

PROTOCOLO DE UTILIZACIÓN TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

1. INTRODUCCIÓN

El Comité Clínico Permanente de Medicamentos Neurológicos ha establecido las recomendaciones para criterios de *inicio*, *monitorización* y *retirada* de medicamentos empleados en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer (EA), tras la revisión por parte del grupo de trabajo correspondiente del que han formado parte neurólogos, médicos de familia, farmacólogos, farmacéuticos.

Fármacos incluidos en el presente protocolo: donepezilo, galantamina, rivastigmina y memantina.

2. CRITERIOS DE INICIO

- *Diagnóstico*: Pacientes con deterioro cognitivo tipo Alzheimer.
- *Gravedad de la enfermedad*: (ver en Anexo I la Escala GDS) pacientes que presenten un estadio GDS 4-6 (escala de 1 a 7).
 - GDS 4: Deterioro cognitivo moderado.
 - GDS 5: Deterioro cognitivo moderadamente grave.
 - GDS 6: Deterioro cognitivo grave.
- *Pacientes no candidatos a iniciar tratamiento* con donepezilo, galantamina, rivastigmina o memantina:
 - No deben iniciarse tratamiento con estos fármacos en pacientes por debajo de un estadio 4 o por encima de un estadio 6.
 - No debe iniciarse tratamiento con estos fármacos en pacientes con deterioro cognitivo leve.
 - Sólo debe iniciarse si se dispone de un cuidador que vigile regularmente la toma del medicamento por el paciente.

3. SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

La elección del fármaco debe basarse en el **estadio de la enfermedad**, la **seguridad** (perfil de efectos adversos y tolerabilidad), la **facilidad de uso** y el **coste** de la medicación. Se deben tener en cuenta la posibilidad de realizar un seguimiento adecuado de la misma. **Si no se pudiera ofrecerse una monitorización adecuada sería aconsejable suspender estos fármacos** dada la probabilidad de que su uso continuado se prolongue hasta que el balance beneficio-riesgo sea desfavorable o hasta que el GDS sea de 7.

3.1. Según la *eficacia* y el estadio de la enfermedad:

1. Pacientes con **estadio GDS 4**: iniciar tratamiento con algún inhibidor de acetilcolinesterasas (iACE: donepezilo, galantamina o rivastigmina). Valorar uso de memantina en caso de intolerancia/contraindicación de iACE.
2. Pacientes con **estadio GDS 5**: iniciar tratamiento con algún iACE (donepezilo, galantamina

o rivastigima). Valorar uso de memantina en caso de intolerancia/contraindicación de iACE.

3. Pacientes con **estadio GDS 6**: valorar la suspensión del iACE e iniciar tratamiento con memantina. El uso combinado de iACE y memantina no ha demostrado beneficio clínico en el tratamiento de la EA con deterioro cognitivo grave.

Se considera que todos los iACE son eficaces para la EA sin diferencias significativas entre ellos.

3.2. Según la seguridad:

iACE

- *Por su efecto colinérgico, se recomienda tener precaución especial cuando se utilicen en pacientes con alguno de los siguientes procesos:*

- *Alteraciones del ritmo cardíaco: en pacientes con síndrome del nodo sinusal o con trastornos de la conducción supraventricular (bloqueo sinoauricular a auriculoventricular).*
- *Alteraciones gastrointestinales: en pacientes con úlcera gástrica o duodenal o pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroideos.*
- *Asma o enfermedad pulmonar obstructiva.*
- *Hipertrofia prostática u obstrucción urinaria. Pueden causar obstrucción al flujo de salida*
- *Anestesia: posible aumento de la relajación muscular del tipo succinilcolina durante la anestesia.*
- *Procesos neurológicos:*
 - *Epilepsia. Potencial para causar convulsiones*
 - *Pueden empeorar los síntomas extrapiramidales.*

