

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
FACULTAD DE FARMACIA  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN FARMACIA



# UNIVERSIDAD DE GRANADA

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTICOLINESTERÁSICOS  
EN DEMENCIA AVANZADA MEDIANTE LA INTEGRACIÓN DEL  
FARMACÉUTICO EN EL EQUIPO MULTIDISCIPLINAR

TESIS DOCTORAL

Ramón García García

Granada, 2021

**Editor:** Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
**Autor:** Ramón García García  
**ISBN:** 978-84-1306-883-1  
**URI:** <http://hdl.handle.net/10481/69100>

UNIVERSIDAD DE GRANADA  
FACULTAD DE FARMACIA  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN FARMACIA



# UNIVERSIDAD DE GRANADA

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTICOLINESTERÁSICOS  
EN DEMENCIA AVANZADA MEDIANTE LA INTEGRACIÓN DEL  
FARMACÉUTICO EN EL EQUIPO MULTIDISCIPLINAR

Tesis Doctoral presentada por: Ramón García García  
Director: Miguel Ángel Calleja Hernández  
Tutor: José Francisco Domínguez Seglar

Granada, 2021

*A mis padres*

*A mis hermanas y sobrinos*

*A Javi*

*A Mari Cruz*

## AGRADECIMIENTOS

Todas y cada una de las personas con las que compartimos nuestra vida nos aportan algo. Tengo la suerte de ir llenando la mochila de relaciones y vivencias de las que aprendo cada día y que me van esculpiendo como persona.

Le transmito mi agradecimiento a:

Mi director de tesis, Miguel Ángel Calleja, por su empatía, su ayuda, su buen hacer, y por ser todo un referente en la Farmacia Hospitalaria en el que a todos nos gustaría vernos reflejados algún día.

Mi tutor, José F. Domínguez, por su ayuda y profesionalidad.

Farmacéuticos y técnicos del servicio de farmacia sociosanitario La Florida, por su incondicional ayuda al inicio de este estudio, y por la profesionalidad que impregna su labor diaria.

Mis compañeros del Hospital General de Alicante, farmacéuticos y auxiliares, con los que aprendí a amar la profesión y forjé grandes amistades por el camino.

Mis compañeros y amigos de Farmacomplu y de la UMH, por seguir siempre ahí a pesar del tiempo o la distancia.

Mi familia, por apoyarme siempre.

## RESUMEN

### Introducción:

La demencia es un síndrome clínico plurietiológico, caracterizado por un déficit adquirido en más de un dominio cognitivo respecto a un nivel previo, reduciendo significativamente la autonomía funcional. Los inhibidores de acetilcolinesterasa son fármacos con indicación en estadios de demencia leves a moderadamente graves, existiendo una falta de evidencia sólida sobre su uso en estadios avanzados y sobre la duración del tratamiento.

### Objetivos:

Evaluar mediante seguimiento multidisciplinar el impacto de la suspensión del tratamiento con fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa (IACE) en pacientes con demencia en estadio avanzado.

### Metodología:

Estudio observacional, prospectivo, en el que el médico prescriptor determinó la retirada o la continuación del fármaco basándose en la valoración multidisciplinar, con un seguimiento de 3 meses de pacientes institucionalizados. Se realizó seguimiento farmacoterapéutico y se midieron variaciones en las capacidades cognitivas con el Minimental State Examination (MMSE) y la Global Deterioration Scale de Reisberg (GDS), los síntomas conductuales y psicológicos (SCPD) mediante la Neuropsychiatric inventory (NPI), y las actividades de la vida diaria con el índice de Barthel. En el análisis estadístico se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$  (SPSS v.20).

### Resultados:

En 23 de 43 pacientes se suspendió el IACE. El número de fármacos por tratamiento fue de  $6,34 \pm 2,06$ , sin diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0,082$ ). Tampoco hubo diferencias en el uso de memantina ( $p = 0,724$ ), fármacos empleados para los SCPD ( $p = 0,919$ ), fármacos con efecto anticolinérgico ( $p = 0,919$ ) o fármacos sedantes ( $p = 0,919$ ). A los 3 meses no hubo diferencias en cuanto a los valores de MMSE ( $p = 0,441$ ), GDS ( $p = 0,976$ ), NPI ( $p = 0,882$ ) o índice de Barthel ( $p = 0,080$ ). Tampoco hubo diferencias en cuanto a la instauración de nuevas medidas farmacológicas ( $p = 0,919$ ). El gasto medio en medicamentos fue de  $124,41 \pm 49,86$  €, del que un 59% correspondió a los IACE. En el grupo en que se suspendió el IACE se registró un ahorro de 4.600,05 € en 3 meses.

### Conclusiones:

En pacientes con demencia avanzada, la suspensión del IACE no se relacionó con un deterioro clínico en términos de función cognitiva, síntomas conductuales y psicológicos, o situación funcional, respecto a pacientes que continuaron en tratamiento.

## ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTOS	
RESUMEN	
ÍNDICE GENERAL	
ÍNDICE DE TABLAS	
ÍNDICE DE FIGURAS	
ABREVIATURAS	
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>15</b>
1.1. Complejo sindrómico de demencia	15
1.1.1. Definición	15
1.1.2. Clasificación de las demencias	16
1.1.3. Manifestaciones clínicas	21
1.1.4. Fisiopatología y neuroquímica	24
1.1.5. Factores de riesgo	29
1.1.6. Diagnóstico	31
1.1.7. Epidemiología	39
1.1.8. Tratamiento	41
1.1.8.1. Tratamiento no farmacológico	42
1.1.8.2. Tratamiento farmacológico	44
1.2. Aspectos sociosanitarios y económicos	47
1.2.1. El cuidador de la persona con demencia	47
1.2.2. Actuación de los diferentes niveles asistenciales	48
<b>2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>51</b>
2.1. Justificación del estudio	51
2.2. Hipótesis	53
2.3. Objetivos	54

2.3.1. Objetivo general.....	54
2.3.2. Objetivos específicos.....	54
<b>3. METODOLOGÍA.....</b>	<b>55</b>
3.1. Diseño .....	55
3.3. Población.....	55
3.3.1. Criterios de inclusión.....	56
3.3.2. Criterios de exclusión .....	56
3.3.2. Selección de la muestra .....	56
3.3. Ámbito del estudio.....	57
3.4. Definición operacional de variables.....	58
3.4.1. Variables dependientes.....	58
3.4.2. Variables independientes.....	67
3.5. Plan de trabajo y obtención de la información .....	68
3.6. Análisis de datos .....	70
3.6.1. Análisis estadístico .....	70
3.6.2. Tamaño muestral .....	71
3.7. Limitaciones .....	72
3.8. Cuestiones éticas .....	72
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>74</b>
4.1. Descripción de la población .....	74
4.2. Descripción general de la muestra .....	75
4.2.1. Pérdidas.....	75
4.2.2. Datos sociodemográficos .....	75
4.2.3. Datos clínicos.....	77
4.3. Resultados que responden al primer objetivo específico: perfil farmacoterapéutico del paciente .....	81
4.4. Resultados que responden al segundo objetivo específico: evolución del deterioro cognitivo.....	85
4.5. Resultados que responden al tercer objetivo específico: evolución de los síntomas conductuales y psicológicos.....	87
4.6. Resultados que responden al cuarto objetivo específico: análisis de la funcionalidad del paciente.....	91

4.7. Resultados que responden al quinto objetivo específico: análisis farmacoeconómico .....	92
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>97</b>
5.1. Diseño del estudio .....	97
5.2. Validez interna .....	98
5.3. Datos descriptivos de los pacientes.....	101
5.4. Discusión de los resultados que responden al primer objetivo específico: perfil farmacoterapéutico del paciente .....	104
5.5. Discusión de los resultados que responden al segundo objetivo específico: evolución del deterioro cognitivo.....	107
5.6. Discusión de los resultados que responden al tercer objetivo específico: evolución de los síntomas conductuales y psicológicos.....	111
5.7. Discusión de los resultados que responden al cuarto objetivo específico: análisis de la funcionalidad del paciente.....	113
5.8. Discusión de los resultados que responden al quinto objetivo específico: análisis farmacoeconómico .....	116
5.9. Reflexiones y futuras líneas de trabajo.....	120
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>121</b>
<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>124</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>145</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación etiológica de las demencias .....	16
Tabla 2: Criterios DSM-IV para el diagnóstico de la demencia .....	32
Tabla 3: Criterios CIE-10 para el diagnóstico de la demencia .....	32
Tabla 4: Criterios empleados para el diagnóstico de subtipos de demencias .....	38
Tabla 5: Incidencia de demencia en función de la edad .....	39
Tabla 6: Prevalencia estimada de demencia (2010, 2030 y 2050) e incrementos proporcionales por región mundial.....	40
Tabla 7: Global Deterioration Scale de Reisberg .....	61
Tabla 8: Neuropsychiatric inventory .....	63
Tabla 9: Índice de Barthel .....	64
Tabla 10: Características sociodemográficas de la muestra .....	75
Tabla 11: Frecuencias de los tipos de demencia en la muestra.....	77
Tabla 12: Características clínicas basales .....	78
Tabla 13: Frecuencia de síntomas conductuales y psicológicos descritos en la muestra en el momento basal en cada grupo .....	79
Tabla 14: Perfil farmacoterapéutico de los grupos .....	82
Tabla 15: Evolución del resultado obtenido en el test Minimental State Examination en los grupos.....	85
Tabla 16: Evolución del resultado obtenido en la escala Global Deterioration Scale en los grupos.....	86
Tabla 17: Evolución del resultado obtenido en la escala Neuropsychiatric inventory en los grupos.....	87
Tabla 18: Frecuencia de síntomas conductuales y psicológicos descritos en la muestra al inicio y al final del seguimiento en uno y otro grupo.....	88

Tabla 19: Frecuencia de los síntomas conductuales y psicológicos en función de su gravedad al inicio y al final del seguimiento en uno y otro grupo .....	89
Tabla 20: Instauración de medidas farmacológicas y de medidas no farmacológicas para el control de los síntomas conductuales y psicológicos de las demencias en los grupos .....	90
Tabla 21: Evolución del resultado obtenido en el índice de Barthel en los grupos .....	91
Tabla 22: Presentaciones disponibles de los fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa.....	92
Tabla 23: Análisis del coste de tratamiento en los grupos.....	94
Tabla 24: Análisis del coste de tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos en los grupos.....	96

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Síntesis y liberación de acetilcolina en la sinapsis colinérgica .....	28
Figura 2: Crecimiento del número de personas con demencia en los países de ingresos altos y en los países de ingresos bajos y medianos.....	41
Figura 3: Adaptación española del Minimental State Examination .....	58
Figura 4: Esquema de desarrollo de la muestra .....	74
Figura 5: Frecuencia de síntomas conductuales y psicológicos descritos en la muestra en el momento basal .....	78
Figura 6: Gravedad de los síntomas conductuales y psicológicos descritos en el momento basal.....	80
Figura 7: Frecuencia de los síntomas conductuales y psicológicos en función de su gravedad en el momento basal .....	80
Figura 8: Frecuencia de uso de los distintos fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa en el momento basal .....	81
Figura 9: Frecuencia de uso de fármacos indicados para el control de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia.....	83
Figura 10: Frecuencia de uso de fármacos con efecto anticolinérgico .....	84
Figura 11: Frecuencia de los síntomas conductuales y psicológicos en función de su gravedad al final del seguimiento en uno y otro grupo .....	89
Figura 12: Distribución del coste de los tratamientos en el momento basal entre los IACE y el resto de fármacos .....	93
Figura 13: Distribución del coste de los tratamientos en el momento basal a excepción de los inhibidores de acetilcolinesterasa .....	95

## **ABREVIATURAS**

ACh: Acetilcolina

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

ANOVA: Análisis de la varianza

AVD: Actividades de la vida diaria

BADLS: Bristol Activities of Daily Living Scale

CAT: Colino-acetil-transferasa

CIE: Clasificación internacional de enfermedades

DCB: Degeneración corticobasal

DCL: Deterioro cognitivo leve

DLFT: Degeneración lobular frontotemporal

DLB: Demencia con cuerpos de Lewy

DM: Demencia mixta

DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales

DV: Demencia vascular

EA: Enfermedad de Alzheimer

EH: Enfermedad de Huntington

GDS: Global Deterioration Scale

IACE: Inhibidor de acetilcolinesterasa

ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

MMSE: Minimental State Examination

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NINDS-AIREN: National Institute of Neurologic Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

NPI: Neuropsychiatric Inventory

NPI-NH: Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home

PDD: Demencia asociada a enfermedad de Parkinson

PRM: problema relacionado con la medicación

PSP: Parálisis supranuclear progresiva

RM: Resonancia magnética

RPM: Residencia de personas mayores

RPMD: Residencia de personas mayores y discapacitadas

RTE: Residencia de la tercera edad

SCPD: Síntomas conductuales y psicológicos de las demencias

SNC: Sistema nervioso central

STOPP/START: Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions/  
Screening Tool to Alert doctors to Right i.e. appropriate, indicated Treatment

TAC: Tomografía axial computerizada

TSH: Hormona estimulante de tiroides

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. COMPLEJO SINDRÓMICO DE DEMENCIA**

#### **1.1.1. DEFINICIÓN**

La demencia es un síndrome clínico plurietiológico, caracterizado por un déficit adquirido en más de un dominio cognitivo respecto a un nivel previo, reduciendo significativamente la autonomía funcional.<sup>1</sup>

Según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), síndrome debido a una enfermedad o lesión cerebral u otra afección causante de disfunción cerebral, generalmente crónica o progresiva, y en la que existen déficits de múltiples funciones corticales superiores (entre ellas la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio), con repercusión en la actividad cotidiana de la persona y con el nivel de conciencia conservado.<sup>2</sup>

La disfunción cerebral puede ser primaria, como ocurre con enfermedades, lesiones o daños que afectan al cerebro de un modo directo y selectivo, o secundaria, como en el caso de enfermedades sistémicas y de los trastornos que afectan a diversos órganos o sistemas, entre ellos el cerebro.<sup>2</sup>

### 1.1.2. CLASIFICACIÓN DE LAS DEMENCIAS

Las distintas formas de clasificar las demencias se basan en la presencia de otros síntomas neurológicos, la edad de inicio, la distribución topográfica, o en criterios no clínicos (neuropatológicos, moleculares, genéticos). Sin embargo, el criterio de clasificación más extendido es el etiológico.<sup>1</sup> (Tabla 1)

TABLA 1: CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS DEMENCIAS<sup>3</sup>

