



ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: PUESTA AL DÍA

SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ FACTORES DE RIESGO
- ▶ DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE
- ▶ TRATAMIENTO
 - Medidas no farmacológicas
 - Tratamiento farmacológico de los síntomas cognitivos
- ▶ DEPRESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO
 - ¿Cuándo deprescribir?
 - ¿Cómo deprescribir?



INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la primera causa de demencia neurodegenerativa a nivel mundial (representa entre un 60-70% de los casos) y supone un problema sanitario de primer orden. Otras formas frecuentes de demencia son la demencia vascular, la demencia por cuerpos de Lewy y un grupo de enfermedades que contribuyen a la demencia frontotemporal. Los límites entre las distintas formas de demencia son difusos y frecuentemente coexisten formas mixtas^{1,2}.

La demencia neurodegenerativa es un síndrome crónico y progresivo caracterizado por el deterioro de la función cognitiva (memoria, pensamiento, lenguaje...), alteraciones conductuales y psicológicas (depresión, ansiedad, agresividad, síntomas psicóticos...) en grado tal que repercute en la ejecución de las actividades de la vida diaria ocasionando una dependencia progresiva hasta hacerse completa, precisando cuidados y supervisión continua. Esto supone una importante sobrecarga emocional, económica y social para el paciente, su cuidador principal y el entorno más cercano, además de un gran reto para la sostenibilidad de cualquier sistema social y sanitario^{2,3,4}.

Existe una gran variabilidad en los estudios epidemiológicos tanto en la prevalencia como en la incidencia de la enfermedad, debido a la discrepancia durante años entre los criterios diagnósticos empleados y a la diversidad de la población estudiada. La enfermedad está infradiagnosticada y, cuando se establece un diagnóstico, suele llegar en fases relativamente avanzadas. Se estima que 40 millones de personas en el mundo padecen una demencia atribuible a la EA y se prevé que esta cifra aumente de forma exponencial en las próximas décadas debido al envejecimiento de la población^{1,3,5}.

El objetivo de este boletín es abordar el tratamiento y la deprescripción de fármacos en la EA. El manejo de los síntomas conductuales asociados a las demencias se tratará en un próximo boletín.

FACTORES DE RIESGO

La etiología de la EA es compleja; en ella intervienen factores genéticos, anomalías a nivel de tejido neurológico y daño vascular. La edad es el principal factor de riesgo de la EA (la prevalencia puede llegar al 32% en los mayores de 84 años). Es más frecuente en mujeres y en personas con antecedentes familiares. Otros factores de riesgo son de tipo vascular (hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, sedentarismo, hábito tabáquico, diabetes mellitus), así como antecedentes de traumatismo craneoencefálico, depresión, inactividad cognitiva y bajo nivel educativo^{1,5}.

La intervención sobre los factores de riesgo modificables de la EA constituye en el momento actual una de las alternativas más eficaces para su prevención. Una intervención sobre la alimentación, unida al ejercicio físico, el abandono del consumo de tabaco y alcohol, el fomento de la interacción social y de la actividad cognitiva, entre otras, podrían traducirse a largo plazo en beneficio para conseguir un envejecimiento más activo y saludable^{1,4}.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE

La EA presenta una fase preclínica en la que no es posible objetivar alteraciones cognitivas, y una fase sintomática en la que los síntomas cognitivos y conductuales se hacen evidentes. Comienza con un periodo en el que el paciente es plenamente funcional (deterioro cognitivo subjetivo), seguido de una fase de deterioro cognitivo leve con funcionalidad preservada y en último lugar una fase de demencia en la que el paciente pierde su autonomía¹.

Las herramientas de valoración cognitiva permiten analizar las capacidades cognitivas del paciente. Uno de los test más utilizados es el Mini-Mental State Examination (MMSE). En cuanto a la valoración del estado funcional, se utilizan las escalas de Lawton y Brody para las actividades instrumentales de la vida diaria (las primeras que se alteran), y el índice de Barthel o de Katz, para las actividades básicas de la vida diaria⁶.

Para describir las distintas fases de la enfermedad la escala más utilizada es la escala de Deterioro Global **GDS-FAST**, que establece 7 grados de deterioro (siendo 1 la normalidad y 7 la enfermedad en fase terminal). Esta escala valora tanto el deterioro cognitivo como el funcional⁷. Ver tabla 1.

Todas estas herramientas tienen 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 intervenciones⁶.