- *Interacciones y precauciones con otros fármacos (ver anexo)*

- *Precaución en administración conjunta con **fármacos con acción anticolinérgica**. La prescripción asociada de anticolinérgicos podría reducir la eficacia de iACE y llevar a un empeoramiento cognitivos e incluso a un cuadro confusional, que pueden ser erróneamente atribuidos a progresión de la demencia (ver anexo II).*
- *Tratamiento concomitante con fármacos con acción colinérgica: neostigmina, piridostigmina, o pilocarpina administrada por vía sistémica.*
- *Potencial acción sinérgica con tratamientos concomitantes que tienen efecto sobre la conducción cardíaca, y que pueden producir bradicardia, como betabloqueantes (atenolol, bisoprolol, metoprolol), digoxina, antagonistas del calcio y amiodarona.*
- *Se debe también tener precaución con agentes cardiológicos y otros no cardiológicos con potencial para causar torsade de pointes (antipsicóticos, antidepresivos, antibióticos y antihistamínicos).*

- *Seguimiento de los efectos secundarios:*

- *Síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos): son los más frecuentes entre los anticolinesterásicos. Son dosis dependiente y suelen reducirse con el tiempo o reducción de dosis.*
- *Anorexia y pérdida de peso: son más frecuentes que con placebo pero la importancia clínica en un paciente individual es difícil de evaluar dado que la demencia en si misma se asocia frecuentemente a pérdida de peso.*
- *Bradicardia e hipotensión: pueden aparecer bradicardia, bloqueo cardíaco o síncope debido al aumento del tono vagal secundario a la medicación. Los anticolinesterásicos se deben suspender en pacientes que desarrollen hipotensión o bradicardia sintomática en los que no se identifique otra causa corregible (ej antihipertensivos). Los anticolinesterásicos están contraindicados en pacientes con bradicardia sinusal de base o con trastornos de la conducción cardíaca conocidos como enfermedad del seno o bloqueo cardíaco incompleto.*

3.3 Según la facilidad de uso:

Los medicamentos comercializados con donepezilo, galantamina, rivastigmina o memantina como principio activo se presentan en las siguientes formas farmacéuticas: Comprimidos, comprimidos bucodispersables, cápsulas, cápsulas de liberación prolongada, solución oral, parches transdérmicos.

En tabla I y II (anexo III) se recogen las diferentes formas farmacéuticas disponibles para cada uno de los fármacos.

3.4. Según el coste:

Dentro del mismo estadio de la enfermedad se utilizará la opción de tratamiento que suponga menor coste. (ver anexo III)

4. MONITORIZACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD

El tratamiento debe continuar sólo cuando se considera que tienen un efecto útil sobre los síntomas cognitivos, globales, funcionales o conductuales y un retraso en el ingreso en residencia. Debe hacerse un seguimiento o monitorización de resultados.

Dada la complejidad de completar en la práctica clínica habitual las escalas de evaluación de los ensayos clínicos, como la subescala de cognición ADASCog, se considera mucho más práctico evaluar los cambios en la gravedad de la enfermedad utilizando el MMSE. Un paciente no tratado tiene una disminución promedio en la puntuación MMSE de 2 a 4 puntos por año. Una esperable respuesta al tratamiento reflejaría una disminución de <2 puntos por año. Es razonable cambiar a otro iACE si la disminución en la puntuación del MMSE es de 2 a 4 puntos después de 1 año de tratamiento con las dosis máximas tolerables de la terapia elegida.

En caso de respuesta subóptima, se podrá plantear un ascenso de dosis; para ello cada fabricante indica las recomendaciones de cambio entre las dosis y las formulaciones de un mismo medicamento en su ficha técnica, o se podrá indicar un cambio de fármaco; la duración del período de lavado entre los diferentes fármacos puede basarse en las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos, aunque generalmente se considera suficiente una semana.

En caso de interrupción por eventos adversos o intolerancia, se podrá indicar un cambio de fármaco. Los datos ofrecidos por la industria que comercializa estos fármacos, informan de tasas de interrupción debido a eventos adversos entre 5–15%, mientras que los estudios de cohorte posteriores a la comercialización han informado de hasta un 35% de interrupción debido a eventos adversos en las primeras 12 semanas de su inicio.

