

DEPRESCRIPCIÓN DE LOS FÁRMACOS ESPECÍFICOS PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Hernández Zegarra PA¹, Fernández Ibáñez JM¹, Rueda Medina P²,
Morales Ballesteros MC¹, Fernández-Clemente Martín-Orozco LJ³
Sección de Geriatría¹, Servicio de Neurología², Servicio de Medicina Interna³
Hospital General La Mancha-Centro

SUMARIO

1. Introducción.
2. Diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.
3. Efectividad del tratamiento con IACES y memantina.
4. Efectos adversos.
5. Cuándo iniciar la deprescripción.
6. Cómo deprescribir.

Las demencias, especialmente la enfermedad de Alzheimer (EA), son uno de los principales problemas de Salud Pública de nuestro tiempo. Los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (IACES) y la memantina son los principales fármacos para el tratamiento de esta enfermedad. Aunque no hay suficiente evidencia para recomendarlos en todas las fases de la misma, con frecuencia se mantienen de forma indefinida, sin hacer una reevaluación periódica del beneficio clínico para el paciente. Esto conlleva la exposición a efectos adversos e interacciones, y costes para el sistema sanitario. En este artículo se revisan las recomendaciones actuales sobre el manejo de estos fármacos y las situaciones en las que desde cualquiera de los niveles asistenciales puede valorarse la retirada del tratamiento.

1. INTRODUCCIÓN

La **demencia** es un síndrome caracterizado por deterioro cognitivo progresivo y de las actividades de la vida diaria, acompañado, en la mayor parte de los pacientes, por alteraciones de conducta. Es la séptima causa de muerte en el mundo y está incluida entre las 10 enfermedades que más contribuyen a la discapacidad en mayores de 60 años¹. El número de pacientes con demencia se incrementa cada año a nivel mundial. Actualmente en España existen más de 700.000 personas afectadas y se estima que en 2050 el número se habrá duplicado y se acercará a los dos millones². En Castilla La-Mancha la prescripción de estos fármacos supuso en el año 2023 un gasto de 11 millones de euros.

Es necesario un abordaje global que incluya medidas farmacológicas específicas, medidas no farmacológicas³, un adecuado tratamiento de la comorbilidad⁴, y prevención y tratamiento de los síntomas psicológicos y de conducta.⁵

En cuanto al **tratamiento farmacológico**, los IACES y la memantina son los únicos medicamentos aprobados para el tratamiento sintomático de las demencias. Aunque consiguen mejorías modestas en la función cognitiva, en la conducta y en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), sus beneficios, en cuanto a mejoría clínica significativa, son controvertidos⁶. Las recomendaciones actuales son poco claras, en lo que se refiere a cómo valorar la eficacia del tratamiento y cuánto tiempo o hasta qué fase de la enfermedad es adecuado mantenerlo.⁷

2. DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Los **criterios diagnósticos** más utilizados para diagnóstico de EA desde 1984, han sido los del grupo **NINCDS-ADRDA**. Su sensibilidad era adecuada (media del 81%) pero con una especificidad del 70%, que podía disminuir hasta el 48%, si se incluyen los casos de EA posible. Con el creciente conocimiento de las bases biológicas de la enfermedad y el desarrollo de biomarcadores, se pusieron en evidencia limitaciones de aquellos criterios diagnósticos.

Teniendo en cuenta estas acotaciones, el **IWG** (*International Working Group for new research criteria for the diagnosis of AD*) y el **NIA-AA** (*National Institute of Aging y la Alzheimer's Association*) han publicado unas nuevas actualizaciones con criterios diagnósticos para cada fase de la enfermedad. Se han realizado revisiones periódicas de los mismos, con nueva comunicación en el año 2024.⁸

En la evolución de esta enfermedad en la práctica clínica se suele utilizar la **escala GDS** (*Global deterioration Scale*) de Reisberg, que determina el grado de afectación funcional basándose en la gravedad de la afectación cognitiva, incluye un *continuum* evolutivo de 7 etapas, definiendo la fase de demencia a partir del estadio 4 (**Tabla 1**).