Tabla 1. Escala de Deterioro Global GDS-FAST (modificada de 1)

Estadio GDS	Estadio FAST	Diagnóstico clínico
GDS 1. Ausencia de déficit cognitivo	1. Ausencia de déficit funcional	Normal (MMSE 30)
GDS 2. Déficit cognitivo muy leve	2. Déficit funcional subjetivo (Quejas de pérdida de memoria)	Normal para la edad. Olvidos (MMSE 25-30)
GDS 3. Déficit cognitivo leve	3. Déficit en tareas ocupacionales y sociales complejas, generalmente observadas por familiares y amigos (se inicia la negación como mecanismo de defensa)	Deterioro límite (MMSE 20-27)
GDS 4. Déficit cognitivo moderado	4. Déficits observables en tareas complejas como el control de los aspectos económicos personales o planificación de comidas cuando hay invitados	Demencia EA leve (MMSE 16-23)
GDS 5. Déficit cognitivo moderadamente grave	5. Decremento de la habilidad en escoger la ropa adecuada en cada estación del año o según las ocasiones (necesita asistencia en determinadas actividades básicas de la vida diaria, excepto higiene y comida)	Demencia EA moderada (MMSE 10-19)
GDS 6. Déficit cognitivo grave	6. Decremento en la habilidad para vestirse, bañarse y lavarse: a) Disminución de la habilidad de vestirse solo b) Disminución de la habilidad para bañarse solo c) Disminución de la habilidad para lavarse y arreglarse solo d) Disminución de la continencia urinaria e) Disminución de la continencia fecal	Demencia EA moderadamente grave (MMSE 0-12)
GDS 7. Déficit cognitivo muy grave	7. Pérdida del habla y de la capacidad motora: a) Capacidad de habla limitada a unas 6 palabras b) Capacidad de habla limitada a una única palabra c) Pérdida de la capacidad para caminar solo sin ayuda d) Pérdida de la capacidad para estar sentado sin ayuda e) Pérdida de la capacidad para sonreír f) Pérdida de la capacidad para mantener la cabeza erguida	Demencia EA grave (MMSE 0)

GDS: Global Deterioration Scale (Escala de Deterioro Global).

FAST: Functional Assessment Staging (Estadaje de la Evolución Funcional).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son la mejora de la calidad de vida del paciente y del cuidador, el retraso del deterioro cognitivo, la preservación de las habilidades funcionales, la prevención de los trastornos del estado de ánimo y de la conducta, y la prevención y el tratamiento de las complicaciones (caídas, fracturas, úlceras de decúbito, infecciones, reacciones adversas a los medicamentos)^{6,8}.

En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento que logre la curación o detención del proceso neurodegenerativo asociado a la EA. Solo se dispone de tratamientos sintomáticos^{3,6,8}.

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

Son el primer escalón del tratamiento y deben mantenerse siempre, aún en el caso de que se indique un tratamiento farmacológico⁸.

Entre las intervenciones centradas en el paciente, se hallan la estimulación y el entrenamiento cognitivo, la actividad física y rehabilitación, el entrenamiento de las actividades de la vida diaria, así como otras terapias ocupacionales aplicadas a través de la música, la relación con animales, el arte, etc. Según una revisión sistemática de 2023, estas terapias aplicadas y mantenidas en el tiempo, ya sea combinadas o de forma aislada, son eficaces para prevenir, frenar y ralentizar los síntomas la EA, sobre todo en la fase inicial⁴.

Asimismo, NICE recomienda ofrecer actividades para promover el bienestar adaptadas a las preferencias de la persona, así como terapia de estimulación cognitiva grupal a personas con EA leve a moderada y considerar la terapia de reminiscencia grupal, la rehabilitación cognitiva o la terapia ocupacional para apoyar la capacidad funcional en personas con EA leve a moderada^{9,10}.

Recursos de ayuda para enfermos de Alzheimer y sus cuidadores

La enfermedad tiene importantes repercusiones no solo en quien la padece sino también en sus cuidadores y familiares. El impacto puede ser de carácter físico, psicológico, social o económico. En la gran mayoría de los casos los familiares son los cuidadores principales. Las acciones dirigidas a los familiares y cuidadores tienen el objetivo de dotarlos de habilidades técnicas, resolución de problemas, estrategias de cambios sencillos en el hogar y de derivación a los recursos comunitarios.

A continuación, se recogen algunos recursos que ofrecen ayuda (grupos de terapia cognitiva, búsqueda de recursos sociales, apoyo financiero, jurídico, patrimonial y establecimiento de Voluntades Vitales Anticipadas, etc...) para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por EA y la de sus familiares^{3,11,12}.