<p><b><u>A. Demencias degenerativas</u></b></p> <p>A.1. Enfermedades degenerativas en las que la demencia es una de las manifestaciones principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfermedad de Alzheimer</li> <li>▪ Demencia con cuerpos de Lewy</li> <li>▪ Degeneración lobular frontotemporal</li> <li>▪ Demencia por priones</li> <li>▪ Otras demencias infrecuentes</li> </ul> <p>A.2. Enfermedades degenerativas en las que la demencia puede formar parte del cuadro clínico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Corea de Huntington</li> <li>▪ Degeneración corticobasal</li> <li>▪ Parálisis supranuclear progresiva</li> <li>▪ Enfermedad de Parkinson</li> <li>▪ Enfermedad de la motoneurona</li> </ul>
<p><b><u>B. Demencias vasculares</u></b></p> <p>B.1. Isquémicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Demencia multiinfarto</li> <li>▪ Demencia por infarto estratégico</li> <li>▪ Estado lagunar</li> <li>▪ Leucoencefalopatía subcortical arteriosclerótica</li> <li>▪ Angiopatías hereditarias</li> <li>▪ Angiopatía hipertensiva y arteriosclerótica</li> <li>▪ Vasculitis</li> </ul> <p>B.2. Isquémicas hipóxicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Encefalopatía difusa anóxico-isquémica o restringida debido a vulnerabilidad selectiva</li> <li>▪ Infartos incompletos de la sustancia blanca</li> <li>▪ Infartos de zonas fronterizas</li> </ul> <p>B.3. Hemorrágicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hematoma subdural crónico</li> <li>▪ Hemorragia subaracnoidea</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Hematoma cerebral</li><li>▪ Angiopatía amiloidea</li></ul> <p>B.4. Combinadas</p>
<p><u>C. Otras demencias secundarias</u></p> <p>C.1. Infecciosas</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Virus de la inmunodeficiencia humana</li><li>▪ Neurolúes</li><li>▪ Cryptococcus</li></ul> <p>C.2. Metabólicas</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Hipotiroidismo</li><li>▪ Hipercalcemia</li><li>▪ Hipoglucemia</li></ul> <p>C.3. Carenciales</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Déficit de vitamina B12, B1 o B3</li></ul> <p>C.4. Tóxicas</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Metales pesados, hidrocarburos</li><li>▪ Alcohol</li><li>▪ Fármacos (benzodiazepinas, anticolinérgicos, <math>\beta</math>-bloqueantes)</li></ul> <p>C.5. Estructurales</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Neoplasias</li><li>▪ Hematomas subdurales</li><li>▪ Hidrocefalia normotensiva</li></ul> <p>C.6. Traumáticas</p> <p>C.7. Desmielinizantes</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Esclerosis múltiple</li></ul> <p>C.8. Otras</p>

#### A. Demencias degenerativas

Se caracterizan por pérdida neuronal y sináptica, y depósito de agregados proteicos insolubles intracelulares y/o extracelulares a nivel cerebral. Cada tipo de depósito proteico tiende a seguir un patrón topográfico correlacionado con las características clínicas representativa de cada tipo de demencia. La demencia puede ser la manifestación clínica predominante (ej. enfermedad de Alzheimer), o no (ej. enfermedad de Parkinson). Suelen aparecer en mayores de 65 años y de forma esporádica, aunque también existen formas hereditarias y de inicio precoz. Siguen un curso progresivo e irreversible.<sup>1</sup> Las más representativas son:

*- Enfermedad de Alzheimer (EA)*

Condición neurodegenerativa progresiva, que se caracteriza clínicamente por deterioro cognitivo y demencia, y neuropatológicamente por la presencia de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas.<sup>1,4</sup> Inicia generalmente de forma insidiosa y evoluciona progresivamente durante años. Puede comenzar antes de los 65 años (presenil), casos en los que son más frecuentes los antecedentes familiares de demencia similar, curso más rápido y predominio de síntomas de lesión en los lóbulos temporales y parietales. En los casos de inicio más tardío, la evolución tiende a ser más lenta y caracterizarse por un deterioro más global de las funciones corticales superiores.<sup>2</sup>

*- Demencia con cuerpos de Lewy (DLB)*

Entidad clínico-patológica que se caracteriza por la asociación de deterioro cognitivo-demencia fluctuante, parkinsonismo y síntomas psicóticos. Patológicamente es característica la presencia de cuerpos y neuritas de Lewy (agregados de alfa-sinucleína) en la corteza cerebral y habitualmente en núcleos subcorticales.<sup>1</sup>

*- Degeneración lobular frontotemporal (DLFT)*

Grupo de enfermedades neurodegenerativas en las que se presentan alteraciones del comportamiento de inicio precoz, así como alteración progresiva del lenguaje expresivo y de la comprensión de las palabras.<sup>3</sup> Patológicamente se caracteriza por atrofia cerebral focal habitualmente de los lóbulos frontales y/o temporales, que suele ser asimétrica. La DLFT se clasifica en subtipos neuropatológicos basados en hallazgos histoquímicos y moleculares característicos, ya que la mayoría de casos se caracterizan por la presencia

de determinadas inclusiones intracelulares.<sup>5</sup> De forma poco frecuente puede afectar a menores de 65 años. Se incluyen en este grupo:

- *Degeneración corticobasal (DCB)*: Condición infrecuente que cursa con un síndrome de apraxia asimétrica y disfunción frontoparietal, sensación de miembro extraño, pérdida de sensibilidad cortical, mioclonías, distonía focal y signos de parálisis supranuclear progresiva. Suele consistir en pérdida neuronal en corteza frontoparietal y sustancia negra con placas astrocíticas, células abalonadas acromáticas e inclusiones de proteína tau en neuronas y glía.<sup>1</sup>
- *Parálisis supranuclear progresiva (PSP)*: Enfermedad neurodegenerativa caracterizada por el trastorno de la marcha, caídas, alteraciones posturales, parkinsonismo, alteraciones oculomotoras, parálisis pseudobulbar y alteraciones cognitivas frontosubcorticales. Patológicamente se encuentran depósitos de proteína tau en neuronas y glía en determinadas áreas de los ganglios basales y el tronco cerebral.<sup>1</sup>
- *Enfermedad de la motoneurona*: La asociación de demencia lobular frontotemporal y de enfermedad de motoneurona puede acelerar la evolución, apareciendo síntomas similares a la esclerosis lateral amiotrófica.<sup>3,6</sup>

- *Demencia por priones*

Entidades neurodegenerativas esporádicas, genéticas, o adquiridas iatrogénicamente, en las que hay una acumulación de isoformas patológicas de la proteína priónica,

pérdida neuronal, gliosis y espongiosis. Cursan con una combinación variable de demencia, ataxia, mioclonias, signos piramidales y extrapiramidales y alteraciones del comportamiento. El cuadro es rápidamente progresivo y lleva a la muerte en menos de un año.<sup>1</sup>

*- Enfermedad de Huntington (EH)*

Condición neurodegenerativa hereditaria de transmisión autosómica dominante, en la que las células más afectadas son las neuronas espinosas del estriado. Cursa con alteraciones motoras, cognitivas (memoria, función ejecutiva y habilidades visuomotoras) y psiquiátricas. Los trastornos cognitivos suelen aparecer en fases avanzadas, pudiendo presentarse también en fases iniciales, especialmente en las formas juveniles.<sup>1</sup>

*- Demencia asociada a enfermedad de Parkinson (PDD)*

Aparece en el contexto de una enfermedad de Parkinson establecida, afectando principalmente a la atención y la función ejecutiva y visuoespacial.<sup>7</sup> La demencia aparece al menos un año después del inicio del parkinsonismo, a diferencia de la demencia con cuerpos de Lewy en la que aparece de forma previa o simultánea al parkinsonismo.<sup>8</sup>

B. Demencias vasculares (DV)

Se trata de demencias secundarias a una o varias lesiones vasculares cerebrales, de cualquier etiología, y que producen infartos del tejido cerebral. El inicio suele ser agudo y de evolución escalonada relacionada con los eventos vasculares.<sup>3</sup>

*- Demencias combinadas o mixtas (DM)*

Combinación de proceso neuropatológicos diversos que coexisten e interaccionan entre ellos. Habitualmente se suele tratar de patología mixta de demencia vascular y enfermedad de Alzheimer, aunque un tipo de lesión suele predominar sobre el resto. En un estudio neuropatológico de revisión de casos, se comprobó que un 53% de los sujetos presentaron patología mixta.<sup>9</sup>

### C. Otras demencias secundarias

Se trata de demencias originadas por una neuropatología no degenerativa o que no tiene su origen en el sistema nervioso. Entre estos procesos se incluyen lesiones estructurales del SNC, traumatismo craneoencefálico, alteraciones endocrinas, déficits nutricionales, infecciones, insuficiencia hepática y/o renal, enfermedades neurológicas, efectos adversos farmacológicos, enfermedades autoinmunes sistémicas, exposición a toxinas ambientales, o largas exposiciones a tóxicos como el alcohol.<sup>10,11</sup> No suelen cursar con demencia aislada, por lo que se diagnostican por el contexto clínico.<sup>3</sup>

## 1.1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Debido a la variabilidad que existe en cuanto a su etiología, patrón lesional y curso evolutivo, las manifestaciones clínicas de las demencias son heterogéneas.<sup>12,13</sup> En general se presentan tres grandes grupos de síntomas:

### A. Alteraciones cognitivas

En los distintos tipos de demencia es frecuente la alteración del conjunto de habilidades cognitivas o funciones ejecutivas. Estas permiten al individuo la anticipación y

establecimiento de metas, el diseño de planes y programas, inicio de las actividades y de las operaciones mentales, la autorregulación y monitorización de tareas, la selección precisa de los comportamientos y las conductas, la flexibilidad cognitiva y su organización en el tiempo y el espacio.

La alteración mnésica puede aparecer en la evolución de cualquier tipo de demencia. Generalmente, cuando hay una mayor afectación de las regiones corticales (EA, DLB, DCB), apareciendo combinaciones de:

- Afasia (alteraciones y dificultades en el lenguaje)
- Apraxia (deterioro de la capacidad para realizar actividades motoras)
- Agnosia (fallo en la identificación de estímulos previamente aprendidos)
- Amnesia
- Alteración de funciones ejecutivas

Cuando la afectación de estructuras es de predominio subcortical (DV subcortical, PSP), aparece principalmente:<sup>12</sup>

- Bradipsia (mayor lentitud del procesamiento mental)
- Reducción de atención sostenida
- Disminución de fluidez verbal
- Dificultad para la evocación mnésica
- Alteración de funciones ejecutivas
- Hipocinesia y síntomas pseudobulbares

*B. Síntomas conductuales y psicológicos de las demencias (SCPD)*

Afectan al 80% de los casos de demencia en algún momento de su evolución<sup>14</sup>, siendo los que contribuyen en mayor medida a la sobrecarga del cuidador. Entre estos síntomas se encuentran:

- Depresión
- Ansiedad
- Apatía
- Desinhibición
- Síntomas psicóticos (delirios, alucinaciones, agitación o agresividad)
- Alteraciones de los hábitos alimentarios o sexuales

La aparición de estos síntomas varía según el tipo de demencia, el predominio cortical o subcortical, y la fase de la enfermedad. En la DLFT es más común la conducta social desinhibida, la alteración de la conducta alimentaria o sexual, las compulsiones, el comportamiento estereotipado y la apatía.<sup>15</sup> Los síntomas psicóticos son más frecuentes en la DLB. En la DLB y la PDD se suele dar trastorno asociado a la fase REM del sueño.<sup>8,16</sup> En las demencias de predominio subcortical (algunas formas de DV, PSP, DCB) son frecuentes la apatía, y la risa o llanto espasmódicos. En la DV son más frecuentes los síntomas depresivos. Los síntomas psicológicos son más frecuentes en las primeras fases evolutivas, y los conductuales en las fases moderadas o avanzadas.

### C. Otros síntomas

De manera secundaria a las alteraciones cognitivas o conductuales, aparecen alteraciones funcionales: una dificultad progresiva para realizar las actividades de la vida diaria (AVD). Las AVD avanzadas se ven alteradas más precozmente, mientras que los

problemas en las AVD básicas (cuidado personal) aparecen en estadios más avanzados, llegando a presentar los individuos una dependencia completa en estadios finales.<sup>3</sup>

Otros síntomas que pueden acompañar y ayudar al diagnóstico:

- Parkinsonismo (DLB, PDD, PSP, DCB)
- Signos de motoneurona (DLFT)
- Movimientos involuntarios (EH)
- Liberación de reflejos primitivos (EA)

#### 1.1.4. FISIOPATOLOGÍA Y NEUROQUÍMICA

En función del tipo de demencia desde un punto de vista etiológico, hay un predominio de ciertos mecanismos fisiopatológicos sobre otros, aunque estos procesos se encuentran interrelacionados en gran medida, y pueden acabar confluyendo en entidades patológicas combinadas.

##### A. Demencias degenerativas<sup>3</sup>

La neurodegeneración es un fenómeno progresivo e inexorable de pérdida de actividad, tropismo y funciones del tejido nervioso, cuya causa no es debida a un agente externo conocido ni a un accidente agudo de daño cerebral. Las enfermedades neurodegenerativas tienen en común la pérdida selectiva de determinadas poblaciones de neuronas, lo cual supone el sustrato morfológico de las principales manifestaciones clínicas de cada enfermedad.

Un 5-10% de los casos son de carácter familiar debidos a mutaciones de genes concretos, aunque mutaciones de genes diferentes pueden dar lugar a lo que hoy se conoce como una misma enfermedad.

La mayoría de estas enfermedades se asocian a la acumulación de agregados de proteínas anormales, lo que ha llevado a la clasificación de las distintas enfermedades neurodegenerativas en función de la proteína predominante acumulada en el cerebro. Esta agregación se debe a la producción de proteína anormal (por mutaciones genéticas o por cambios postraduccionales), y también a la pérdida de capacidad celular para destruir dichas proteínas por las vías de la autofagia o del sistema ubiquitina-proteasoma. Las proteínas alteradas se acumulan en el interior de las neuronas y células gliales dando lugar a inclusiones residuales características:

- Taupatías: acumulación de tau hiperfosforilada (DCB, algunas DLFT).
- $\alpha$ -sinucleinopatías: depósitos de  $\alpha$ -sinucleína fosforilada, nitrada, oxidada (PDD, DLB).
- Prionopatías: proteína priónica aberrante con plegamiento en láminas beta.
- Amiloidopatías: acumulación de amiloide.