Una herramienta que se utiliza para el seguimiento de forma generalizada es el **MMSE** (*Mini Mental State Exam*), que es una breve y sencilla prueba que resulta útil en el "screening" del deterioro cognitivo, siendo referencia en ensayos clínicos para establecer el plan terapéutico con IACE o memantina^{9,10}.

Tabla 1. Resumen de los estadios clínicos de la Enfermedad de Alzheimer. Elaboración propia.

| Estadio GDS | | Diagnóstico clínico |
|--------------|---|--|
| GDS 1 | Ausencia de déficit cognitivo. | Normal MMSE 30 |
| GDS 2 | Déficit cognitivo muy leve. | Quejas subjetivas de memoria MMSE 25-30 |
| GDS 3 | Deterioro cognitivo leve: independencia para todas las actividades de la vida diaria. | Deterioro cognitivo leve MMSE 20-27 |
| GDS 4 | Deterioro cognitivo moderado: dificultad para desarrollar su trabajo o actividades avanzadas de la vida diaria. | Demencia EA leve MMSE 16-23 |
| GDS 5 | Deterioro cognitivo moderadamente grave: afectación de actividades instrumentales de la vida diaria. | Demencia EA moderada MMSE 10-19 |
| GDS 6 | Deterioro cognitivo grave: ayuda para todas las actividades de la vida diaria. | Demencia EA moderadamente grave MMSE 0-12 |
| GDS 7 | Deterioro cognitivo muy grave: presenta pérdida de las capacidades verbales y motoras. | Demencia EA grave MMSE 0 |

3. EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON IACES Y MEMANTINA

Tanto los IACES como memantina son fármacos de diagnóstico y prescripción hospitalaria sometidos a visado de inspección. Las **indicaciones** aprobadas en ficha técnica son las siguientes:

- Los **IACES** (donepezilo, rivastigmina y galantamina), actúan inhibiendo la descomposición de la acetilcolina mediante el bloqueo de la enzima acetilcolinesterasa. **Se ha aprobado su uso en fases de leve (GDS 4) a moderadamente grave (GDS 6).**
- La **memantina** es un antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos NMDA, bloquea los efectos del glutamato, que están elevados patológicamente y pueden ocasionar disfunción neuronal. **Se ha aprobado su uso en adultos con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave (GDS 5).**

Según varios estudios de revisión de la evidencia¹¹⁻¹³ y las guías de práctica clínica consultadas¹⁴⁻¹⁸ tanto los IACES como la memantina ofrecen **beneficio** a nivel cognitivo, funcional, global y en las alteraciones de conducta. **Sin embargo, la duración y el grado de estos efectos son inciertos**, ya que la mayoría de la evidencia disponible se basa en ensayos controlados de no más de seis meses de duración, y los resultados varían según el estadio de la enfermedad y el fármaco empleado en el tratamiento.

Respecto a la **combinación de memantina y un IACE**, aunque se ha recomendado en guías, en la revisión de los 3 grandes ensayos clínicos que comparan la combinación con la monoterapia con IACE, sólo en el primero de ellos se demostró mejores resultados en cognición, actividades de la vida diaria y conducta¹⁹. Ante la inconsistencia de los resultados, se ha tratado de demostrar el beneficio de la combinación en varios metaanálisis, en los que, aunque se obtienen diferencias significativas en escalas, el beneficio clínico sigue siendo incierto²⁰.

La Agencia Europea de Medicamentos rechazó la combinación de memantina y donepezilo, debido a la falta de evidencia convincente que demostrara su beneficio²¹.

Sin embargo, tanto en Estados Unidos como en varios países europeos, incluida España, mediante procedimientos nacionales se han autorizado presentaciones de la combinación que simplifican el tratamiento y facilitan la adherencia.

4. EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más frecuentes de los IACES son náuseas, vómitos, diarrea, pérdida ponderal, mareo y cefalea. (Tabla 2).

Su uso está contraindicado en presencia de bloqueo AV. La rivastigmina está contraindicada en EPOC grave. Por su parte, los efectos adversos más frecuentes de la memantina son mareo, estreñimiento, somnolencia, cefaleas, hipertensión y agitación¹⁰.

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas de los fármacos para la enfermedad de Alzheimer. Tomado de²²

| Donepezilo, galantamina, rivastigmina | Memantina |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Cardiovasculares: Bradicardia, síncope, bloqueo cardiaco, bradiarritmias, hipertensión.- Gastrointestinales: Náuseas*, diarrea*, vómitos*, dispepsia.- Psiquiátricas: Pesadillas, insomnio (donepezilo > rivastigmina), alucinaciones, agitación (al inicio).- Otras: Cefalea*, anorexia*, mareo*, pérdida de peso, calambres musculares, fatiga, incontinencia urinaria, caídas, broncoespasmo, infecciones del tracto urinario (rivastigmina), cuadro pseudogripal.- Dermatológicas (administración transdérmica): Prurito, dermatitis, edema. | <ul style="list-style-type: none">- Cardiovasculares: Hipertensión, trombosis.- Gastrointestinales: Estreñimiento, vómitos, pancreatitis.- Hepatobiliares: Elevación de pruebas de función hepática, hepatitis.- Neurológicas: Vértigo, alteraciones del equilibrio o la marcha, convulsiones.- Otros: Disnea, cefalea, fatiga, somnolencia, insomnio, alucinaciones. |

(*) Reacciones adversas muy frecuentes (> 10% según ficha técnica).

5. CUÁNDO INICIAR LA DEPRESCRIPCIÓN

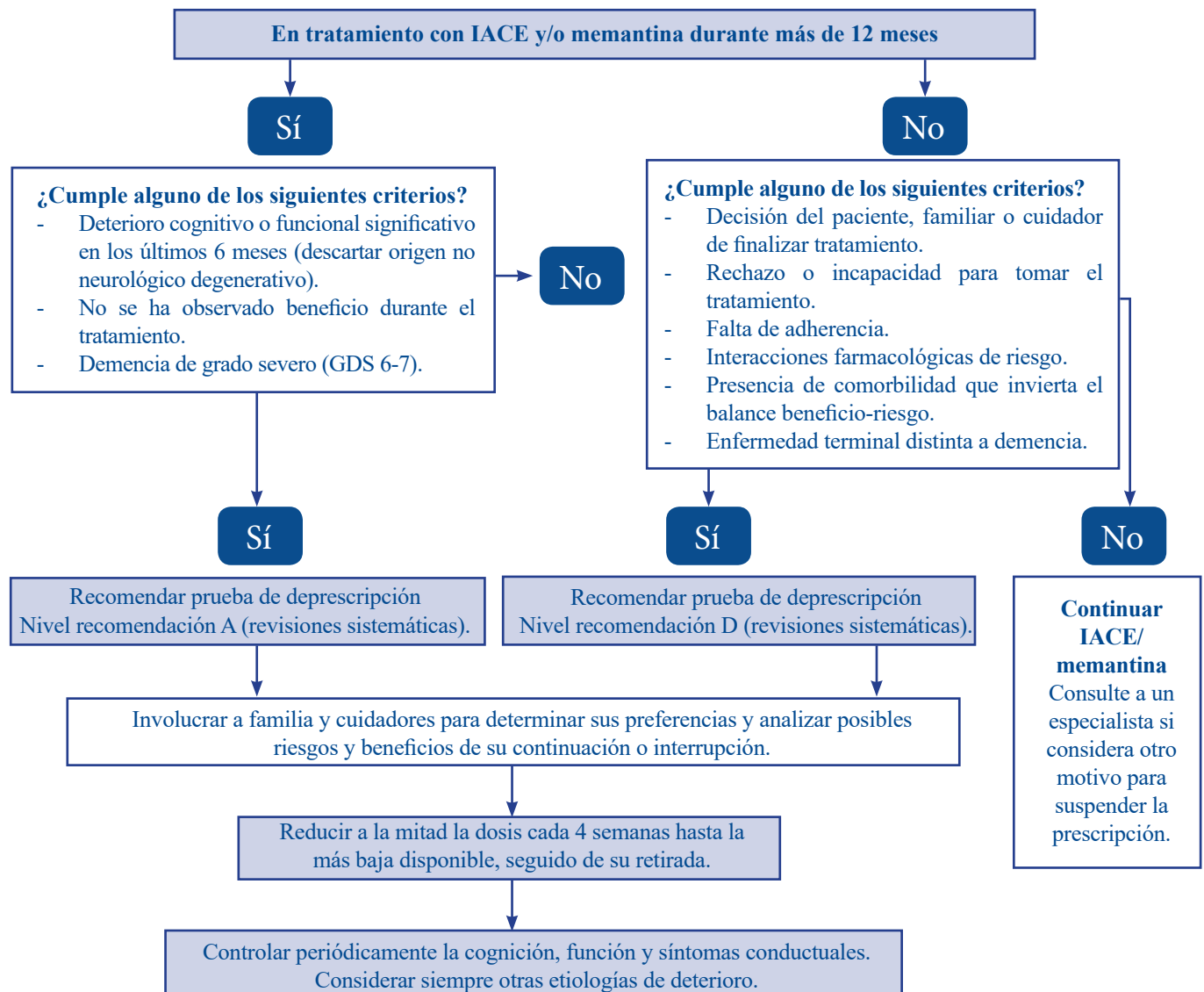
El propósito de deprescribir es mejorar el perfil riesgo-beneficio, mediante la retirada de medicamentos inapropiados (los daños superan los beneficios potenciales)²²⁻²³, con ello se reducen los eventos adversos, se mejora la adherencia y se reducen costes innecesarios.