- **Federación de Asociaciones de Familiares de Personas con Alzheimer de Euskadi AEF-FAE.** Ofrece entre otros servicios, programas de psicoestimulación cognitiva para afectados por EA, grupos de apoyo psicológico y asesoramiento jurídico para familiares, etc. <https://alzheimereskadi.eus/>
- **Fundación Pasqual Maragall.** Ofrece programas grupales de atención al cuidador y dispone de un blog que contiene numerosas guías e infografías sobre prevención de la EA, consejos para cuidadores, herramientas jurídicas, recursos sociales etc. <https://blog.fpmaragall.org/>
- **Plataforma "INOLVIDABLES"** de reciente creación que nace de la necesidad social de las familias de pacientes con EA y que ofrece información valiosa para las personas cuidadoras. <https://inolvidables.es/>

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS SÍNTOMAS COGNITIVOS

Para tratar los síntomas cognitivos se utilizan los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamina) y la memantina. La evidencia en cuanto a la efectividad de estos medicamentos es bastante limitada y los datos disponibles se limitan a periodos cortos de tiempo, normalmente no superiores a un año; de ahí la necesidad de seleccionar cuidadosamente los pacientes a los que se ha de administrar el tratamiento y de reevaluarlo a los 6 meses. En 2018 el Sistema de Salud francés dejó de financiar estos medicamentos por considerarlos de bajo valor terapéutico^{7,13}.

En la CAE, el consumo en DHD (dosis diarias definidas/1000 habitantes/día) de fármacos para la EA no ha variado mucho en los últimos años (ha pasado de 6,04 DHD en 2019 a 5,54 DHD en 2023). (Fuente: Servicio de Prestaciones de la Dirección de Farmacia)

El tratamiento farmacológico para los síntomas cognitivos de la demencia solo puede ser iniciado por un especialista en neurología o psiquiatría ya que se trata de medicamentos que requieren de visado de inspección. En la tabla 2 se resumen las presentaciones disponibles y las características más importantes de estos fármacos.

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 (30-50% de los pacientes no muestra ningún beneficio), los posibles efectos adversos y la necesidad de retirada cuando dejen de ser efectivos o cuando el estado clínico del paciente lo determine. No es posible identificar a los pacientes que responderán al tratamiento^{3,6,14}.

La respuesta al tratamiento deberá ser revaluada tras un periodo predeterminado (cada 6 meses inicialmente y tras estabilización de forma anual) y si los objetivos no han sido alcanzados, podría considerarse un ajuste y/o suspensión del tratamiento^{6,8}. Para realizar un seguimiento adecuado del paciente (valoración de la respuesta, balance beneficio-riesgo, necesidad de mantener el tratamiento...) es necesario garantizar una coordinación estrecha y comunicación eficaz entre todos los niveles asistenciales (atención primaria, socio-sanitaria/geriátrica, neurología, psiquiatría) que participan en la atención de las personas que sufren EA³.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE): donepezilo, rivastigmina y galantamina

El tratamiento con IACE está basado en la hipótesis colinérgica de la EA, según la cual el déficit cognitivo se debe, en gran medida, al déficit en la transmisión colinérgica. Al inhibir la actividad enzimática se consigue ralentizar la degradación de la acetilcolina y una mayor disponibilidad de dicho neurotransmisor en el cerebro lo que facilita la transmisión colinérgica^{3,14}.

Los IACE son fármacos aprobados para el tratamiento sintomático de la EA en fase leve a moderadamente grave. En general sus efectos a nivel cognitivo son modestos y temporales, apenas proporcionan beneficio sobre las actividades de la vida diaria, la calidad de vida o las alteraciones del comportamiento. No previenen la pérdida neuronal, la atrofia cerebral ni la progresión de la enfermedad. Algunos estudios han observado que su empleo retrasa el inicio de medicación antipsicótica por alteraciones del comportamiento e institucionalización^{5,8,15}.

La eficacia de los tres IACE es similar a dosis terapéuticas, evidenciándose una meseta en la mejoría sintomática a los 6-12 meses de tratamiento. Deben emplearse las dosis recomendadas y aumentarlas de forma lenta en caso de necesidad, monitorizando la efectividad y los efectos adversos, que son dosis dependientes^{3,5}.

Los efectos adversos de los IACE se recogen en la tabla 2. Galantamina se ha asociado con un incremento de la mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo leve.^{14,16}

Memantina

Es un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato. Actúa disminuyendo la hiperestimulación que sufren neuronas de áreas como el hipocampo en etapas moderadamente avanzadas de la EA. Está aprobada para la EA moderada a grave, que es donde ha demostrado cierta eficacia, aunque modesta^{2,3,15}.

Selección de tratamiento

La elección del fármaco debe basarse en el estadio de la enfermedad, la tolerabilidad, el perfil de efectos adversos, la adecuación de la forma farmacéutica y el coste^{3,8,9}.

- No se recomienda iniciar tratamiento en pacientes con GDS<4 o GDS>6, ni en pacientes que no puedan asegurar una adherencia adecuada.
- En pacientes que presenten **EA leve a moderada**, los IACE son una opción de tratamiento.
- En pacientes con **EA moderada** con intolerancia o contraindicación a los IACE, la monoterapia con memantina es una opción de tratamiento.
- En pacientes con **EA grave**, la monoterapia con memantina es una opción de tratamiento.
- En pacientes en tratamiento con **IACE y progresión a EA moderada-grave**, se recomienda valorar la suspensión del IACE e iniciar memantina o combinar IACE con memantina. La terapia combinada de IACE más memantina en enfermedad moderada-grave, parece ser segura, aunque la evidencia disponible sobre su eficacia sigue siendo controvertida.