La EA se manifiesta como una taupatía y una  $\beta$ -amiloidosis, y como una  $\alpha$ -sinucleinopatía de predominio amigdalar en muchos casos. También puede haber depósito de proteínas en el espacio extracelular, como ocurre con los depósitos de amiloide en la EA.

Otras alteraciones que se dan son de carácter mitocondrial, daño oxidativo a nivel de ADN, ARN, lípidos y proteínas, alteración secundaria de vías energéticas, y modificación

de la composición lipídica de las membranas celulares. Todo ello lleva a una reducción de producción energética y a un exceso de demanda que implica una fatiga energética neuronal. El defecto energético, la dificultad en el intercambio de componentes celulares, la reducción de señales tróficas por parte de células vecinas y el defecto “primario” de cada enfermedad llevan a la muerte neuronal por mecanismos diversos incluyendo apoptosis, necrosis, autofagia o formas intermedias o complejas.

#### B. Demencias vasculares<sup>3,17</sup>

La DV es una entidad muy heterogénea resultado de la acumulación de lesiones de tipo isquémico o hemorrágico. Estas lesiones vasculares se pueden originar por múltiples mecanismos:

- En la demencia multiinfarto, los Infartos pueden ser de origen aterotrombótico o cardioembólico, en el territorio de arterias de calibre mediano o grande, y afectando a áreas corticales o corticosubcorticales.
- La demencia por infarto estratégico se debe a un infarto en una localización que determina la afectación de varias funciones cognitivas.
- La demencia vascular subcortical se produce por enfermedad de pequeño vaso que origina el acúmulo de infartos lacunares y/o cambios de la sustancia blanca (leuco-araiosis). La etiología más frecuente es la arteriosclerosis hipertensiva, aunque también puede deberse a angiopatía diabética, angiopatías hereditarias, angiopatía amiloide o incluso estar relacionada con hipercoagulabilidad. También podría tener una implicación la estasis venosa por colagenosis venular.

- La demencia postictus es la que se desarrolla tras un episodio de ictus.

En general, la demencia vascular puede mediarse por mecanismos de hipoperfusión o hipoxia, bien de forma aguda por episodios de anoxia cerebral global intensa, o bien por repetición de episodios de menor intensidad de forma más crónica. En cuanto a la demencia vascular hemorrágica, se produce por acumulación de hemorragias cerebrales, que pueden ser secundarias a angiopatía amiloide, o relacionarse con angiopatía hipertensiva.

En la interacción que se da entre enfermedad vascular y EA concomitante, un infarto cerebral puede modificar y precipitar la expresión de una EA latente. La patología de la pared vascular podría ser un factor favorecedor del acúmulo de  $\beta$ -amiloide. De igual modo, la EA puede ser causa de patología vascular por acumulación de dicha proteína.

- Aspectos neuroquímicos de la demencia

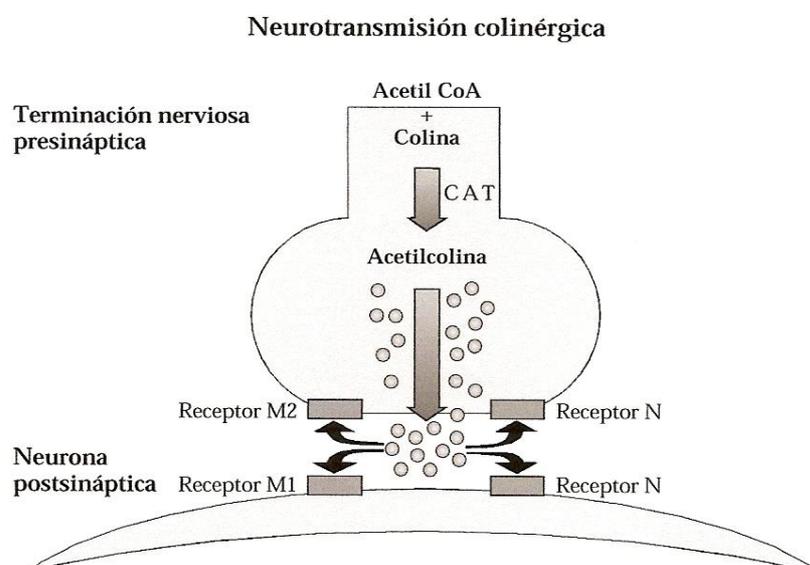
En la EA existe una amplia disfunción que afecta a múltiples sistemas de neurotransmisión a nivel central. Las regiones más afectadas corresponden con el córtex parietofrontotemporal y el hipocampo, especialmente las neuronas piramidales de estas áreas y sus sinapsis. También se ven afectados sistemas relacionados con funciones neurovegetativas, neuroendocrinas y neuroinmunes.<sup>18</sup>

Los sistemas de neurotransmisión que se han estudiado de forma más amplia son el colinérgico, el catecolaminérgico, el serotoninérgico, el neuropeptidérgico y las vías glutamatérgicas, los cuales son interdependientes unos de otros. El sistema de neurotransmisión mejor caracterizado y con mayores implicaciones en la patogenia de las demencias es el colinérgico: La colino-acetil-transferasa (CAT) es la enzima localizada

en el axón de las neuronas colinérgicas que sintetiza acetilcolina (ACh) a partir de acetilcoenzima A y colina. La ACh se almacena en vesículas sinápticas que, mediante un proceso de exocitosis dependiente de calcio, son liberadas al espacio sináptico. Tras ser liberada, la ACh se une a receptores muscarínicos y nicotínicos (N). Los receptores muscarínicos localizados a nivel postsináptico (M1) podrían estar relacionados con procesos de aprendizaje, mientras que los localizados a nivel presináptico (M2) parecen ejercer un efecto de retroalimentación negativa que reduce la liberación de ACh. Los receptores nicotínicos presinápticos modulan la liberación de neurotransmisores, mientras que los nicotínicos postsinápticos median procesos de transmisión sináptica excitatoria. Además, algunos subtipos de receptores nicotínicos podrían estar implicados en procesos de plasticidad y desarrollo neuronal, y en efectos de neuroprotección. Una vez ejercida la acción sobre los receptores colinérgicos, la ACh es eliminada rápidamente de la hendidura sináptica mediante la acetilcolinesterasa (AChE).

(Figura 1)

FIGURA 1: SÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE ACETILCOLINA EN LA SINAPSI COLINÉRGICA



La deficiencia grave de la enzima CAT, provoca una disminución en la producción de ACh. La disminución de actividad colinérgica está presente en los distintos tipos de demencias, y es responsable de las alteraciones cognitivas más importantes, siendo actualmente la base de las estrategias farmacoterapéuticas.<sup>18,19</sup>

En cuanto a la DLFT, las principales alteraciones neuroquímicas son el déficit serotoninérgico y dopaminérgico en lugar del colinérgico, por lo que su tratamiento se basa en emplear fármacos que modulan estos sistemas de neurotransmisión.<sup>20</sup>

#### 1.1.5. FACTORES DE RIESGO

Se ha estudiado la asociación de una gran cantidad de variables con la aparición de demencia, con el fin de mejorar el manejo de la enfermedad y encontrar estrategias terapéuticas efectivas que permitan la prevención, la remisión de los síntomas y evitar el progreso de la enfermedad. Sin embargo, los únicos factores predisponentes de los que existe una evidencia sólida son la edad y la predisposición genética.<sup>21</sup> Los factores de riesgo se pueden dividir en no modificables y potencialmente modificables.

##### A. Factores de riesgo no modificables

- Edad: puede ser un factor de riesgo de por sí, o reflejar el efecto del tiempo bajo la influencia de otros factores. La incidencia de demencia se mantiene estable hasta los 65-70 años (cinco casos por 1.000 personas-año), y a partir de los 70 años crece de forma exponencial (hasta 65-75 casos por 1.000 personas-año a los 90 años). Es el principal factor de riesgo en EA, DV y DLB.<sup>12,22,23</sup>

- Sexo: el sexo femenino se relaciona con una mayor frecuencia de EA. Los hombres presentan mayor riesgo de DV.<sup>24,25</sup>
- Historia familiar: los familiares de primer grado de afectados por EA presentan un 10-30% más de riesgo de contraer dicha enfermedad.<sup>26</sup>
- Factores genéticos: la EA de origen genético representa solamente el 0,5-1% de casos, mientras que un 10% de casos en menores de 60 años se debe a mutaciones autosómicas dominantes.<sup>27</sup> En EA de inicio tardío no se ha identificado ninguna mutación simple causal, y se cree que los casos son, en general, combinación de factores de riesgo genéticos y adquiridos. El Alelo APOE ε4 es el único que se ha confirmado como factor de riesgo de EA de inicio tardío.<sup>12,21,28</sup>

#### B. Factores de riesgo potencialmente modificables

- Accidente vascular cerebral: aumenta el riesgo de DV y del resto de demencias.<sup>29</sup>
- Tensión arterial: la hipertensión arterial en la edad media de la vida, y la hipotensión en edad avanzada, se asocia a mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia.<sup>30,31</sup>
- Hipercolesterolemia: su presencia en etapas medias de la vida se asocia a mayor riesgo de demencia (no DV).<sup>32</sup>
- Diabetes mellitus (DM): en algunos estudios se ha observado una mayor incidencia de demencia, mientras que su tratamiento reduce el riesgo de deterioro cognitivo.<sup>33</sup> En pacientes con DM tipo 2 y APOE ε4 se ha observado un riesgo de EA mayor que el de los dos factores por separado.<sup>34</sup>

- Traumatismo craneoencefálico: al contribuir a la aceleración de muerte neuronal, en algunos estudios se ha observado un mayor riesgo de demencia dependiendo de la gravedad del traumatismo.<sup>29</sup>
- Depresión: además de ser un síntoma prodrómico, se relaciona con mayor riesgo de EA.<sup>29</sup>
- Factores psicosociales: el nivel educativo y la realización de actividades cognitivamente demandantes se asocian a un menor riesgo de demencia.<sup>12,22</sup>
- Empleo de fármacos: los antiinflamatorios no esteroideos se han asociado en una revisión sistemática a una disminución del riesgo de demencia por cualquier causa, aunque en otra revisión más reciente centrada en EA no se ha podido establecer dicha asociación, por lo que el papel de este grupo de fármacos es incierto.<sup>29,35</sup>

#### 1.1.6. DIAGNÓSTICO

El proceso diagnóstico suele partir de la sospecha de deterioro cognitivo del propio afectado, de un familiar, o del equipo de atención primaria. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, basado en los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV, DSM-V), y en los de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10).<sup>2,7</sup> Para llevar a cabo el diagnóstico se debe conocer el cumplimiento de estos criterios, descartando otras posibles causas de deterioro cognitivo mediante la anamnesis y la exploración.<sup>36</sup> (Tablas 2 y 3)

TABLA 2: CRITERIOS DSM-IV PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DEMENCIA<sup>7</sup>

<p>A. Presencia de múltiples déficits cognitivos, manifestados por:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>(1) Alteración de la memoria (alteración de la capacidad de aprender nueva información o de recordar información previamente aprendida) y</li><li>(2) Una (o más) de las siguientes alteraciones cognitivas:<ul style="list-style-type: none"><li>(a) afasia</li><li>(b) apraxia</li><li>(c) agnosia</li><li>(d) deficiencia en las funciones ejecutivas</li></ul></li></ul> <p>B. Los déficits cognitivos de los criterios (1) y (2) causan una alteración significativa en la función social y ocupacional y representan un deterioro significativo respecto al nivel previo.</p>
---

TABLA 3: CRITERIOS CIE-10 PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DEMENCIA<sup>2</sup>

<p>G1. Presencia de los dos siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>(1) Deterioro de la memoria</li><li>(2) Deterioro en otras capacidades cognitivas respecto al nivel de función previo: razonamiento, planificación, organización y procesamiento general de la información</li></ul> <p>G2. Nivel de conciencia del entorno preservada durante suficiente tiempo como para demostrar claramente G1. Si existen episodios superimpuestos de delirium, debe diferirse el diagnóstico de demencia.</p> <p>G3. Deterioro en el control emocional o la motivación, o cambio en el comportamiento social, manifestado al menos por uno de los siguientes hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>(1) labilidad emocional</li><li>(2) irritabilidad</li></ul>
---

(3) apatía

(4) vulgarización del comportamiento social

G4. Para un diagnóstico más seguro, G1 debe haber estado presente al menos durante 6 meses.

La exploración debe ser lo suficientemente extensa como para registrar con seguridad el deterioro, seleccionando pruebas estandarizadas y puntuaciones de corte apropiados para la edad, teniendo en cuenta el nivel de formación académica del paciente y su actividad profesional. El explorador ha de tener experiencia suficiente como para discernir entre la dificultad o la incapacidad del paciente, y resolver si los resultados de las pruebas neurológicas y el bajo rendimiento son debidos únicamente a simulación o abulia, depresión u otras alteraciones psiquiátricas.

Durante la anamnesis, es importante contar con un informador fiable próximo al paciente para constatar que el paciente presenta un deterioro respecto a su capacidad intelectual previa. Esto también se puede comprobar mediante evaluaciones sucesivas. Debe incluir: antecedentes familiares de demencia, enfermedades previas, factores de riesgo vascular, nivel de escolarización, contexto sociofamiliar, síntomas de disfunción cognitiva, forma de inicio y evolución, evaluación de la capacidad para las AVD, los SCPD y los problemas sociales. La exploración física y neurológica puede ayudar a identificar otras comorbilidades. Además, la evaluación neurológica, junto con la neuropsicológica, pueden ayudar en el diagnóstico diferencial.<sup>3</sup>

La presencia de deterioro cognitivo puede deberse a otras causas que deben ser objeto de diagnóstico diferencial antes de establecer el diagnóstico de demencia. Entre ellas

encontramos el síndrome confusional agudo o delirium, la depresión mayor y el deterioro cognitivo leve (DCL). Las principales características de cada uno de estos síndromes son:

A. Síndrome confusional agudo

Trastorno grave, que suele tener un origen sistémico, y habitualmente reversible si se detecta y trata la causa. La edad avanzada y la patología neurodegenerativa son factores de riesgo, pero no se debe hacer un diagnóstico inicial de demencia en el contexto del cuadro confusional.<sup>37</sup> Las características diferenciales más importantes son:<sup>38</sup>

- *Síndrome confusional agudo*

- Inicio brusco, con fecha determinada.
- Enfermedad aguda de días a semanas, raramente de más de un mes.
- Generalmente reversible, a menudo completamente.
- Desorientación precoz.
- Variabilidad de un momento a otro, de hora en hora, a lo largo del día.
- Alteraciones fisiológicas destacadas.
- Nivel de conciencia disminuido, alterado y cambiante.
- Atención reducida.
- Ciclo vigilia-sueño alterado con variaciones de hora en hora.
- Cambios psicomotores importantes (hiperactivo o hipoactivo).