Se debe valorar la retirada del tratamiento con IACES y/o memantina en pacientes con EA en tratamiento con estos fármacos durante más de 12 meses de forma continua, y que se encuentren en alguna de las siguientes situaciones²⁴ (figura 1):

- Empeoramiento a nivel cognitivo y/o funcional significativo en los últimos seis meses, tras descartar origen no neurológico degenerativo.
- Ausencia de beneficio (mejoría, estabilización o ralentización de la enfermedad) en estadios avanzados de la enfermedad GDS 6-7.
- Rechazo o incapacidad por parte del paciente para tomar el tratamiento.
- Falta de adherencia al mismo o incapacidad para la ingesta.
- Interacciones de riesgo, farmacológicas o con su comorbilidad.
- Agitación severa/inquietud psicomotora.
- Enfermedad terminal distinta a demencia.

La decisión de deprescribir debe ser individualizada, explicando los objetivos, y debe ser compartida con paciente y familiares teniendo en cuenta sus valores y preferencias.

Figura 1. Algoritmo de deprescripción de los IACES y memantina en Enfermedad de Alzheimer. Adaptado¹⁸



6. CÓMO DESPRESCRIBIR

La deprescripción debe llevarse a cabo de manera gradual, con el fin de evitar efectos no deseados tanto por el paciente como para su familia o cuidadores. Es fundamental seguir las siguientes recomendaciones²⁵⁻²⁶:

- La dosis debe reducirse a la mitad cada 4 semanas, antes de la interrupción (**tabla 3**).
- Debe evaluarse cada 4 semanas si se han producido cambios en la cognición, función, calidad de vida o conducta (**tabla 4**).
- Si la deprescripción se realiza por la aparición de efectos adversos graves provocados por el medicamento (bradicardia severa, bloqueo AV, síncope, crisis convulsiva) se puede retirar de forma brusca con un seguimiento más estricto de la aparición de síntomas de abstinencia.
- Informar a familia y cuidador de posibles cambios en la condición del paciente y qué medidas adoptar, teniendo en cuenta que la enfermedad seguirá progresando.
- Durante la reducción gradual y el seguimiento después de la interrupción, evaluar proceso intercurrente (principalmente patología metabólica e infecciosa) que justifique cambio o deterioro clínico, descartándolo antes de valorar reiniciar la medicación.