Fármacos biológicos

Se trata de anticuerpos monoclonales que se unen a la proteína amiloide- β del cerebro y la eliminan. Su mecanismo de acción se basa en la "hipótesis de la cascada amiloide", según la cual, los depósitos de la proteína amiloide- β en el cerebro son la causa principal de la EA. Actualmente están en estudio varios fármacos biológicos (aducanumab, lecanemab...) aunque ninguno de ellos está disponible todavía en Europa¹⁷.

Respecto a aducanumab, el laboratorio retiró la solicitud de autorización de comercialización a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA); sin embargo, en el momento de la retirada, la EMA había recomendado denegar dicha solicitud por considerar que, aunque aducanumab reduce la presencia de amiloide- β en el cerebro, no se ha establecido la relación entre este efecto y la mejoría clínica en los pacientes con EA. Además, existen dudas sobre su seguridad, no suficientemente aclaradas en los estudios¹⁸.

Por otro lado, la solicitud de autorización de comercialización de lecanemab se encuentra actualmente en fase de revisión por la EMA¹⁹.

Otros tratamientos

No está justificado el uso de estatinas, terapia hormonal sustitutiva, vitamina B o E o AINE como tratamiento preventivo. Tampoco hay evidencia que justifique el uso de fármacos como piracetam, selegilina, nicotina, lecitina o Ginkgo biloba^{6,15}.

Es importante que el médico conozca si el paciente está tomando algún producto o suplemento para la EA con el fin de evitar posibles interacciones o reacciones adversas.

Tabla 2. Fármacos para la enfermedad de Alzheimer (adaptada de la referencia 7)

	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina	Donepezilo + Memantina
Presentaciones	– 5 y 10 mg comp recubiertos o comp bucodispersables – 2 mg/ml solución oral	– 1,5, 3, 4,5 y 6 mg cápsulas – 2 mg/ml solución oral – parches diarios: 4,6 mg/24h, 9,5 mg/24h, 13,3 mg/24h – parches dos por semana: 4,6 mg/24h y 9,5 mg/24 h	– 8, 16 y 24 mg cáps de liberación prolongada – 4 mg/ml solución oral	– 10 y 20 mg comp recubiertos o comp bucodispersables – 5 y 10 mg/pulsación solución oral Envase inicio para titular (5, 10, 15 y 20 mg comp)	– 10 mg/10 mg y 10 mg/20 mg comp recubiertos
Dosis inicial y mantenimiento	– 5 mg/día el primer mes y después 10 mg/día (al acostarse). En caso de trastornos del sueño, administrar por la mañana.	– oral: 1,5 mg durante 2-4 semanas y aumento de 3 mg/día cada 2-4 semanas hasta 6-12 mg/día en 2 dosis – parches: 4,6 mg/día durante 1 o 2 meses y luego 9,5 mg. Puede aumentarse a 13,3 mg tras 6 meses	– Cápsulas: 8 mg/día el primer mes, con aumento mensual de 8 mg/día hasta 16 o 24 mg – Solución: 8 mg/día el primer mes, con aumento mensual de 8 mg/día hasta 16 o 24 mg (en dos dosis)	– 5 mg/día la primera semana, con aumento de 5 mg diarios cada semana, hasta 20 mg/día	– 1 comp una vez al día. La combinación a dosis fijas no es adecuada como tratamiento inicial. Solo en pacientes controlados con dosis estables de los componentes individuales administrados simultáneamente. La dosis de la combinación debe basarse en las dosis de los componentes individuales en el momento del cambio.
Efectos adversos	Cardiovasculares: bradicardia, síncope, bloqueo cardíaco, hipertensión Gastrointestinales: náuseas¹, diarrea¹, vómitos¹, dispepsia (especialmente al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis). Psiquiátricos: pesadillas, insomnio (donepezilo>rivastigmina), alucinaciones, agitación (al inicio) Dermatológicos: prurito, dermatitis, edema Otros: cefalea¹, anorexia¹, mareo¹, pérdida de peso, calambres musculares, fatiga, incontinencia urinaria, caídas, broncoespasmo, infecciones del tracto urinario (rivastigmina), resfriado			Cardiovasculares: hipertensión, trombosis Gastrointestinales: estreñimiento, vómitos, pancreatitis Hepatobiliares: elevación de pruebas de función hepática, hepatitis Neurológicos: vértigo, alteraciones del equilibrio o la marcha, convulsiones Otros: disnea, cefalea, fatiga, somnolencia, insomnio, alucinaciones	Ver donepezilo y memantina
Precauciones	Alteraciones de la conducción cardíaca Úlcera péptica EPOC/ asma Convulsiones Obstrucción del tracto urinario Galantamina: precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT (Boletín mensual de la AEMPS)			Enfermedad cardiovascular Insuficiencia hepática Insuficiencia renal Convulsiones Patología ocular (corneal)	Ver donepezilo y memantina
Interacciones²	Fármacos que pueden causar bradicardia (p.ej. beta bloqueantes, antiarrítmicos, antagonistas del calcio, ivabradina) Anticolinérgicos³ (p.ej. antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antiespasmódicos urinarios, excepto mirabegron) Metoclopramida, antipsicóticos (con rivastigmina) Fármacos que pueden prolongar el intervalo QT (p.ej. antiarrítmicos, antagonistas del calcio, escitalopram, citalopram, antipsicóticos o antihistamínicos) Fármacos con actividad colinérgica (p.ej. succinilcolina)			L-dopa, Agonistas dopaminérgicos Anticolinérgicos Barbitúricos y neurolépticos. Antiespasmódicos (dantroleno, baclofeno) Amantadina, cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina Hidroclorotiazida, warfarina	Ver donepezilo y memantina