El uso combinado de iACE y memantina no ha demostrado beneficio clínico en el tratamiento de la EA con deterioro cognitivo grave.

5. CRITERIOS DE RETIRADA

La interrupción del tratamiento debe ser considerada cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico ni alternativas terapéuticas. Si tras 12 meses de tratamiento con las dosis máximas tolerables de mantenimiento, el índice de declive de los síntomas de demencia del paciente no se modifica favorablemente, y no existen alternativas terapéuticas, debe interrumpirse el tratamiento.

Es razonable considerar que los pacientes tratados con iACE o memantina alcanzarán un nivel de gravedad de su EA sobre el cual es poco probable que estos medicamentos ofrezcan algún beneficio.

Con independencia de las consideraciones previas, debe tenerse en cuenta:

- a. iACE: suspender en deterioro cognitivo grave GDS 6, Minimental inferior a 10 e institucionalizados (criterios de uso en los estudios pivotaes de los fármacos).
- b. Memantina; suspender en deterioro cognitivo muy grave GDS 7.

Cuando se ha tomado la decisión de interrumpir el tratamiento debido a la percepción de falta de efectividad, la sugerencia es que la dosis disminuya gradualmente antes de suspender el fármaco y que el paciente sea vigilado durante los próximos 1 a 3 meses por si se evidenciara un empeoramiento importante. Si se produce este empeoramiento, se sugiere que se considere la reintroducción del tratamiento siempre ajustado a los criterios de indicación propuestos en los apartados anteriores.

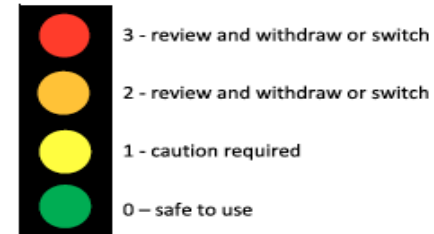
6. BIBLIOGRAFÍA (Junio 2018)

1. Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care. CG42. (NICE Guidance).
2. Fichas técnicas de los medicamentos con composición en donepezilo, galantamina, rivastigima o memantina. Consultado el 13/06/2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>.
3. Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J., and Crook, T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. American Journal of Psychiatry, 1982, 139: 1136-1139
4. Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. Can Fam Physician 2014;60:433-8
5. http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut_territori/barcelona/documentos/arxiu/instruccio_1_2011.pdf
6. Press D., Alexander M. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. Uptodate 2018.
7. López-Locanto O. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Arch Med Interna 2015; 37(1):61-67.
8. Bishara D, Harwood D, Sauer J, Taylor DM. Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. Int J Geriatr Psychiatry. 2017;32(6):650-656