- *Demencia*

- Inicio gradual que no puede fecharse.
- Enfermedad crónica, con evolución característica durante años.
- Generalmente irreversible, a menudo crónicamente progresiva.
- Desorientación en la fase tardía de la enfermedad, con frecuencia tras meses o años.
- Mucho más estable día a día, excepto si se produce un delirium.
- Alteraciones fisiológicas menos prominentes.
- La conciencia no se obnubila hasta la fase terminal.
- Alteración del ciclo sueño-vigilia con inversión día-noche, sin variaciones horarias.
- Cambios psicomotores típicamente tardíos (a no ser que se desarrolle depresión)

#### B. Depresión

Las personas con trastornos depresivos presentan con frecuencia quejas de memoria, dificultad de concentración o disminución del rendimiento intelectual.

Por otro lado, la depresión es con frecuencia síntoma de aparición precoz de demencia, por lo que se debe investigar la coexistencia de ambas.<sup>10</sup> Las características diferenciales son:

##### *- Depresión*

- Inicio abrupto.
- Breve duración.
- Con frecuencia historia psiquiátrica previa.
- Destaca las discapacidades (quejas de pérdida de memoria).

- Respuestas tipo "no sé".
- Variación diurna en cuanto al estado de humor, pero el humor es generalmente más consecuente.
- Pérdidas cognitivas fluctuantes.
- Con frecuencia no se esfuerza tanto, pero está más angustiado por las pérdidas.
- Memoria de hechos recientes igualmente afectada que la memoria de hechos remotos.
- El humor deprimido (en caso de estar presente) se presenta en primer lugar.
- Se asocia a un humor depresivo o ansioso, trastornos del sueño, alteraciones del apetito y pensamientos suicidas.

- *Demencia*

- Inicio lento, insidioso.
- Larga duración (crónico).
- No historia psiquiátrica.
- Oculta o niega las discapacidades (con frecuencia no es consciente del trastorno de memoria).
- Respuestas próximas a la corrección.
- Fluctuaciones día a día del humor.
- Pérdida cognitiva estable.
- Intenta, se esfuerza mucho en realizar las cosas, pero está indiferente.

- Peor en la memoria de hechos recientes.
- El trastorno de memoria aparece en primer lugar.
- Se asocia a falta de sociabilidad, colaboración, hostilidad, inestabilidad emocional, confusión y desorientación.

### C. DCL

Alteración de uno o más dominios cognitivos, adquirida, referida por un informador y objetivada en la evaluación neuropsicológica, y que no interfiere con la capacidad del paciente para realizar las AVD o interfiere de forma mínima. Los test neuropsicológicos no muestran alteraciones significativas en el rendimiento cognitivo, sin embargo, el riesgo de desarrollar una demencia está aumentado en estas personas, debiéndose realizar seguimiento clínico cada 6-12 meses.

El diagnóstico sindrómico se basa en la anamnesis, la exploración clínica y neuropsicológica. Una vez establecido, se procede al diagnóstico etiológico mediante el empleo de pruebas complementarias:<sup>3</sup>

- Estudios analíticos: Hemograma, TSH, electrolitos, calcio, glucosa, folatos, vitamina B12.
- Determinación de biomarcadores: Genotipo APOE, tau,  $\beta$ -amiloide.
- Estudios de neuroimagen: TAC, RM.

En cuanto a las pruebas de cribado de cognición global, baterías neuropsicológicas, y otros instrumentos normalizados, son válidos para cuantificar el grado de deterioro cognitivo en pacientes con sospecha de demencia.<sup>39</sup> Entre las más utilizadas:

- Pruebas para el cribado cognitivo global: Minimental State Examination (MMSE), Memory Impairment Screen (MIS).
- Cuestionarios de valoración funcional: Functional Activities Questionnaire (FAQ), índice de Barthel.
- Escalas de evaluación global: Global Deterioration Scale (GDS), Functional Assessment Staging (FAST), Clinical Dementia Rating (CDR).

Otras escalas como la Neuropsychiatric Inventory (NPI), la Behavioral Symptoms in Alzheimer's Disease, la escala de depresión geriátrica o la escala de depresión de Hamilton, se emplean en la evaluación sistemática de síntomas neuropsiquiátricos.

En cuanto al diagnóstico de los distintos subtipos de demencias, diversos autores han publicado criterios específicos.<sup>1,16,40,41</sup> (Tabla 4)

TABLA 4: CRITERIOS EMPLEADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SUBTIPOS DE DEMENCIAS<sup>1,16,40,41</sup>

Criterios	Subtipo de demencia	Sensibilidad	Especificidad
NINCDS/ADRDA	EA	81%	70%
NINDS/AIREN	DV	43%	95%
McKeith	DLB	31-83%	95-100%
Emre et al.	PDD	-	-
Lund-Manchester o de Neary	DLFT	85%	99%

### 1.1.7. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global mundial de la demencia se estima en torno a 7,5/1.000 personas-año. En España se ha estimado entre 10-15/1.000 personas-año entre mayores de 65 años.<sup>42</sup> La aparición de nuevos casos se mantiene estable hasta los 65-70 años, y a partir de esa franja de edad crece de forma exponencial. (Tabla 5)

TABLA 5: INCIDENCIA DE DEMENCIA EN FUNCIÓN DE LA EDAD

Edad (años)	Incidencia (personas-año)
75	15/1.000
80	30/1.000
85	50/1.000
90	70-75/1.000

En Europa se estima una prevalencia entre el 5,9-9,4% en mayores de 65 años. En España los estudios se sitúan entre el 5-14,9% en mayores de 65 años, y entre el 6,6-17,2% para mayores de 70 años. La prevalencia es, en general, más alta en mujeres y aumenta con la edad.<sup>43</sup> En Estados Unidos se estima un 14% de prevalencia entre personas mayores de 71 años.<sup>44</sup>

Se estimaba una prevalencia mundial de 35,6 millones en 2010, y se calcula que esta cifra se duplique cada 20 años (65,7 millones en 2030; 115,4 millones en 2050). En Europa se estima un incremento del 40% en el número de afectados, debido al crecimiento de la población y el envejecimiento demográfico. (Tabla 6) En las regiones

de países de ingresos medios y bajos se esperan incrementos todavía mayores.<sup>45</sup> (Figura 2)

Dadas estas cifras, es evidente que la demencia representa un problema de salud de magnitud global.

TABLA 6: PREVALENCIA ESTIMADA DE DEMENCIA (2010, 2030 Y 2050) E INCREMENTOS PROPORCIONALES POR

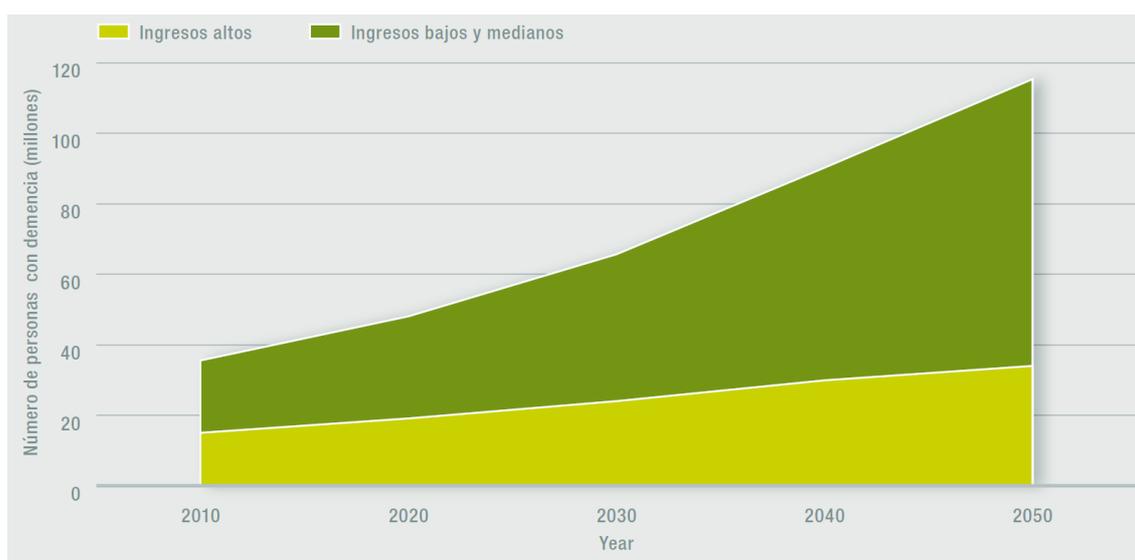
REGIÓN MUNDIAL<sup>45</sup>

Región GBD (Carga Mundial de Morbilidad)	Población mayor de 60 (millones)	Prevalencia preliminar estimada (%)	Número de personas con demencia (millones)			Incrementos proporcionales (%)	
	2010	2010	2010	2030	2050	2010-2030	2010-2050
<b>ASIA</b>	<b>406,55</b>	<b>3,9</b>	<b>15,94</b>	<b>33,04</b>	<b>60,92</b>	<b>107</b>	<b>282</b>
Australasia	4,82	6,4	0,31	0,53	0,79	71	157
Asia Pacífico	46,63	6,1	2,83	5,36	7,03	89	148
Oceanía	0,49	4,0	0,02	0,04	0,10	100	400
Asia central	7,16	4,6	0,33	0,56	1,19	70	261
Asia oriental	171,61	3,2	5,49	11,93	22,54	117	311
Asia meridional	124,61	3,6	4,48	9,31	18,12	108	304
Sudeste asiático	51,22	4,8	2,48	5,30	11,13	114	349
<b>EUROPA</b>	<b>160,18</b>	<b>6,2</b>	<b>9,95</b>	<b>13,95</b>	<b>18,65</b>	<b>40</b>	<b>87</b>
Europa occidental	97,27	7,2	6,98	10,03	13,44	44	93
Europa central	23,61	4,7	1,10	1,57	2,10	43	91
Europa oriental	39,30	4,8	1,87	2,36	3,10	26	66
<b>LAS AMÉRICAS</b>	<b>120,74</b>	<b>6,5</b>	<b>7,82</b>	<b>14,78</b>	<b>27,08</b>	<b>89</b>	<b>246</b>
Norteamérica	63,67	6,9	4,38	7,13	11,01	63	151
Caribe	5,06	6,5	0,33	0,62	1,04	88	215
Latinoamérica andina	4,51	5,6	0,25	0,59	1,29	136	416
Latinoamérica central	19,54	6,1	1,19	2,79	6,37	134	435
Latinoamérica meridional	8,74	7,0	0,61	1,08	1,83	77	200
Latinoamérica tropical	19,23	5,5	1,05	2,58	5,54	146	428
<b>ÁFRICA</b>	<b>71,07</b>	<b>2,6</b>	<b>1,86</b>	<b>3,92</b>	<b>8,74</b>	<b>111</b>	<b>370</b>
Norte de África / Oriente Medio	31,11	3,7	1,15	2,59	6,19	125	438
África Subsahariana central	3,93	1,8	0,07	0,12	0,24	71	243
África Subsahariana oriental	16,03	2,3	0,36	0,69	1,38	92	283
África Subsahariana meridional	4,66	2,1	0,10	0,17	0,20	70	100
África Subsahariana occidental	15,33	1,2	0,18	0,35	0,72	94	300
<b>MUNDO</b>	<b>758,54</b>	<b>4,7</b>	<b>35,56</b>	<b>65,69</b>	<b>115,38</b>	<b>85</b>	<b>225</b>

La EA es el tipo de demencia más frecuente. En España afecta al 6% de los mayores de 70 años, y representa el 70% de las demencias. Su incidencia aumenta con la edad, desde 1-3/1.000 personas-año en la franja de 65-70 años, hasta más de 65/1.000 personas-año en mayores de 95 años, siendo mayor en mujeres que en hombres.<sup>12</sup>

La DV y la DLB representan el 12.5-27% de las demencias. Los demás tipos de demencia representan una menor parte de los casos.<sup>46,47</sup>

FIGURA 2: CRECIMIENTO DEL NÚMERO DE PERSONAS CON DEMENCIA EN LOS PAÍSES DE INGRESOS ALTOS Y EN LOS PAÍSES DE INGRESOS BAJOS Y MEDIANOS<sup>45</sup>



### 1.1.8. TRATAMIENTO

El tratamiento de las demencias se basa en disminuir la sintomatología y mejorar la calidad de vida del paciente, incluyendo estrategias farmacológicas y no farmacológicas. Los objetivos terapéuticos deben ser revisados periódicamente, ya que en etapas iniciales se persigue retrasar en lo posible el avance de la enfermedad, en estadios

intermedios se busca preservar las funciones del paciente y retrasar su institucionalización, y en fases más avanzadas se intentan paliar los SCPD.

### 1.1.8.1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Las intervenciones destinadas al tratamiento no farmacológico se pueden agrupar en cuatro grupos:

- Intervención o estimulación cognitiva: actividades que promueven la potenciación, mantenimiento o recuperación de las capacidades cognitivas y/o promueven la independencia para las AVD y la socialización. Es eficaz en EA leve o moderada para mantener la función cognitiva, funcionalidad y calidad de vida, mientras que en DV no hay evidencias de su eficacia.<sup>48,49</sup> Incluye:
  - ✓ Terapia de orientación a la realidad.
  - ✓ Terapia de reminiscencia: revisión del pasado del paciente con ayuda de estímulos significativos para éste, promoviendo el ajuste del paciente con su entorno.
  - ✓ Terapia de validación.
  - ✓ Entrenamiento cognitivo: actividades diseñadas para ejercitar una función cognitiva específica.
- Programas de intervención sobre las AVD: actuaciones que persiguen fomentar la autonomía de los pacientes en su vida cotidiana. Se basan en que la dependencia funcional es multicausal y no se puede atribuir solamente a

condicionantes orgánicos. Resultan eficaces para mejorar la funcionalidad de los pacientes con demencia y disminuir la sobrecarga del cuidador.<sup>50,51</sup> Destacan:

- ✓ Técnica de asistencia graduada: proporcionar la mínima ayuda que el paciente necesita para desarrollar sus AVD según su evolución.
  - ✓ Sesiones de reentrenamiento de la funcionalidad: se fijan conductas objetivo y se insta a la persona a que las practique aplicando refuerzo positivo y asistencia graduada.
  - ✓ Utilización de estrategias compensatorias: adaptación de las AVD a las discapacidades del paciente.
  - ✓ Modificaciones ambientales.
  - ✓ Formación al cuidador: aumenta su percepción de competencia y de control sobre las situaciones.
- Programas de actividad física: eficaces a largo plazo para mantener la funcionalidad de los pacientes institucionalizados.<sup>52,53</sup>
  - Otros tratamientos no farmacológicos: la modificación de la conducta, la higiene programada y la micción inducida son eficaces frente a la incontinencia urinaria.<sup>54</sup> Los masajes, la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, la musicoterapia o la terapia multisensorial no han demostrado eficacia en el manejo de las manifestaciones cognitivas o funcionales.<sup>55-57</sup>

### 1.1.8.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico debe ser iniciado por un especialista, y supervisado por los profesionales de atención primaria, existiendo en la Comunidad Valenciana un protocolo de atención compartida entre los diferentes niveles asistenciales.

