanced dementia: identifying appropriate medication use. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1306–11.
61. Small G, Bullock R. Defining optimal treatment with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:177–84.
62. Bullock R, Connolly C. Switching cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease -donepezil to rivastigmine, is it worth it. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17:288–9.
63. Olazarán-Rodríguez J, Navarro-Merino E. Changing the anticholinesterase in Alzheimer's disease. *Rev Neurol*. 2005;40:739–42.
64. Massoud F, Desmarais JE, Gauthier S. Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2011;23:372–8.
65. Parsons C, Hughes C, McGuinness B, Passmore P. Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors and/or memantine in patients with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011. Issue 4, Art. No.: CD009081. DOI:10.1002/14651858.CD009081.
66. Seltzer B. Is long-term treatment of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitor therapy justified. *Drugs Aging*. 2007;24:881–90.
67. Geldmacher DS. Treatment guidelines for Alzheimer's disease: redefining perceptions in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9:113–21.
68. Voisin T, Vellas B. Diagnosis and treatment of patients with severe Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2009;26:135–44.
69. Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, Perdomo CA, Pratt RD. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001;58:427–33.
70. Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S, Saxton J, Kaufer DI, DeKosky ST. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:310–4.
71. Geldmacher DS, Provenzano G, McRae T, Mastey V, Leny JR. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:937–44.
72. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J, Sweet RA, Wolk DA, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:600–7.
73. Daiello LA, Ott BR, Lapane KL, Reinert SE, Machan JT, Dore DD. Effect of discontinuing cholinesterase inhibitor therapy on behavioral and mood symptoms in nursing home patients with dementia. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7:74–83.
74. Fillit H, Hofbauer RK, Setyawan J, Tourkodimitris S, Fridman M, Pejović V, et al. Memantine discontinuation and the health status of nursing home residents with Alzheimer's disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11:636–44.
75. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand ST, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009;169:867–73.
76. Kim DH, Brown RT, Ding EL, Kiel DP, Berry SD. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:1019–31.
77. Herrmann N, Black SE, Li A, Lanctôt KL. Discontinuing cholinesterase inhibitors: results of a survey of Canadian dementia experts. *Int Psychogeriatr*. 2011;23:539–45.
78. Stuck AE, Iliffe S. Comprehensive geriatric assessment for older adults. *BMJ*. 2011;343:d6799.