	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina	Donepezilo + Memantina
Uso en IR o IH	IR y en IH leve o moderada: no necesario ajustar la dosis. IH grave: no se dispone de datos	IR y en IH leve o moderada: no necesario ajustar la dosis. IH grave: no se han realizado estudios.	IR leve o moderada: no necesario ajustar la dosis. IR grave: contraindicada IH moderada: no superar los 16 mg/día IH grave con Child C: contraindicada	IR leve: no necesario ajustar dosis. IR moderada: dosis de 10mg/día. Si se tolera bien después de, al menos 7 días, podría aumentarse hasta 20mg/día. IR grave: dosis de 10 mg/día. IH leve o moderada: no necesario ajustar dosis IH grave: no existen datos disponibles por lo que no se recomienda su uso	Ver donepezilo y memantina
Observaciones		Preferiblemente con alimentos	Preferiblemente con alimentos		

Tabla elaborada a partir de los datos de las fichas técnicas de los medicamentos disponibles en el Centro de información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Consultado en marzo de 2024. Enlace: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.

IH: insuficiencia hepática, IR: insuficiencia renal, IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa.

- (1) según ficha técnica, son reacciones adversas muy frecuentes (>10%).
- (2) rivastigmina tiene menos interacciones que los otros IACE, dado que no se metaboliza por el citocromo P450.
- (3) la combinación con fármacos anticolinérgicos no está recomendada por su mecanismo de acción antagónico. La mayor actividad anticolinérgica se ha relacionado con un aumento de deterioro cognitivo/ funcional y de ingresos por caídas. Las personas mayores son particularmente sensibles a los efectos anticolinérgicos, por lo que parece cada vez más evidente la importancia de valorar en cada caso particular la necesidad del tratamiento con este tipo de medicamentos, teniendo en cuenta la seguridad de cada uno de los fármacos, la carga anticolinérgica total y la magnitud del beneficio clínico esperado⁸.

DEPRESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

El uso apropiado de los fármacos para la EA supone tanto la prescripción a los pacientes con posibilidades de obtener beneficio como la retirada del tratamiento cuando los riesgos superan a los beneficios. La posibilidad de retirar el tratamiento farmacológico para la EA debe ser tomada en cuenta por los clínicos, los pacientes y los familiares/cuidadores desde el momento del inicio del tratamiento y a lo largo del mismo. Esto facilitará la decisión de deprescribirlo llegado el momento, aunque la persona con demencia ya no sea capaz de participar activamente, ya que sus familiares/cuidadores podrán decidir de acuerdo con sus valores y preferencias previas, garantizando que sean respetadas sus voluntades anticipadas^{3,20,21}.

Por ello, antes de iniciar el tratamiento es interesante concretar (de un modo realista) aquellos resultados que se van a considerar importantes para el paciente y sus familias. Los objetivos deberán ser revaluados periódicamente y si no han sido alcanzados, podría considerarse un intento de reducción de dosis y/o suspensión del tratamiento^{3,22}.

La deprescripción de tratamientos potencialmente inapropiados en pacientes con demencia presenta beneficios tales como la disminución de la incidencia de eventos adversos, la reducción de la carga de medicación (importante sobre todo en pacientes con disfagia), la mejora de la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus cuidadores y disminución del coste del tratamiento²³.

¿CUÁNDO DEPRESCRIBIR?