Actualmente se dispone de dos tipos de fármacos aprobados en España como tratamiento específico:

- Inhibidores de acetilcolinesterasa (IACE): donepezilo, rivastigmina, galantamina
- Antagonistas no competitivos de receptores N-metil D-Aspartato: memantina

Los perfiles de eficacia y seguridad de los tres IACE son similares, por lo que el coste puede ser un factor determinante a la hora de seleccionar uno de ellos.<sup>58</sup> Donepezilo, rivastigmina y galantamina están indicados en EA leve a moderadamente-grave, habiendo mostrado eficacia frente a placebo en el manejo de síntomas cognitivos, funcionales y, de forma más modesta, eficaces frente a los SCPD.<sup>59,60</sup> En PDD los fármacos recomendados para el control de síntomas cognitivos y funcionales son rivastigmina y donepezilo.<sup>16,61</sup> En DLB se recomienda la rivastigmina para tratar los SCPD, pudiendo considerar el uso de donepezilo o galantamina pero con un nivel de evidencia menor.<sup>58,62</sup> En DLFT no existe tratamiento farmacológico específico, no estando recomendado el uso de IACE o memantina.<sup>62,63</sup> Las principales alteraciones neuroquímicas de la DLFT son el déficit serotoninérgico y el dopaminérgico, por lo que el tratamiento teórico, aunque no está bien establecido, consistiría en utilizar los fármacos que modulan estos sistemas de neurotransmisión.<sup>20</sup> En DV se recomienda los IACE para mejorar los síntomas cognitivos, donepezilo mejora los déficits funcionales y

galantamina el déficit funcional y los SCPD (al igual que en los casos de DM).<sup>64-67</sup> El tratamiento con IACE es bien tolerado, ya que los efectos secundarios más comunes son gastrointestinales y no requieren la interrupción del tratamiento.<sup>68,69</sup>

Memantina está indicada en EA de leve a grave, en monoterapia o en combinación con IACE, para el manejo de los síntomas cognitivos y funcionales.<sup>70</sup> No existe evidencia de su eficacia en PDD o en DLB,<sup>61</sup> mientras que puede emplearse en el tratamiento de los síntomas cognitivos de la DV moderada a grave.<sup>71,72</sup> La incidencia de efectos adversos es similar a placebo.<sup>73</sup>

En cuanto al manejo de los SCPD graves, el primer eslabón es el tratamiento no farmacológico, empleando IACE o memantina en caso de persistencia. Los psicofármacos estarían indicados en los SCPD cuando el tratamiento específico es insuficiente, y revisando la dosis y la necesidad de continuación cada tres meses.<sup>3</sup> Entre los fármacos que se prescriben de forma general se encuentran antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos o hipnóticos, dependiendo de la sintomatología, y tomando siempre en consideración los criterios de uso establecidos de estos medicamentos en personas mayores.<sup>74</sup> Según los síntomas:

- Delirios: risperidona
- Síntomas psicóticos: aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona
- Depresión: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS: sertralina, citalopram)
- Ansiedad: olanzapina
- Deambulación errática: risperidona

- Insomnio: trazodona, zolpidem, zaleplon, benzodiazepinas de semivida corta
- Agitación: haloperidol, risperidona, olanzapina, quetiapina, ISRS (en DLFT)

## 1.2. ASPECTOS SOCIOSANITARIOS Y ECONÓMICOS

El coste mundial total de la demencia en 2015 se situó en 818.000 millones de dólares estadounidenses. En 2018 se calcula que llegó al billón de dólares, y en 2030 alcanzará los dos billones.<sup>75</sup> Es decir, se trata de un problema global de primer orden, que requiere un aumento de los recursos destinados año tras año.

### 1.2.1. EL CUIDADOR DE LA PERSONA CON DEMENCIA

El cuidador es la persona que cuida o asiste a otro individuo afectado de cualquier tipo de discapacidad, minusvalía o incapacidad que dificulta o imposibilita el desarrollo normal de sus actividades vitales o relaciones sociales.<sup>76</sup>

En una patología degenerativa como las demencias, las tareas del cuidador cambian a lo largo del tiempo, aumentando progresivamente la carga física y psicológica sobre este, disminuyendo su tiempo libre y pudiendo aparecer problemas de salud, sobre todo si no existe una red de apoyo adecuada.<sup>77</sup> Por ello, la prevención y el tratamiento de una excesiva carga sobre el cuidador son esenciales para asegurar el éxito del cuidado, siendo importante un seguimiento continuo mediante cuestionarios como la escala de Zarit, con ítems agrupados en apartados sobre la carga social, estrés psicológico, sentimientos de culpa, presión emocional y relación de dependencia.<sup>78</sup> Las intervenciones periódicas de apoyo al cuidador (psicoeducación grupal o individual, grupos de apoyo, contacto telefónico o por Internet, implicación de la familia, educación, resolución de problemas, facilitación de recursos disponibles) son eficaces para la prevención y tratamiento de este exceso carga.<sup>12</sup>

La mayoría de las familias ha optado tradicionalmente por cuidar de los enfermos de demencia en el domicilio.<sup>79</sup> Sin embargo, factores sociales como la reducción del núcleo familiar, la incorporación de la mujer al mercado laboral, o el envejecimiento de los cuidadores, han ido desplazando esta tarea a cuidadores profesionales y centros especializados.

### 1.2.2. ACTUACIÓN DE LOS DIFERENTES NIVELES ASISTENCIALES

El trabajo de los diferentes niveles asistenciales, servicios sociales y recursos comunitarios, debe ser coordinado, con una comunicación rápida, eficiente y multidireccional, para asegurar la continuidad asistencial sanitaria y social en la atención de los pacientes con demencia y sus familiares. Esta coordinación/comunicación debe favorecer el respeto a los derechos y libertades de los pacientes en la toma de decisiones.<sup>3</sup>

Desde las distintas administraciones se han desarrollado estrategias para potenciar la coordinación entre los distintos niveles asistenciales. Un ejemplo de ello es el Plan de asistencia integral a los pacientes con enfermedad de Alzheimer y otras demencias (PAIDEM) de la Comunidad Valenciana, que analiza el estado de la atención a las demencias, establece unos objetivos y diseña una serie de estrategias y líneas de trabajo para alcanzarlos, agrupando todos los recursos sanitarios, socio-sanitarios, de investigación y de docencia.<sup>80</sup>

En el manejo a corto plazo de los síntomas, la atención primaria tiene un papel fundamental, pudiendo impulsar y adecuar protocolos específicos de manejo de síntomas en cada situación concreta. Por otro lado, el especialista en neurología

realizará el diagnóstico, el seguimiento terapéutico específico en los casos en los que sea necesario, y las reevaluaciones que el curso clínico aconseje.

En cuanto a la asistencia farmacéutica a los distintos niveles asistenciales, viene suministrándose en la Comunidad Valenciana, al igual que en el resto de España, desde diferentes figuras y unidades: las oficinas de farmacia, los servicios de farmacología clínica, los servicios farmacéuticos hospitalarios, las unidades de atención farmacéutica de pacientes externos, los servicios farmacéuticos de servicios sociales, los servicios farmacéuticos de área de salud y la Inspección Farmacéutica de Servicios Sanitarios. Estos garantizan el soporte y asesoramiento necesario a los profesionales sanitarios, con el objetivo de lograr como fin último el uso racional del medicamento.<sup>81</sup> Concretamente, los servicios de farmacia socio-sanitarios son unidades asistenciales bajo la responsabilidad de un farmacéutico, que llevan a cabo la selección, adquisición, conservación, dispensación, preparación, seguimiento e información sobre los medicamentos, siempre prescritos en orden médica, a pacientes de la red socio-sanitaria.<sup>82</sup>

El seguimiento farmacoterapéutico es una de las actividades incluidas en la atención farmacéutica, según el Consenso sobre Atención Farmacéutica del Ministerio de Sanidad y Consumo, publicado en el año 2001. Tal y como recoge el Documento de Consenso, este seguimiento es esencial para identificar, prevenir y resolver los problemas relacionados con la medicación (PRM),<sup>83</sup> los cuales pueden ser de tres tipos: problemas relacionados con la necesidad de medicamentos por parte del paciente, problemas relacionados con la efectividad de un medicamento en el paciente, y problemas relacionados con la seguridad de un medicamento en el paciente.<sup>84,85</sup>

La evaluación de la efectividad de los tratamientos no es más que determinar si se consiguen o no los objetivos terapéuticos. Cuando no se alcanzan los objetivos terapéuticos en el paciente, es importante asegurarse de que la adherencia al tratamiento es adecuada (aplicando escalas como la de Morinski-Green en cuidadores y familia, mediante recuento directo de los medicamentos, etc.). En el caso de pacientes institucionalizados se presupone que existe un cumplimiento adecuado del tratamiento, ya que son los propios profesionales sanitarios los encargados de administrar las tomas de medicación a los pacientes con demencia avanzada.

## **2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Los fármacos IACE tienen indicación aprobada únicamente en estadios de demencia leves a moderadamente graves, no existiendo evidencia científica sólida que respalde su uso en estadios avanzados de la enfermedad. Tampoco existe una evidencia sólida respecto a la duración recomendable del tratamiento farmacológico específico, ya que los ensayos clínicos con IACE se han realizado durante periodos de 6-12 meses, y esto dificulta la recomendación del tratamiento más allá de dicho plazo. En consecuencia, las guías de práctica clínica de las instituciones sanitarias más relevantes, como el *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, recomiendan en estadios graves y avanzados (MMSE<10; GDS>5) una evaluación integral del paciente para considerar la retirada o la continuación del IACE. Esta evaluación se debe componer siempre de la opinión de los cuidadores, los aspectos globales, funcionales y del comportamiento, y repetirse cada seis meses. En España, la Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad) establece que en el tratamiento farmacológico de los SCPD se debe revisar la dosis y la necesidad del tratamiento a intervalos regulares cada tres meses porque se trata de una población de especial sensibilidad a efectos adversos

(anticolinérgicos, hipotensión ortostática, caídas, efectos extrapiramidales, empeoramiento de función cognitiva, confusión y delirium).

Por otro lado, en la atención socio-sanitaria, puede darse falta de formación específica, supeditando la toma de decisiones a la atención especializada. Además, la elevada carga asistencial puede dificultar la evaluación completa y continuada de los pacientes, o que esta se realice con una frecuencia menor a la recomendable, lo que entorpece la coordinación con la atención especializada. Cabe señalar que cuando se trata de pacientes pluripatológicos, con muy mal estado funcional de base y en estadio terminal, la utilidad de remitir a un nivel de atención especializada puede quedar en entredicho. Estos factores dificultan la valoración del tratamiento específico y su interrupción cuando ya no aporta beneficio clínico.

El farmacéutico es un profesional sanitario experto en medicamentos capaz de realizar un análisis de la situación individual de este tipo de paciente, considerando tanto el tratamiento farmacológico integral, como la fisiología particular que los caracteriza. De esta forma se puede optimizar la farmacoterapia, evitar eventos negativos asociados a la medicación, y en consecuencia evitar el empeoramiento de la comprometida situación de salud que se presenta en estos pacientes, contribuyendo a la mejora de la calidad de vida y al uso eficiente de los recursos.

## 2.2. HIPÓTESIS

✓ Hipótesis conceptual:

La suspensión del tratamiento con IACE no tiene repercusión negativa sobre la salud de los pacientes con demencia en estadio avanzado y aumenta la eficiencia.

✓ Hipótesis operativa:

La suspensión del tratamiento con IACE no tiene repercusión negativa sobre la salud de los pacientes con demencia en estadio avanzado, por lo que su retirada no aumentará el grado de deterioro cognitivo, la aparición de SCPD, o la dependencia funcional, mientras que disminuirá el gasto de medicamentos en estos pacientes.

## 2.3. OBJETIVOS

### 2.3.1. OBJETIVO GENERAL

- Evaluar mediante seguimiento multidisciplinar el impacto de la suspensión del tratamiento con fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa en pacientes con demencia en estadio avanzado.

### 2.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir el perfil farmacoterapéutico del paciente con demencia en estadio avanzado.
- Analizar la evolución del deterioro cognitivo en pacientes que continúan en tratamiento con IACE y en pacientes en los que el tratamiento con IACE se suspende.
- Estudiar la aparición de SCPD en pacientes a los que se suspende el tratamiento con IACE y en pacientes que continúan en tratamiento con IACE.
- Analizar la funcionalidad en pacientes que continúan en tratamiento con IACE y en pacientes en los que dicho tratamiento se suspende.
- Análisis farmacoeconómico.

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1. DISEÑO**

Estudio observacional, de seguimiento prospectivo, en el que la exposición al fármaco es decidida por el profesional sanitario siguiendo la práctica clínica habitual. El médico prescriptor determina la suspensión o no del tratamiento apoyándose en la evaluación multidisciplinar (psicología, enfermería, fisioterapeuta, trabajo social, cuidador/a y farmacia) y en las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Se realiza un seguimiento tanto de los pacientes a los que se suspende el IACE como a los que no.

#### **3.3. POBLACIÓN**

La población está constituida por pacientes mayores de 65 años, institucionalizados en centros sociosanitarios de la red asistencial de la Conselleria de Bienestar Social, en la provincia de Alicante: RTE La Florida (Alicante), RTE Juan XXIII (Alicante), RTE El Catí (Elda), RPMD Foietes (Benidorm), RTE Pintor Emilio Sala (Alcoy), RTE Mariola (Alcoy), RTE Torrevieja, RPM Benejúzar. Todos estos centros cuentan con prestación farmacéutica desde el servicio de farmacia sociosanitario La Florida (Conselleria de Bienestar Social).