Anexo I: Escala GDS

Estadio GDS	Características
GDS 1. Ausencia de alteración cognitiva	Ausencia de dificultades objetivas o subjetivas
GDS 2. Defecto cognitivo muy leve	Quejas de pérdida de memoria. No se objetiva déficit en el examen clínico. Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología
GDS 3. Defecto cognitivo leve	<p>Primeros defectos claros</p> <p>Manifestación en una o más de estas áreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Haberse perdido en un lugar no familiar - Evidencia de rendimiento laboral pobre - Dificultad incipiente para evocar nombres de persona - Tras la lectura retiene escaso material - Olvida la ubicación, pierde o coloca erróneamente objetos de valor - Escasa capacidad para recordar a personas nuevas que ha conocido - Disminución de la capacidad organizativa. Se observa evidencia objetiva de defectos de memoria únicamente en una entrevista intensiva
GDS 4. Defecto cognitivo moderado	<p>Disminución de la capacidad para realizar tareas complejas</p> <p>Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Conocimiento disminuido de acontecimientos actuales y recientes - El paciente puede presentar cierto déficit en el recuerdo de su historia personal. - Dificultad de concentración evidente en la sustracción seriada. - Capacidad disminuida para viajar, controlar su economía, etc. <p>Frecuentemente no hay defectos en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Orientación en tiempo y persona - Reconocimiento de caras y personas familiares - Capacidad de viajar a lugares conocidos <p>La negación es el mecanismo de defensa predominante</p>
GDS 5. Defecto cognitivo moderadamente grave	El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia. Requiere asistencia para escoger su ropa. Es incapaz de recordar aspectos importantes de su vida cotidiana (dirección, teléfono, nombres de familiares). Es frecuente cierta desorientación en tiempo o en lugar. Dificultad para contar al revés desde 40 de 4 en 4 o desde 20 de 2 en 2. Sabe su nombre y generalmente el de su esposa e hijos
GDS 6. Defecto cognitivo grave	Se viste incorrectamente sin asistencia o indicaciones. Olvida a veces el nombre de su esposa de quien depende para vivir. Retiene algunos datos del pasado. Desorientación témporoespacial. Dificultad para contar de 10 en 10 en orden inverso o directo. Recuerda su nombre y diferencia los familiares de los desconocidos. Ritmo diurno frecuentemente alterado. Presenta cambios de la personalidad y la afectividad (delirio, síntomas obsesivos, ansiedad, agitación o agresividad y abulia cognoscitiva).
GDS 7. Defecto cognitivo muy grave	Pérdida progresiva de todas las capacidades verbales y motoras. Con frecuencia se observan signos neurológicos

Anexo II: Interacciones y precauciones



Limited data so unable to score		Drugs with AEC score of 0		Drugs with AEC score of 1	Drugs with AEC score of 2	Drugs with AEC score of 3
Alendronic Acid	Ramipril	Alprazolam	Lovastatin	Amiodarone	Amantadine	Alimemazine (trimeprazine)
Allopurinol	Rivaroxaban	Amlodipine	Lurasidone	Aripiprazole	Chlorphenamine	Amitriptyline
Anastrozole	Rosuvastatin	Amoxicillin	Meloxicam	Bromocriptine	Desipramine	Atropine
Apixaban	Spironolactone	Aspirin	Metoclopramide	Carbamazepine	Dicycloverine (dicyclomine)	Benztropine
Baclofen	Tamoxifen	Atenolol	Metoprolol	Citalopram	Dimenhydrinate	Chlorpromazine
Bisoprolol	Topiramate	Atorvastatin	Moclobemide	Diazepam	Diphenhydramine	Clemastine
Bumetanide	Tizanidine	Bupropion	Morphine	Domperidone	Disopyramide	Clomipramine
Captopril	Verapamil	Cephalixin	Naproxen	Fentanyl	Levomepromazine (methotrimeprazine)	Clozapine
Carbimazole	Zopiclone	Cetirizine	Omeprazole	Fluoxetine	Olanzapine	Cyproheptadine
Carvedilol	Zotepine*	Chlordiazepoxide	Paracetamol	Fluphenazine	Paroxetine	Dothiepin
Chlortalidone		Cimetidine	Pantoprazole	Hydroxyzine	Pethidine	Doxepin
Clarithromycin		Ciprofloxacin	Pravastatin	Iloperidone	Pimozide	Hyoscine hydrobromide
Clonazepam		Clopidogrel	Propranolol	Lithium	Prochlorperazine	Imipramine
Codeine		Darifenacin	Rabeprazole	Mirtazapine	Promazine	Lofepramine
Colchicine		Diclofenac	Ranitidine	Perphenazine	Proprantheline	Nortriptyline
Dabigatran		Diltiazem	Risperidone	Prednisolone	Quetiapine	Orphenadrine
Dexamethasone		Enalapril	Rosiglitazone	Quinidine	Tolterodine	Oxybutynin
Dextropropoxyphene		Entacapone	Simvastatin	Sertindole	Trifluoperazine	Procyclidine
Digoxin		Fexofenadine	Theophylline	Sertraline		Promethazine
Erythromycin		Fluvoxamine	Thyroxine	Solifenacin		Trihexyphenidryl (benzhexol)
Flavoxate*		Furosemide	Tramadol	Temazepam		Trimipramine
Hydrocodone		Gabapentin	Trazodone			
Irbesartan		Gliclazide	Trimethoprim			
Lansoprazole		Haloperidol	Trospium			
Levetiracetam		Ibuprofen	Venlafaxine			
Metformin		Ketorolac	Valproate			
Methocarbamol		Lamotrigine	Warfarin			
Methotrexate		Levodopa	Ziprasidone			
Nitrofurantoin		Lisinopril	Zolpidem			
Oxcarbazepine		Loperamide				
Oxycodone		Loratadine				
Phenytoin		Lorazepam				
Pregabalin		Losartan				