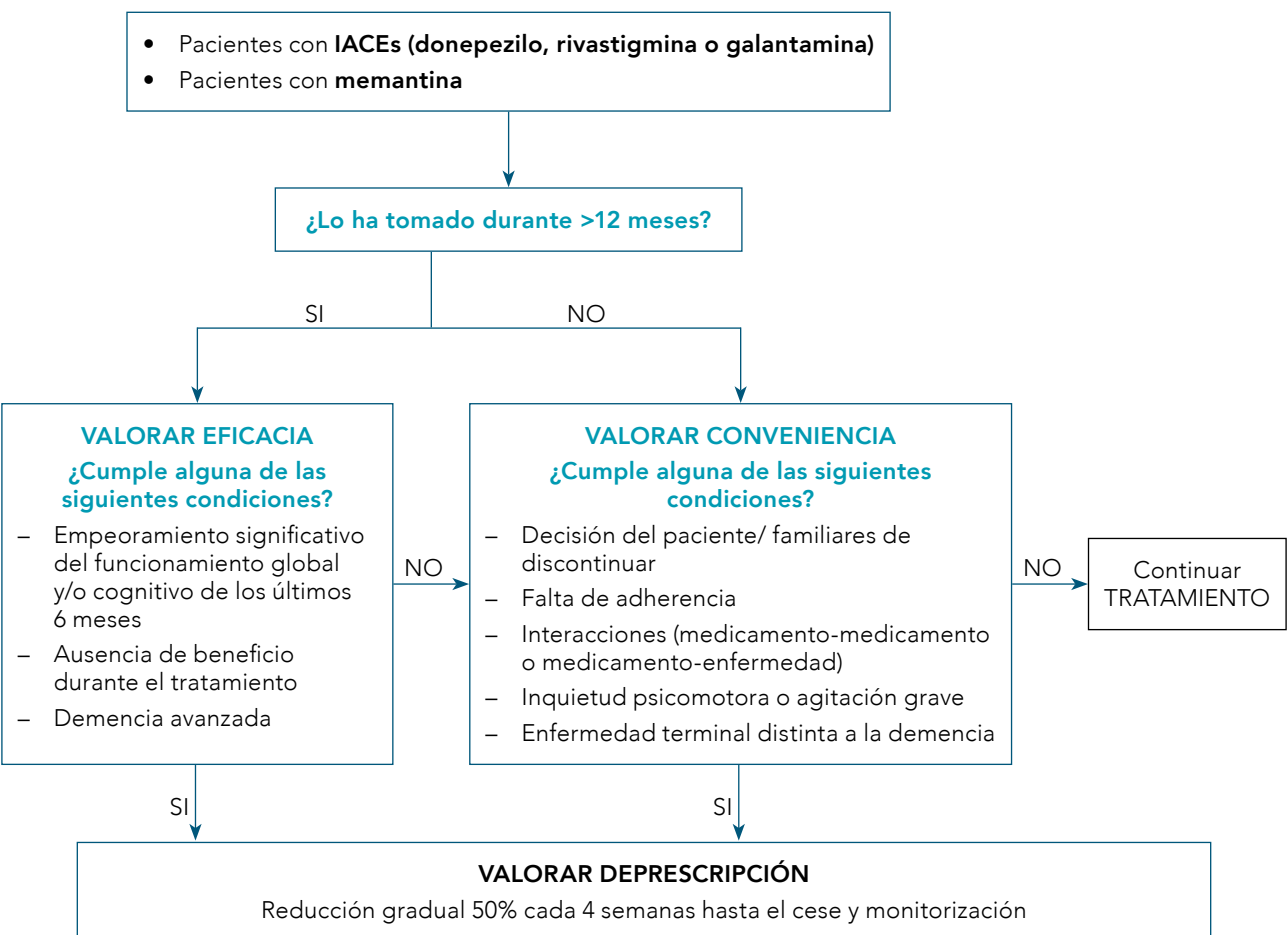
La decisión de deprescribir los fármacos para la EA supone un reto debido a la incertidumbre acerca de si el tratamiento está aportando un beneficio al paciente²⁴. Debe realizarse siempre tras una valoración individual de los posibles beneficios y riesgos y una toma de decisiones compartida, basada en los objetivos clínicos y los valores y preferencias del paciente y de su familia^{20,22,25}. Ver tabla 3.

Tabla 3. Recomendaciones para deprescribir IACEs o memantina^{20,21,24}

Pacientes con EA en tratamiento con IACEs o memantina. Valorar deprescribir si cumple alguno de estos criterios:
• Empeoramiento significativo del funcionamiento cognitivo o global en los últimos 6 meses (en ausencia de otras condiciones médicas o ambientales) • No existe beneficio (mejora, estabilización o ralentización del deterioro) • Demencia avanzada o demencia terminal (esperanza de vida limitada, dependiente para las actividades diarias, etc.) • Presencia de efectos adversos relevantes (síncope, molestias gastrointestinales sostenidas o pérdida de peso relevante) • Agitación/inquietud psicomotora grave • Enfermedad terminal distinta de la demencia • Interacciones relevantes (medicamento/medicamento o medicamento/enfermedad) • Falta de adherencia que no se puede resolver • Rechazo del paciente/ familiar/cuidador o incapacidad para tomar la medicación • Presencia de comorbilidad que invierta el balance beneficio-riesgo

En la siguiente figura se presenta un algoritmo de ayuda a la deprescripción de fármacos en la EA.