### 3.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ✓ Paciente institucionalizado, hombre o mujer, con diagnóstico médico de demencia en estadio avanzado (MMSE<10).
- ✓ Paciente en tratamiento con fármacos IACE: donepezilo, rivastigmina o galantamina.
- ✓ Paciente con evaluación actualizada de su estado cognitivo y funcional.

### 3.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✓ Pacientes con demencia avanzada en cuyo tratamiento no conste un IACE.
- ✓ Pacientes con discapacidad o trastornos psiquiátricos de base que puedan alterar la valoración cognitiva y/o funcional.

### 3.3.2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

- ✓ Con el fin de favorecer la representatividad de la muestra, se recopiló la población elegible en una base de datos, y se llevó a cabo la selección de la muestra mediante un muestro probabilístico aleatorio simple, en el que cada individuo tuvo la misma probabilidad de ser seleccionado.

### **3.3. ÁMBITO DEL ESTUDIO**

El estudio se lleva a cabo en el Servicio de Farmacia socio-sanitario La Florida, Alicante, España. Se trata de una institución con siete farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria, responsable de la prestación farmacéutica a 18 centros socio-sanitarios, siendo cerca de mil las personas mayores usuarias del servicio. El seguimiento de los pacientes y la interacción entre los distintos profesionales sanitarios se realizó en los correspondientes centros. El periodo de estudio abarca desde abril de 2015 hasta enero de 2016.

### 3.4. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

#### 3.4.1. VARIABLES DEPENDIENTES

##### 3.4.1.1. *Minimal State Examination (MMSE)*

Variable cuantitativa discreta. Test para la evaluación de las capacidades cognitivas, con puntuaciones desde 30 (normalidad) hasta 0 (máximo deterioro), y empleado en la práctica clínica para seguir la respuesta al tratamiento. Plantea preguntas sobre orientación temporal y espacial, registro mnésico, cálculo seriado y atención, recuerdo, lenguaje oral y escrito, y copia de un dibujo (Folstein et al. 1975). Se empleó la adaptación española de dicho test.<sup>86</sup> (Figura 3)

FIGURA 3: ADAPTACIÓN ESPAÑOLA DEL MINIMENTAL STATE EXAMINATION



**EXAMEN COGNOSCITIVO  
MINI-MENTAL  
ADAPTACIÓN ESPAÑOLA**

Nombre:

Edad:  Escolaridad completada:

Fecha:  /  /  Examinador:

**INSTRUCCIONES**

Lo escrito en **negrita** debe ser leído al entrevistado en voz alta, de manera clara y despacio. Las alternativas a algunos ítems aparecen entre paréntesis. El examen debe realizarse en privado y en el idioma materno del entrevistado. Marque con un aspa (X) el "0" si la respuesta es incorrecta, o el "1" si la respuesta es correcta. Comenzar preguntando lo siguiente:

**Si no le importa, quería preguntarle por su memoria. ¿Tiene algún problema con su memoria?**

ORIENTACIÓN TEMPORAL		RESPUESTA (anote la contestación)	PUNTAJACIÓN (marque con un aspa)
<b>Dígame por favor,</b>			
<b>¿Sabe en qué año estamos?</b>			0 1
<b>¿En qué estación o época del año estamos?</b>			0 1
<b>¿En qué mes estamos?</b>			0 1
<b>¿Qué día de la semana es hoy?</b>			0 1
<b>¿Qué día del mes es hoy?</b>			0 1
ORIENTACIÓN ESPACIAL	Pueden sustituirse, y anotarse en su caso, los lugares originales por los alternativos.		
<b>¿Me puede decir en qué país estamos?</b>			0 1
<b>¿Sabe en qué provincia estamos?</b> (Comunidad Autónoma)			0 1
<b>¿Y en qué ciudad (pueblo) estamos?</b>			0 1
<b>¿Sabe dónde estamos ahora?</b> (Hospital / Clínica / Casa: nombre de la calle)			0 1
<b>¿Y en qué planta (piso)?</b> (Casa: piso o número de la calle)			0 1

<b>FIJACIÓN</b>		Pueden utilizarse, y anotarse en su caso, series alternativas de palabras (LIBRO, QUESO, BICICLETA) cuando tenga que re-evaluarse al paciente.	
Ahora, por favor, escuche atentamente. Le voy a decir tres palabras y le voy a pedir que las repita cuando yo termine. ¿Preparado? Éstas son las palabras: PELOTA (pausa), CABALLO (pausa), MANZANA (pausa).		PELOTA	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
¿Me las puede repetir? (Repetirlas hasta 5 veces, pero puntuar sólo el primer intento).		CABALLO	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
		MANZANA	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1

*Ahora trate de recordar esas palabras; se las preguntaré en unos minutos.*

<b>ATENCIÓN Y CÁLCULO</b>	
Si tiene 30 monedas y me da 3, ¿cuántas le quedan? Siga quitando de 3 en 3 hasta que le diga "basta".	
¿Cuántas monedas le quedan si a 30 le quitamos 3? (27)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Si es necesario: Siga, por favor (24)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Si es necesario: Siga, por favor (21)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Si es necesario: Siga, por favor (18)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Si es necesario: Siga, por favor (15)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1

Mini-Mental Status Examination. Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. y Fanjiang, G. (1975, 1998, 2001) - Adaptación española: Lobo, A., Saz, P., Marcos, G. y el Grupo ZARADEMP (1979, 1999, 2001) - Copyright © 2002 by TEA Ediciones, S.A. - Este ejemplar está impreso en dos tintas. Si le presentan un ejemplar en negro es una

<b>MEMORIA</b>	<b>RESPUESTA</b> (anote la contestación)	<b>PUNTUACIÓN</b> (marque con un aspa)
¿Recuerda las tres palabras que le he dicho antes? (No dar pistas)	PELOTA	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
	CABALLO	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
	MANZANA	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1

<b>NOMINACIÓN</b>	<b>RESPUESTA</b> (anote la contestación)	<b>PUNTUACIÓN</b> (marque con un aspa)
¿Qué es esto? (Mostrar un lápiz o bolígrafo)		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Y esto ¿qué es? (Mostrar un reloj)		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1

<b>REPETICIÓN</b>	<b>RESPUESTA</b> (anote la contestación)	<b>PUNTUACIÓN</b> (marque con un aspa)
Ahora le voy a pedir que repita esta frase. ¿Preparado? <b>EN UN TRIGAL HABÍA CINCO PERROS.</b> ¿Me la puede repetir ahora, por favor? (Repetirla hasta 5 veces, pero puntuar sólo el primer intento).		
EN UN TRIGAL HABÍA CINCO PERROS		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1

Separe la página adjunta cortando de arriba abajo por la línea de puntos y, a continuación, córtela por la mitad siguiendo la línea horizontal de puntos. Utilice la mitad superior de la página (en blanco) para las pruebas de Comprensión, Escritura y Dibujo que vienen a continuación. Utilice la mitad inferior de la página como estímulo para las pruebas de Lectura ("CIERRE LOS OJOS") y Dibujo (pentágonos entrelazados).

<b>COMPRENSIÓN</b>	<b>RESPUESTA</b> (anote la contestación)	<b>PUNTUACIÓN</b> (marque con un aspa)
Escuche atentamente, voy a pedirle que haga algo. Coja este papel con la mano derecha (pausa), dóblelo por la mitad (pausa), y póngalo en el suelo (o mesa).		
COGER EL PAPEL CON LA MANO DERECHA		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
DOBLARLO POR LA MITAD		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
PONERLO EN EL SUELO (o MESA)		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1

<b>LECTURA</b>	<b>RESPUESTA</b> (anote la contestación)	<b>PUNTUACIÓN</b> (marque con un aspa)
Por favor, lea esto y haga lo que dice ahí (Mostrar la hoja con el estímulo: frase escrita).	CIERRE LOS OJOS	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1

<b>ESCRITURA</b>	<b>RESPUESTA</b> (anote la contestación)	<b>PUNTUACIÓN</b> (marque con un aspa)
Por favor, escriba una frase, ... algo que tenga sentido. (Si el paciente no contesta, decirle por ejemplo: <b>Escriba algo sobre el tiempo que hace hoy</b> ) Coloque el trozo de papel en blanco (sin doblar) frente al paciente y proporcíonele un lápiz o bolígrafo. Dar un punto si la frase es comprensible y consta de sujeto, verbo y predicado. No tener en cuenta errores gramaticales u ortográficos.		<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1

MEMORIA		RESPUESTA (anote la contestación)	PUNTUACIÓN (marque con un aspa)	
¿Recuerda las tres palabras que le he dicho antes? (No dar pistas)	PELOTA		<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
	CABALLO		<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
	MANZANA		<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
<b>NOMINACIÓN</b> Pueden utilizarse, y anotarse en su caso, objetos comunes alternativos (por ejemplo, gafas, silla, llaves, etc.).				
¿Qué es esto? (Mostrar un lápiz o bolígrafo)			<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Y esto ¿qué es? (Mostrar un reloj)			<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
<b>REPETICIÓN</b>				
Ahora le voy a pedir que repita esta frase. ¿Preparado? <b>EN UN TRIGAL HABÍA CINCO PERROS.</b> ¿Me la puede repetir ahora, por favor? <i>(Repetirla hasta 5 veces, pero puntuar sólo el primer intento).</i>				
EN UN TRIGAL HABÍA CINCO PERROS			<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Separe la página adjunta cortando de arriba abajo por la línea de puntos y, a continuación, córtela por la mitad siguiendo la línea horizontal de puntos. Utilice la mitad superior de la página (en blanco) para las pruebas de Comprensión, Escritura y Dibujo que vienen a continuación. Utilice la mitad inferior de la página como estímulo para las pruebas de Lectura ("CIERRE LOS OJOS") y Dibujo (pentágonos entrelazados).				
<b>COMPRENSIÓN</b>				
Escuche atentamente, voy a pedirle que haga algo. Coja este papel con la mano derecha (pausa), dóblelo por la mitad (pausa), y póngalo en el suelo (o mesa). COGER EL PAPEL CON LA MANO DERECHA			<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
DOBLARLO POR LA MITAD			<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
PONERLO EN EL SUELO (o MESA)			<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
<b>LECTURA</b>				
Por favor, lea esto y haga lo que dice ahí (Mostrar la hoja con el estímulo: frase escrita). CIERRE LOS OJOS			<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
<b>ESCRITURA</b>				
Por favor, escriba una frase, ... algo que tenga sentido. (Si el paciente no contesta, decirle por ejemplo: <b>Escriba algo sobre el tiempo que hace hoy</b> ) Coloque el trozo de papel en blanco (sin doblar) frente al paciente y proporcíonele un lápiz o bolígrafo. Dar un punto si la frase es comprensible y consta de sujeto, verbo y predicado. No tener en cuenta errores gramaticales u ortográficos.			<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
<b>DIBUJO</b>				
Por favor, copie este dibujo (Muestre los pentágonos entrelazados que sirven como estímulo). Dar un punto si el dibujo consta de dos figuras de cinco lados que quedan entrelazadas formando entre ambas una figura de cuatro lados.			<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
<b>EVALUACIÓN DEL NIVEL DE CONSCIENCIA</b>			<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b> (Suma de todos los ítems)	
<input type="checkbox"/> Alerta/ responde	<input type="checkbox"/> Obnubilación	<input type="checkbox"/> Estupor	<input type="checkbox"/> En coma/ No responde	<input type="text" value=""/>
				(Máximo 30 puntos)

### 3.4.1.2. Global Deterioration Scale de Reisberg (GDS)

Variable cualitativa ordinal. Escala de evaluación de los estadios de deterioro cognitivo, según las condiciones que se dan en el paciente, abarcando desde 0 (normalidad) hasta 7 (fase más avanzada de demencia).<sup>87,88</sup> (Tabla 7)

TABLA 7: GLOBAL DETERIORATION SCALE DE REISBERG (GDS)

<b>Estadio GDS</b>	<b>Estadio FAST y diagnóstico clínico</b>	<b>Características</b>
GDS 1. Ausencia de alteración cognitiva	1. Adulto normal	Ausencia de dificultades objetivas o subjetivas
GDS 2. Defecto cognitivo muy leve	2. Adulto normal de edad	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	3. EA incipiente	<p>Primeros defectos claros  Manifestación en una o más de estas áreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haberse perdido en un lugar no familiar</li> <li>• Evidencia de rendimiento laboral pobre</li> <li>• Dificultad incipiente para evocar nombres de persona</li> <li>• Tras la lectura retiene escaso material</li> <li>• Olvida la ubicación, pierde o coloca erróneamente objetos de valor</li> <li>• Escasa capacidad para recordar a personas nuevas que ha conocido</li> <li>• Disminución de la capacidad organizativa</li> </ul> <p>Se observa evidencia objetiva de defectos de memoria únicamente en una entrevista intensiva.</p>
GDS 4. Defecto cognitivo moderado	4. EA leve	<p>Disminución de la capacidad para realizar tareas complejas  Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conocimiento disminuido de acontecimientos actuales y recientes</li> <li>• El paciente puede presentar cierto déficit en el recuerdo de su historia personal.</li> <li>• Dificultad de concentración evidente en la sustracción seriada.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacidad disminuida para viajar, controlar su economía, etc.</li> </ul> <p>Frecuentemente no hay defectos en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orientación en tiempo y persona.</li> <li>• Reconocimiento de caras y personas familiares</li> <li>• Capacidad de viajar a lugares conocidos</li> </ul> <p>La negación es el mecanismo de defensa predominante</p>
GDS 5. Defecto cognitivo moderadamente grave	5. EA moderada	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	6. EA moderada-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 temporoespacial. 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).
	6a	Se viste incorrectamente sin asistencia o indicaciones
	6b	Incapaz de bañarse correctamente
	6c	Incapaz de utilizar el váter
	6d	Incontinencia urinaria
	6e	Incontinencia fecal
GDS 7. Defecto cognitivo muy grave	7. EA grave	Pérdida progresiva de todas las capacidades verbales y motoras. Con frecuencia se observan signos neurológicos

### 3.4.1.3. Neuropsychiatric inventory (NPI)

Variable cuantitativa discreta. Inventario que evalúa la frecuencia y gravedad de los síntomas conductuales y psicológicos de las demencias basándose en la entrevista con el cuidador. Contiene 12 ítems y la puntuación total abarca desde 0 (sin síntomas) hasta 144.<sup>89-91</sup> (Tabla 8)