*These drugs have confirmed anticholinergic activity but the extent and clinical significance of this is unknown.

Bishara D et al. Int J Geriatr Psychiatry. 2017;32(6):650-656.

Anexo III:

Tabla I. Costes año de los tratamientos para la enfermedad de Alzheimer.

GRUPO	FARMACO	DOSIS	VIA ADM	PVP	PVP/AÑO
iACE	Donepezilo	5mg	Oral (recubierto, bucodisp)	32,58	424 €
		10mg		65,16	847 €
	Galantamina	8mg (inicio)	Oral (caps duras liberación prolongada)	23,12	
		16mg		46,24	601 €
		24mg		69,36	902 €
		20 mg/5 ml	Solución 100ml	41,29	743 €
	Rivastigmina	1,5mg (inicio)	Oral (caps)	11,55	150 €
		3mg	Oral (56 caps)	46,21	601 €
		3 mg	Oral (112 caps)	92,42	601 €
		4,5mg	Oral caps (56 caps)	69,31	901 €
		4,5 mg	Oral caps (112 caps)	138,62	901 €
		6mg	Oral (56 caps)	92,42	1.201 €
		6mg	Oral (112 caps)	170,88	1.111 €
		4,6mg	transd	33,19	398 €
		9,5mg	x60 parches	137,08	822 €
13,3mg		x60 parches	175,6	1.054 €	
10 mg/5ml	Solución 120 ml	66,02	990 €		
NMDA	Memantina	10mg (inicio)	Oral(recubiertos y bucodisp) (x112)	144,2	937 €
		20mg	x56	144,2	937 €
		5mg/10mg/15mg/20mg	28 comprimidos (escalada de dosis)	45,24	
		5 mg/dosis.	Solución oral. 200 dosis	129,26	944 €
<i>Fuente de información Farma. Noviembre 2018</i>					

Tabla II. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. [Adaptado de López-Locanto O. Arch Med Interna 2015; 37(1):61-67]]

Fármaco	Dosis inicial	Titulación	Observaciones
Donepezilo	5 mg al acostarse	Subir 5 mg a las 4 semanas (si existe mala tolerancia se puede prolongar) a 10 mg por la noche	Comprimidos de 5 y 10 mg y solución oral
Galantamina	4 mg al día	Duplicar la dosis cada 15 días hasta un máximo de 24 mg/día	Comprimidos 8 y 12 mg
Galantamina acción prolongada	8 mg/día única dosis	Subir a 16 mg al mes y a 24 mg al otro mes en única dosis	Comprimidos 8 y 16 mg
Rivastigmina oral	1.5 mg cada 12 horas	Subir a 3 mg cada 12 horas al mes hasta un máximo de 24 mg/día	Comp 1.5, 3, 4.5 y 6 mg
Rivastigmina subcutánea	Parche de 5 cm ² , 4.6 mg al día sin horas de descanso	Subir a las 4 semanas a parche de 10 cm ² , 9.5 mg al día	Parche subcutáneo 5 y 10 cm ²
Memantina	5 mg al día	Subir 5 mg al día cada semana hasta un máximo de 20 mg	Comprimidos de 10 y 20 mg