ALGORITMO DE DEPRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS EN EA (adaptado de 26)



¿CÓMO DEPRESCRIBIR?

Las recomendaciones generales de cara a la deprescripción serían:

- Reducir gradualmente la dosis para evitar la aparición de reacciones adversas graves de abstinencia. Lo ideal es reducir la dosis a la mitad cada cuatro semanas hasta la dosis más baja disponible y luego suspenderla^{20,21}; para medicamentos cuya dosis no se puede fraccionar, se valorarán otro tipo de presentaciones disponibles (ver tabla 2).
- Valorar al paciente a las cuatro semanas de cada reducción de dosis y al finalizar el tratamiento, o con más frecuencia en los pacientes con mayor riesgo de reacciones adversas graves de abstinencia²⁰. Considerar el cambio a lo largo del periodo completo y no las fluctuaciones diarias de la enfermedad.
- Aquellos pacientes que hayan mostrado una reducción clínicamente significativa en sus síntomas neuropsiquiátricos podrían continuar con el tratamiento incluso si hay evidencia de deterioro cognitivo o funcional²⁵.
- Si se producen cambios neuropsiquiátricos sustanciales en la primera semana después de una reducción o interrupción de la dosis (p. ej., agitación, agresividad, alucinaciones o disminución de la conciencia), debe volverse a la dosis inmediatamente anterior²⁷ y tras la estabilización, es razonable intentar deprescribir nuevamente con una reducción más gradual.
- El tratamiento debería reiniciarse si el paciente muestra empeoramiento de su nivel cognitivo o de su funcionamiento global que se relacionen temporalmente con la reducción de la dosis¹⁴.
- Durante la discontinuación debe asegurarse que los cambios en la condición del paciente no son debidos a otras causas (deshidratación, infección intercurrente...).

IDEAS CLAVE

- En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento que logre la curación o detención del proceso neurodegenerativo asociado a la EA. Solo se dispone de tratamientos sintomáticos.
- La respuesta al tratamiento deberá ser revaluada cada 6 meses inicialmente y tras estabilización de forma anual. Si los objetivos no se alcanzan, considerar ajuste y/o suspensión del tratamiento.
- Los clínicos, el paciente y los familiares/cuidadores deberían considerar la deprescripción desde que se prescribe el medicamento por primera vez y a lo largo de todo el tratamiento.
- La deprescripción debe hacerse de forma gradual, valorando al paciente tras cada reducción de dosis. El tratamiento debería reiniciarse si el paciente empeora su nivel cognitivo o su funcionamiento global debido a la retirada.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a Manuel Fernández Martínez, neurólogo del Hospital Universitario de Cruces, la revisión del texto, así como sus acertados comentarios y sugerencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. [Guía oficial de práctica clínica en demencias](#). Sociedad Española de Neurología; 2018
2. [Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias](#). Madrid: Centro de Publicaciones del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019.
3. [Recomendaciones para el uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de las demencias](#). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Servicio Andaluz de Salud; 2022.
4. Ruíz-Hernández M, Mur-Gomar R, Montejano-Lozoya R. Efectividad de las terapias no farmacológicas en personas con alzheimer: una revisión sistemática. *Rev Esp Salud Publica*. 2023 Oct 18;97:e202310086. Spanish. PMID: 37921372.
5. [Demencia tipo Alzheimer](#). Guía Fisterra; 2021 [consultado 6/10/2023].
6. Departamento de Salud del Gobierno Vasco. [Seguimiento y retirada de fármacos antidepresión](#). Vitoria-Gasteiz, 2016.
7. [Deprescripción en demencia](#). Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. 2020;8(2).
8. [Pildora formativa: Medicamentos para la enfermedad de Alzheimer](#). Comunidad de Madrid. Buenas prácticas de medicamentos y productos sanitarios en centros sociosanitarios. 2019;10.
9. [Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers](#). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 [consultado 6/10/2023].
10. Pink J, O'Brien J, Robinson L, Longson D; Guideline Committee. Dementia: assessment, management and support: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2018 Jun 20;361:k2438. doi: 10.1136/bmj.k2438. PMID: 29925626.

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la **promoción del uso racional del medicamento** para obtener un mejor estado de salud de la población».