TABLA 8: NEUROPSYCHIATRIC INVENTORY (NPI)

(Máxima puntuación: 120)

Trastorno	No Valorable (Marcar)	Frecuencia	Gravedad	Total (Frecuencia x Gravedad)
Puntuación total				
Delirios		0 1 2 3 4	1 2 3	
Alucinaciones		0 1 2 3 4	1 2 3	
Agitación		0 1 2 3 4	1 2 3	
Depresión/disforia		0 1 2 3 4	1 2 3	
Ansiedad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Euforia/júbilo		0 1 2 3 4	1 2 3	
Apatía/indiferencia		0 1 2 3 4	1 2 3	
Desinhibición		0 1 2 3 4	1 2 3	
Irritabilidad/labilidad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Conducta motora sin finalidad		0 1 2 3 4	1 2 3	

**Frecuencia:** 0=Ausente; 1=Ocasionalmente (menos de una vez por semana); 2= A menudo (alrededor de una vez por semana); 3=Frecuentemente (varias veces por semana, pero no a diario); 4=Muy frecuentemente (a diario o continuamente)

**Gravedad:** 1=Leve (provoca poca molestias al paciente); 2=Moderada (más molesto para el paciente, pero puede ser redirigido por el cuidador); 3= Grave (muy molesto para el paciente y difícil de redirigir)

### 3.4.1.4. Índice de Barthel

Variable cuantitativa discreta. Evaluación de las diez actividades de la vida diaria, que se puntúa de 0 (máxima dependencia) a 100. Los resultados se pueden agrupar en cinco categorías según dependencia: independiente, dependencia leve, dependencia moderada, dependencia grave y dependencia total.<sup>92,93</sup> (Tabla 9)

TABLA 9: ÍNDICE DE BARTHEL

- 0-20 dependencia total
- 21-60 dependencia severa
- 61-90 dependencia moderada
- 91-99 dependencia escasa
- 100 independencia

#### Comer

10	Independiente	Capaz de utilizar cualquier instrumento necesario, capaz de desmenuzar la comida, extender la mantequilla, usar condimentos, etc, por sí solo. Come en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona
5	Necesita ayuda	Para cortar la carne o el pan, extender la mantequilla, etc, pero es capaz de comer solo
0	Dependiente	Necesita ser alimentado por otra persona

#### Lavarse – bañarse –

5	Independiente	Capaz de lavarse entero, puede ser usando la ducha, la bañera o permaneciendo de pie y aplicando la esponja sobre todo el cuerpo. Incluye entrar y salir del baño. Puede realizarlo todo sin estar una persona presente
0	Dependiente	Necesita alguna ayuda o supervisión

#### Vestirse

10	Independiente	Capaz de poner y quitarse la ropa, atarse los zapatos, abrocharse los botones y colocarse otros complementos que precisa (por ejemplo braguero, corsé, etc) sin ayuda)
5	Necesita ayuda	Pero realiza solo al menos la mitad de las tareas en un tiempo razonable
0	Dependiente	

#### Arreglarse

5	Independiente	Realiza todas las actividades personales sin ninguna ayuda. Incluye lavarse cara y manos, peinarse, maquillarse, afeitarse y lavarse los dientes. Los complementos necesarios para ello pueden ser provistos por otra persona
0	Dependiente	Necesita alguna ayuda

#### Deposición

10	Continente	Ningún episodio de incontinencia. Si necesita enema o supositorios es capaz de administrárselos por sí solo
5	Accidente ocasional	Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas o supositorios
0	Incontinente	Incluye administración de enemas o supositorios por otro

**Micción - valorar la situación en la semana previa -**

10	Continente	Ningún episodio de incontinencia (seco día y noche). Capaz de usar cualquier dispositivo. En paciente sondado, incluye poder cambiar la bolsa solo
5	Accidente ocasional	Menos de una vez por semana o necesita ayuda para enemas o supositorios
0	Incontinente	Incluye pacientes con sonda incapaces de manejarse

**Ir al retrete**

10	Independiente	Entra y sale solo. Capaz de quitarse y ponerse la ropa, limpiarse, prevenir el manchado de la ropa y tirar de la cadena. Capaz de sentarse y levantarse de la taza sin ayuda ( puede utilizar barras para soportarse). Si usa bacinilla (orinal, botella, etc) es capaz de utilizarla y vaciarla completamente sin ayuda y sin manchar
5	Necesita ayuda	Capaz de manejarse con pequeña ayuda en el equilibrio, quitarse y ponerse la ropa, pero puede limpiarse solo. Aún es capaz de utilizar el retrete.
0	Dependiente	Incapaz de manejarse sin asistencia mayor

**Trasladarse sillón / cama**

15	Independiente.	Sin ayuda en todas las fases. Si utiliza silla de ruedas se aproxima a la cama, frena, desplaza el apoya pies, cierra la silla, se coloca en posición de sentado en un lado de la cama, se mete y tumba, y puede volver a la silla sin ayuda
10	Mínima ayuda	Incluye supervisión verbal o pequeña ayuda física, tal como la ofrecida por una persona no muy fuerte o sin entrenamiento
5	Gran ayuda	Capaz de estar sentado sin ayuda, pero necesita mucha asistencia (persona fuerte o entrenada) para salir / entrar de la cama o desplazarse
0	Dependiente	Necesita grúa o completo alzamiento por dos persona. Incapaz de permanecer sentado

**Deambulación**

15	Independiente	Puede caminar al menos 50 metros o su equivalente en casa sin ayuda o supervisión. La velocidad no es importante. Puede usar cualquier ayuda (bastones, muletas, etc...) excepto andador. Si utiliza prótesis es capaz de ponérselo y quitársela sólo
10	Necesita ayuda	supervisión o pequeña ayuda física (persona no muy fuerte) para andar 50 metros. Incluye instrumentos o ayudas para permanecer de pie (andador)
5	Independiente en silla de ruedas	En 50metros. Debe ser capaz de desplazarse, atravesar puertas y doblar esquinas solo
0	Dependiente	Si utiliza silla de ruedas, precisa ser empujado por otro

**Subir y bajar escaleras**

10	Independiente	Capaz de subir y bajar un piso sin ayuda ni supervisión. Puede utilizar el apoyo que precisa para andar (bastón, muletas, etc) y el pasamanos
5	Necesita ayuda	Supervisión física o verbal
0	Dependiente	Incapaz de salvar escalones. Necesita alzamiento (ascensor)

<b>Fecha</b>					
<b>Puntuación Total</b>					

#### *3.4.1.5. Instauración de medida no farmacológica*

Variable cualitativa dicotómica. Si se instaura o no cualquier medida no farmacológica durante el periodo de seguimiento. Se consideraron:

- Terapia de reminiscencia.
- Terapia de validación.
- Entrenamiento cognitivo.
- Técnica de asistencia graduada.
- Sesiones de reentrenamiento de la funcionalidad.
- Utilización de estrategias compensatorias.
- Modificaciones ambientales.
- Programas de actividad física.
- Musicoterapia, estimulación eléctrica, terapia multisensorial, masajes, cambios ambientales.

#### *3.4.1.6. Instauración de medida farmacológica*

Variable cualitativa policotómica. Cualquier fármaco que se prescribe durante el periodo de seguimiento para el control de los SCPD.

#### *3.4.1.7. Coste de tratamiento*

Variable cuantitativa continua, definida como el coste asociado a la adquisición de los medicamentos, producto de la dosis de mantenimiento y el precio de venta del laboratorio vigente en el periodo de estudio.

### 3.4.2. VARIABLES INDEPENDIENTES

#### *3.4.2.1. Edad*

Variable cuantitativa continua. Número de años de vida cumplidos por el paciente.

#### *3.4.2.2. Sexo*

Variable cualitativa dicotómica. Género de la persona, definido como masculino si el paciente es hombre, o femenino si es mujer.

#### *3.4.2.3. Tipo de demencia*

Variable cualitativa policotómica, definida como el diagnóstico médico según la clasificación etiológica de demencias (CIE-10). (Tabla 1)

#### *3.4.2.4. Años desde el diagnóstico*

Variable cuantitativa continua. Número de años transcurridos desde que se le diagnosticó la enfermedad hasta la fecha de inclusión en el estudio.

#### *3.4.2.5. Tratamiento con IACE*

Variable cuantitativa continua. Fármaco IACE prescrito en orden médica y dosis.

#### *3.4.2.6. Tratamiento con memantina*

Variable cuantitativa continua, definida como la prescripción en orden médica de memantina y dosis correspondiente.

#### *3.4.2.7. Tratamiento de SCPD*

Variable cuantitativa continua. Prescripción médica de psicofármacos para mejorar los SCPD (neurolépticos, antidepresivos e hipnóticos) y dosis correspondiente.

#### *3.4.2.8. Índice anticolinérgico*

Variable cualitativa policotómica, definida como la actividad anticolinérgica global del tratamiento prescrito en orden médica (Salahudeen et al. 2015). Se categoriza los fármacos con actividad anticolinérgica en baja, moderada y alta. Se consideró como valor del índice anticolinérgico el correspondiente al fármaco del tratamiento con mayor actividad.<sup>94</sup>

#### *3.4.2.9. Fármacos sedantes*

Variable cualitativa policotómica, definida como la prescripción en orden médica de antidepresivos, antipsicóticos, hipnóticos y/o opiáceos.

#### *3.4.2.10. Fármacos en el tratamiento*

Variable cuantitativa discreta, definida como el número de fármacos distintos que figuran prescritos en el tratamiento.

### **3.5. PLAN DE TRABAJO Y OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Se realizó un cribado inicial para conocer los pacientes que cumplían los criterios de selección. Se impulsó la evaluación completa y actualizada por parte del equipo multidisciplinar (médico/a, psicología, enfermería, fisioterapeuta, trabajo social, cuidador/a y farmacia) de cada uno de los pacientes identificados, con el fin de determinar la situación clínica y el estadio de la enfermedad en el momento actual. El tipo etiológico de demencia y otros datos clínicos y demográficos de interés fueron

obtenidos de la historia clínica. La información farmacoterapéutica se obtuvo de los registros del servicio de farmacia.

En función de los resultados de la evaluación multidisciplinar, y siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica,<sup>3,59,95</sup> el médico prescriptor decidió suspender o continuar el tratamiento con IACE. La desprescripción se realizó en aquellos pacientes en los que no se evidenció un beneficio clínico del tratamiento anticolinesterásico, y por lo tanto cumplían uno o más de los siguientes criterios:

- Empeoramiento cognitivo o funcional significativo en los últimos seis meses.
- Sin mejora, estabilización o reducción del ritmo de deterioro en ningún momento desde el inicio del tratamiento.
- Individuos en último estadio de demencia avanzada con dependencia en la mayoría de las actividades de la vida diaria, sin capacidad de respuesta a estímulos ambientales y/o limitada expectativa de vida.

El grupo control se compuso de los pacientes que no cumplieron ninguno de estos criterios de no beneficio clínico y continuaron el tratamiento con IACE. La retirada del medicamento se realizó reduciendo la dosis a la mitad de forma semanal, empleando las presentaciones comerciales disponibles, y retirando definitivamente después de la presentación de menor dosis. Tanto los pacientes que continuaron en tratamiento con IACE como los que no, fueron seguidos desde la evaluación inicial hasta tres meses después. El seguimiento y la comunicación entre los miembros del equipo multidisciplinar se realizó en los correspondientes centros. El médico prescribió

tratamiento adicional farmacológico y/o no farmacológico en caso de necesidad durante el seguimiento.

Los test y cuestionarios utilizados (NPI, MMSE, Índice de Barthel, GDS) están validados en la población de estudio y son ampliamente utilizados en el ámbito socio-sanitario. Se empleó un cuaderno de recogida de datos que sintetizaba los resultados de los distintos cuestionarios y la recogida del resto de variables, con el fin de simplificar el proceso de documentación.

Dadas las características propias de la enfermedad, se contactó con los familiares o tutores legales de los pacientes, para explicarles la naturaleza del estudio y la posibilidad de participar. Firmaron el consentimiento informado una vez leído y entendido.

### **3.6. ANÁLISIS DE DATOS**

#### **3.6.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un análisis descriptivo de las principales variables. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas normales se calcularon las medias como medida de tendencia central, y la desviación típica como medida de dispersión. En el caso de las variables cuantitativas no normales se calcularon mediana y rango (cuartiles). Para contrastar la normalidad se realizó la prueba de Shapiro-Wilk, ya que contamos con una muestra menor de 50 sujetos.

Para comparar variables categóricas se realizó la prueba Chi cuadrado. Para comparar las variables cuantitativas normales se optó por el test T de Student o ANOVA. En el caso de variables cuantitativas que no cumplían la normalidad, se realizó la prueba U de Mann Whitney o Krusal-Wallis. En el caso de muestras apareadas no paramétricas se realizó la prueba de Wilcoxon.

En todos los análisis se consideró significativo un valor  $p < 0,05$ .

Se empleó el software estadístico IBM Statistics SPSS v.20.

### 3.6.2. TAMAÑO MUESTRAL

Para el cálculo del tamaño muestral se empleó la herramienta disponible en la página web de Fisterra ([www.fisterra.com](http://www.fisterra.com)). Además, se contó con la colaboración de un miembro de epidemiología de Medicina Preventiva del Hospital General Universitario de Alicante.

Según datos bibliográficos consultados, un cambio  $\geq 1.4$  en MMSE (Howard et al. 2015) tiene relevancia clínica, y la desviación estándar se sitúa en 2.2 (Saint-Paul et al. 2015). Aceptando un riesgo  $\alpha = 0.05$  y  $\beta = 0.2$ , en un contraste de hipótesis unilateral, se precisa incluir 17 pacientes en cada grupo. Estimando una tasa de posibles pérdidas del 10%, el número asciende a 19 sujetos en cada grupo para detectar una diferencia en MMSE  $\geq 1.4$ . Finalmente, se incluyeron en total 44 pacientes en proporción 1:1.

### **3.7. LIMITACIONES**

Los grupos se componen de pacientes con un grado de deterioro cognitivo avanzado, pero no son equivalentes. Esto es debido a que la suspensión del tratamiento tiende a realizarse en sujetos con peor estado funcional y global, y dificulta diferenciar los efectos específicos de la retirada del IACE de aquellos que derivan de la falta de comparabilidad de los grupos. Este aspecto puede comprometer la validez interna del estudio.