Tabla 3. Recomendaciones de desescalado de dosis de IACES y memantina. Adaptado¹⁸

| Fármaco | Presentaciones | Reducción de dosis a intervalo de 4 semanas |
|-------------------------------|--|---|
| Donepezilo | Comprimidos: 5 y 10 mg Comprimidos bucodispersables: 5 y 10 mg Solución oral: 2 mg/ml | <i>Comprimidos / Solución oral:</i> 10 mg /24h → 5 mg/24h → suspender |
| Rivastigmina | Parches transdérmicos: - Diarios: 4.6, 9.5 y 13.3 mg - 2/semana: 4.6 y 9.5 mg Cápsulas: 1.5, 3, 4.5 y 6 mg Solución oral: 2 mg/ml | <i>Parches transdérmicos:</i> 13.3 mg/24 h → 9.5 mg/24 h → 4.6 mg/24 h → suspender <i>Cápsulas / Solución oral:</i> 6 mg/12 h → 4.5 mg/12 h → 3 mg/12 h → 1.5 mg/12 h → suspender |
| Galantamina | Cápsulas liberación prolongada: 8, 16 y 24 mg Solución oral: 4 mg/ml | <i>Cápsulas liberación prolongada / Solución oral:</i> 24 mg/24 h → 16 mg/24 h → 8 mg/24 h → suspender |
| Memantina | Comp. recubiertos o bucodispersables: 10 mg, 20 mg Comp (envase de inicio): 5 + 10 + 15 + 20 mg Solución oral: 5 mg/pulsación; 10 mg/ml | <i>Comprimidos / Solución oral</i> 20 mg/24 h → 10 mg/24 h → suspender |
| Donepezilo + Memantina | Comprimidos recubiertos: 10 mg/10 mg y 10 mg/20 mg | <i>Comprimidos recubiertos:</i> (10 mg/20 mg) /24h → (10 mg/10 mg) / 24 h → suspender |

Tabla 4. Síntomas y su manejo por la retirada de IACES y memantina. Adaptado ¹⁸

| Tiempo tras la suspensión | Sintomatología | Medidas a realizar por el cuidador principal | Posible etiología |
|---------------------------|---|--|--|
| < 1 semana | Sintomatología severa: agitación, agresividad, alucinaciones, bajo nivel de consciencia | Reiniciar la dosis previa y contactar con un profesional sanitario | Síndrome de retirada |
| 2-6 semanas | Empeoramiento funcional, cognitivo o síntomas psicológicos conductuales | Contactar con un profesional sanitario. Considerar reiniciar la última dosis | Reaparición de síntomas que estaban siendo tratados con el fármaco |
| 6 semanas - 3 meses | Empeoramiento funcional, cognitivo o síntomas psicológicos conductuales | Concertar una cita con el profesional sanitario | Probable progresión de la enfermedad o reaparición de síntomas |
| > 3 meses | Cualquiera | Cuidados habituales | Progresión de la enfermedad |

CONCLUSIONES

- La prolongación y el grado de beneficio clínico de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina son inciertos según la evidencia científica disponible.
- Estos medicamentos no están exentos de efectos adversos, incrementan la carga terapéutica de los pacientes y constituyen un coste relevante para el sistema sanitario.
- En determinadas situaciones puede, y debe, valorarse la retirada del tratamiento desde cualquiera de los niveles asistenciales, especialmente en los casos en que el tratamiento ha dejado de aportar beneficio clínico, así como en las fases avanzadas de la enfermedad de Alzheimer.
- La retirada debe ser siempre gradual para evitar posibles síntomas de abstinencia.
- Hasta los 3 meses de retirado el fármaco, se debe hacer seguimiento del paciente y valorar reiniciar el tratamiento con la última dosis en caso necesario.

1. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, and M Prina. World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Published by Alzheimer's Disease International (ADI), London. August 2015. Copyright © Alzheimer's Disease International.
2. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan integral de alzheimer y otras demencias: (2019-2023). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Madrid 2019. NIPO 731191082.
3. Dyer SM, Harrison SL, Laver K, Whitehead C, Crotty M. An overview of systematic reviews of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Int Psychogeriatr*. 2018; 30(3): 295-309.
4. 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(5):423-7.
5. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brodaty H, Grossberg G, Robert P, Lyketsos C. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2010; 22(3):346-72.
6. Coll-de-Tuero G, López-Pousa S, Vilalta-Franch J. ¿Cuándo suspender el tratamiento farmacológico específico en el Alzheimer?. *Aten Primaria*. 2011; 43(11):565-7.
7. Rodríguez D, Formiga F, Fort I, Robles MJ, Barranco E, Cubí D; Tratamiento farmacológico de la demencia: cuándo, cómo y hasta cuándo. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Demencias de la Sociedad Catalana de Geriátria y Gerontología. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012; 47(5):228-33.
8. Clifford J, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Budd Haeberlein S et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018; 14(4): 535-62.
9. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.
10. Manzano MS, Fortea J, Villarejo A, Sánchez del Valle R. Guía oficial de práctica clínica en demencias. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018. ISBN: 978-84-17372-34-7. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/guias/Guia_Demencias_2018.pdf
11. Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 Jun. PMID: 30011160.
12. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19; (2):CD003154.
13. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, Booker L, Oremus M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008; 148(5):379-97.
14. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). March 2011. Last updated: 20 June 2018 ISBN: 978-1-4731-1898-0.
15. Management of patients with dementia: a national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Edinburgh, Scotland: SIGN 2006. ISBN: 9781899893492 and 1899893490.
16. Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, Forciea MA, Hopkins R Jr, Shekelle P, et al; American College of Physicians/American Academy of Family Physicians Panel on Dementia. 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(5):370-8.
17. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2015; 22(6):889-98.
18. Reeve E, Farrell B, Thompson W, Herrmann N, Sketris I, Magin P, C, et al. Evidence-based Clinical Practice Guideline for Deprescribing Cholinesterase Inhibitors and Memantine: Recommendations. Sydney: The University of Sydney; 2018. ISBN Online: 978-0-6482658-2-5.
19. Press D, Buss S. Treatment of Alzheimer disease. This topic last updated: Sep 30, 2021. The UpToDate editorial.
20. Glinz D, Gloy VL, Monsch AU, Kressig RW, Patel C, McCord KA, et al. Acetylcholinesterase inhibitors combined with memantine for moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Swiss Med Wkly*. 2019; 149:w20093.
21. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Refusal of the marketing authorisation for Acrescent (memantine hydrochloride/donepezil hydrochloride). European Medicines Agency 18 de octubre de 2012. EMA/CHMP/816079/2012.
22. Echeverría A, González B, Goñi N, Gómez AR. Deprescripción en demencia. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. Año 2020; Volumen 28 (2). ISSN 1138-1043.
23. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(5):827-34.
24. Reeve E, Gnjdic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(6):1254-68.
25. Reeve E, Farrell B, Thompson W, Herrmann N, Sketris I, Magin PJ. Deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: guideline summary. *Med J Aust*. 2019; 210(4):174-9.
26. Parsons C, Lim WY, Loy C, McGuinness B, Passmore P, Ward SA, et al. Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 3;2(2):CD009081.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Muñoz Carreras MI, Tejada Cifuentes F, Notario Dongil C, Rubio Alonso L, Díaz-Cano Valenciano MJ, Moreno Charco E, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.