11. Rosa Matilla-Moraa, Rosa María Martínez-Piédrolab y Javier Fernández Huetec, [Eficacia de la terapia ocupacional y otras terapias no farmacológicas en el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer](#). Rev Esp Geriatr Gerontol. 2016;51(6):349-356
12. Igado Vilanova M. [Cuidando a una persona con Alzheimer. Impacto en la calidad de vida del cuidador principal](#). NPunto. 2021;4(45):56-81.
13. [Medicamentos para el Alzheimer: ¡por fin no reembolsables en Francia!](#) Rev Prescrire 2018; 38 (416).
14. Press D., Alexander M. [Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia](#). En: Uptodate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [consultado 6/10/2023].
15. Press D., Bush SS. [Treatment of Alzheimer disease](#). En: Uptodate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [consultado 6/10/2023].
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Galantamina \(Reminyl®\): Incremento de la mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo leve. Datos preliminares de dos ensayos clínicos](#). Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ref: 2005/02.2005
17. Rita Rubin, MA. [Who Should and Can Get Lecanemab, the New Alzheimer Disease Drug?](#) JAMA. 2023; 330(15):1411-1415. doi:10.1001/jama.2023.14443
18. European Medicines Agency (EMA). [Aduhelm \(aducanumab\)](#). [consultado 20/12/2023].
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano \(CHMP\) de abril 2023](#). NIPO: 134-23-006-9
20. Reeve E, Farrell B, Thompson W, Herrmann N, Sketris I, Magin PJ, et al. [Deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: guideline summary](#). Med J Aust 2019 Mar; 210(4):174-179. doi: 10.5694/mja2.50015
21. Ismail Z, Black SE, Camicioli R, Chertkow H, Herrmann N, Laforce R, et al. [Recommendations of the 5th Canadian Consensus Conference on the diagnosis and treatment of dementia](#). Alzheimers Dement. 2020 Aug; 16(8):1182-1195. doi: 10.1002/alz.12105
22. Renn BN, Asghar-Ali AA, Thielke S, Catic A, Martini SR, Mitchell BG, et al. [A Systematic Review of Practice Guidelines and Recommendations for Discontinuation of Cholinesterase Inhibitors in Dementia](#). Am J Geriatr Psychiatry. 2018 Feb; 26(2):134-147. doi: 10.1016/j.jagp.2017.09.027
23. Wang C, Roberts E, Smith G, Carland JE, Cordato NJ. [Tools for deprescribing in severe dementia: A scoping review](#). Int J Geriatr Psychiatry. 2023 Jul; 38(7):e5959. doi: 10.1002/gps.5959
24. Steinman M., Reeve E. [Deprescribing](#). En: Uptodate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [consultado 6/10/2023].
25. Rojas-Rozo L, Lee L, Khanassov V, Sivananthan S, Ismail Z, Gauthier S, et al. [Latest Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia: What's in It for Primary Care?](#) Can J Aging. 2024 Jun; 43(2):185-196. doi: 10.1017/S0714980823000521.
26. Deprescription.org (internet). College of Family Physicians of Canada, the Canadian Pharmacists Association, Choosing Wisely Canada, CADTH, the Canadian Institute for Health Information and the Institute for Healthcare Improvement. [Cholinesterase Inhibitor \(ChEI\) and Memantine Deprescribing Algorithm 2018](#). [consultado 6/10/2023].
27. Herrmann N, Ismail Z, Collins R, Desmarais P, Goodarzi Z, Henri-Bhargava A, et al. [CCCDT5 recommendations on the deprescribing of cognitive enhancers in dementia](#). Alzheimer's Dement. 2022; 8:e12099.

Este boletín debe citarse: Enfermedad de Alzheimer: puesta al día. INFAC. 2024;32(7):76-85.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: al farmacéutico de atención primaria de su OSI o a CEVIME o al e-mail: infac@osakidetza.eus

Consejo de Redacción: Iñigo Aizpurua¹, Iciar Alfonso², Ainhoa Arana³, María Armendáriz³, Markel Brouard⁴, Saioa Domingo³, Maitane Elola⁵, Arritxu Etxebarria³, Julia Fernández³, Isabel Fontán³, Leire Gil³, Ana Isabel Giménez³, Juan José Iglesias⁴, Josune Iribar³, Nekane Jaio³, Itxasne Lekue³, M^a José López¹, Javier Martínez³, Mónica Martínez³, Teresa Morera⁶, Carmela Mozo³, Elena Olloquiegi³, Elena Ruiz de Velasco³, Amaia Sagastibelza⁷, Rita Sainz de Rozas³, Inés San José³, Maitane Umerez³, Elena Valverde³, Miren Zubillaga⁴.

1. Farmacéutico/a CEVIME; 2. Farmacóloga clínica; 3. Farmacéutico/a de atención primaria; 4. Médico/a de familia; 5. Médica de medicina interna; 6. Profesora de farmacología (UPV); 7. Pediatra de atención primaria.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>



Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

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