La evolución natural de la enfermedad también podría influir. El curso degenerativo de esta patología, hace que los pacientes que conserven ciertas funciones, tiendan a perderlas y a puntuar más bajo en las escalas respecto a evaluaciones previas, y a diferencia de un grupo de pacientes en el que no se conserven dichas funciones desde el momento basal del estudio.

### **3.8. CUESTIONES ÉTICAS**

Para realizar esta investigación se obtuvo el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío de Sevilla (Anexo II). Además, se solicitó autorización a los directores de los centros socio-sanitarios, y a los jefes de servicio correspondientes. Se han seguido los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. El tratamiento de los datos se ha realizado de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. La información ha sido tratada de forma confidencial, y los datos recogidos han sido anonimizados a la

hora de registrarlos para su tratamiento en la base de datos, siendo imposible su reversibilidad y, por lo tanto, imposible la reidentificación del paciente. Dichos datos se almacenaron en los propios servidores de la Conselleria de Igualdad y Políticas Inclusivas de la Comunidad Valenciana, sin contemplar la posibilidad de transmisión de la información a terceros países no pertenecientes a la Unión Europea.

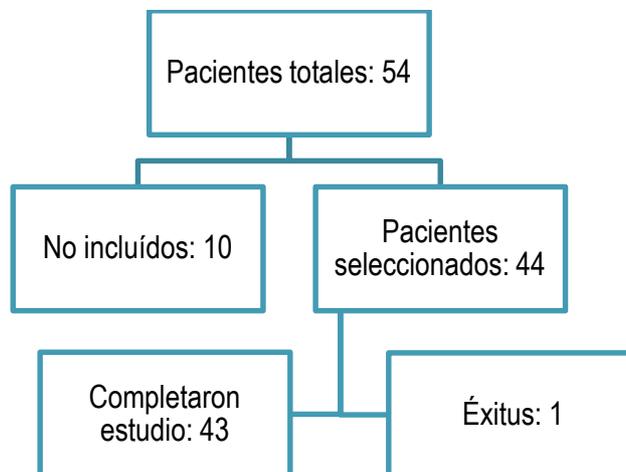
Todos los sujetos participantes o sus representantes legales, fueron informados por el investigador responsable sobre la naturaleza del estudio, sus objetivos y su forma de participación, que esta era voluntaria y que podían abandonar en cualquier momento. Una vez aceptada la participación, firmaron el consentimiento informado, previa lectura del mismo y de la hoja de información al paciente. (Anexo I)

## 4. RESULTADOS

### 4.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

De las 958 personas mayores institucionalizadas, 156 presentaban diagnóstico de demencia en estadio avanzado. 54 de estos pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, de los que se incluyeron 44 siguiendo la metodología diseñada. (Figura 4)

FIGURA 4: ESQUEMA DE DESARROLLO DE LA MUESTRA



## 4.2. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

### 4.2.1. PÉRDIDAS

De los 44 pacientes incluidos, 43 culminaron el estudio, mientras que 1 resultó éxitus antes de finalizar el periodo de seguimiento. La pérdida de unidades muestrales durante el estudio fue del 2,3% con respecto al total de la muestra inicial.

### 4.2.2. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Por sexo, la participación fue en su mayoría mujeres, que representaron el 81,4% (35/43) frente al 18,6% (8/43) que supusieron los hombres.

La edad media fue de  $82,6 \pm 7,5$  años, existiendo diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,031$ ). El rango de edad más frecuente resultó ser entre 81 y 85 años, al que pertenecieron el 44,2% (19/43) de los pacientes.

El centro socio-sanitario RPMD Foietes fue en el que se reclutaron más pacientes a estudio, el 34,9% (15/43). (Tabla 10)

TABLA 10: CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA

	Suspensión de IACE (N=23)	Grupo control (N=20)	Total (N=43)	p valor
<b>Sexo N (%)</b>				
Mujer	19 (82,6)	16 (80,0)	35 (81,4)	
Hombre	4 (17,4)	4 (20,0)	8 (18,6)	

<b>Edad (años)</b>	84,4±7,9	80,6±6,6	82,6±7,5	0,031
<b>Rango edad N (%)</b>				
<76	2 (8,7)	4 (20,0)	6 (14)	
76-80	3 (13,0)	2 (10,0)	5 (11,6)	
81-85	8 (34,8)	11 (55,0)	19 (44,2)	
86-90	6 (26,1)	3 (15,0)	9 (20,9)	
>90	4 (17,4)	0	4 (9,3)	
<b>Centro socio-sanitario N (%)</b>				
Juan XXIII	2 (8,7)	2 (10,0)	4 (9,3)	
Benejúzar	1 (4,3)	4 (20,0)	5 (11,6)	
Foietes	9 (39,1)	6 (30,0)	15 (34,9)	
El Catí	3 (13,0)	2 (10,0)	5 (11,6)	
La Florida	3 (13,0)	0	3 (7)	
Mariola	2 (8,7)	5 (25,0)	7 (16,3)	
Pintor Sala	1 (4,3)	1 (5,0)	2 (4,7)	
Torre vieja	2 (8,7)	0	2 (4,7)	
<b>Tiempo desde diagnóstico (años)</b>	7,31±1,15	6,62±1,07	6,99±1,19	0,056

Datos propios.

Sexo, rango de edad y centro socio-sanitario donde se encuentra institucionalizado el paciente expresados según N y porcentaje.

Edad y tiempo desde diagnóstico expresados mediante media y desviación estándar.

Contraste de hipótesis mediante test T Student (prueba paramétrica) (columna derecha) hallándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, no hallándose diferencias significativas en cuanto al tiempo desde el diagnóstico.

### 4.2.3. DATOS CLÍNICOS

Al 53,5% (23/43) de los pacientes se les decidió suspender el tratamiento con IACE porque ya no aportaba un beneficio clínico, mientras que al 46,5% (20/43) restante se les mantuvo el tratamiento.

La EA figuró como diagnóstico del 67,4% (29/43) de los pacientes, siendo el tipo de demencia más frecuente. La DEP y la DV se dieron cada una de ellas en el 9,3% (4/43) de los sujetos. Un 4,7% (2/43) de los casos no presentaron en su historia clínica una clasificación adecuada de su demencia. (Tabla 11)

TABLA 11: FRECUENCIAS DE LOS TIPOS DE DEMENCIA EN LA MUESTRA

Tipo demencia (%)	Suspensión de IACE (N=23)	Grupo control (N=20)	Total (N=43)
EA	16 (69,6)	13 (65,0)	29 (67,4)
DV	3 (13,0)	1 (5,0)	4 (9,3)
DEP	0 (0,0)	4 (20,0)	4 (9,3)
DM	2 (8,7)	0 (0,0)	2 (4,7)
DLB	1 (4,3)	1 (5,0)	2 (4,7)
Sin especificar	1 (4,3)	1 (5,0)	2 (4,7)

Datos propios.

Tipo de demencia diagnosticado en los pacientes, expresado según N y porcentaje.

Respecto a las escalas empleadas, en el momento basal no se observaron diferencias estadísticamente significativas con el test no paramétrico de Mann-Whitney. (Tabla 12)

TABLA 12: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES

	Suspensión de IACE (N=23)	Grupo control (N=20)	Total (N=43)	p valor
MMSE basal	2,0±3,9 0 (0-3)	2,65±3,0 1 (0-5,75)	2,3±3,5 0 (0-5)	0,157
GDS basal	6,6±0,5 7 (6-7)	6,5±0,5 6 (6-7)	6,5±0,5 7 (6-7)	0,304
NPI basal	10,4±10,9 6 (2-16)	7,0±7,2 5,5 (1-12,25)	8,8±9,4 6 (2-13)	0,366
Índice Barthel basal	11,1±12,3 5 (0-20)	21,8±21,2 12,5 (5-38,75)	16,1±17,7 10 (0-30)	0,111

Datos propios.

Medida de tendencia central expresada según media (arriba) y mediana (abajo).

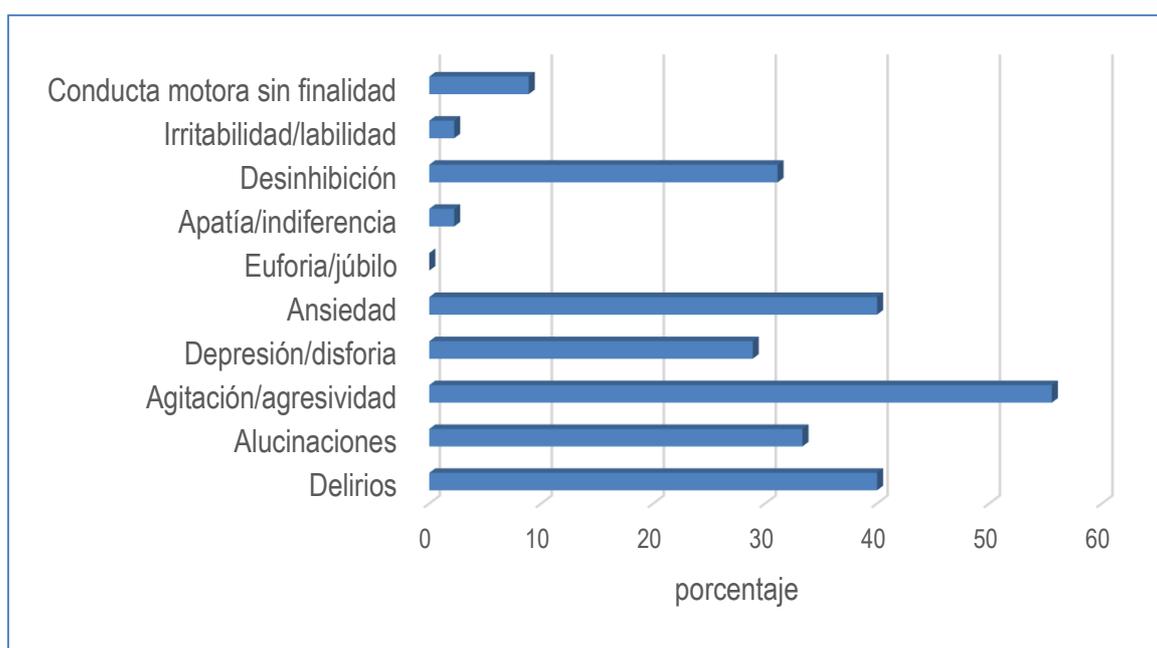
Medida de dispersión expresada según desviación estándar (arriba) y percentiles 25 y 75 (abajo).

Contraste de hipótesis mediante Test U Mann-Whitney (prueba no paramétrica) (columna derecha) no hallándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ningunas de las escalas.

La sintomatología conductual y psicológica descrita con mayor frecuencia en el momento basal fue agitación y/o agresividad 55,6% (25/43), delirios 40,0% (18/43), ansiedad 40,0% (18/43) y alucinaciones 33,3% (15/43). (Figura 5)

FIGURA 5: FRECUENCIA DE SÍNTOMAS CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS DESCRITOS EN LA MUESTRA EN EL

MOMENTO BASAL



No hubo diferencias estadísticamente significativas de los distintos SCPD al inicio del seguimiento entre los grupos. (Tabla 13)

TABLA 13: FRECUENCIA DE SÍNTOMAS CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS DESCRITOS EN LA MUESTRA EN EL

MOMENTO BASAL EN CADA GRUPO

SCPD	Suspensión de IACE (N=23)	Grupo control (N=20)	p valor
Delirios	8 (34,8%)	10 (50,0%)	0,313
Alucinaciones	6 (26,1%)	9 (45,0%)	0,194
Agitación/agresividad	16 (69,6%)	12 (60,0%)	0,512
Depresión/disforia	8 (34,8%)	5 (25,0%)	0,486
Ansiedad	9 (39,1%)	8 (40,0%)	0,818
Euforia/júbilo	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Apatía/indiferencia	1 (4,3%)	0 (0,0%)	0,345
Disinhibición	9 (39,1%)	5 (25,0%)	0,324
Irritabilidad/labilidad	1 (4,3%)	0 (0,0%)	0,345
Conducta motora sin finalidad	3 (13,0%)	1 (5,0%)	0,365

Datos propios.

Tipo de SCPD en los grupos en el momento basal, expresado según N y porcentaje.

La comparación de variables categóricas se realizó mediante Chi cuadrado.

En el 63,4% (71/112) de ocasiones en las que se describieron SCPD en el momento basal, estos fueron de gravedad leve, mientras que el 33,9% (38/112) fueron de carácter moderado, y solo el 2,7% (3/112) graves. (Figura 6 y Figura 7)

FIGURA 6: GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS DESCRITOS EN EL MOMENTO BASAL

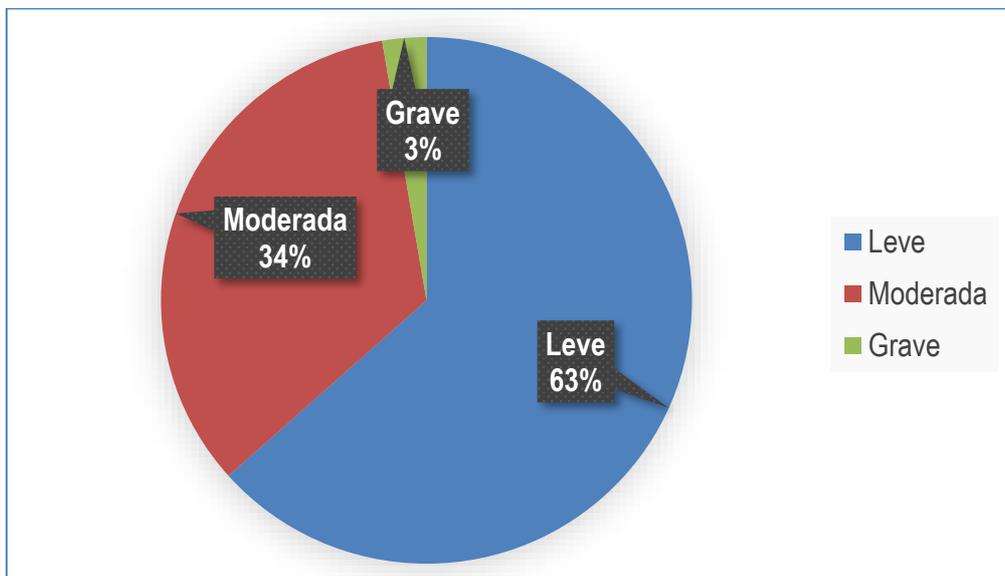
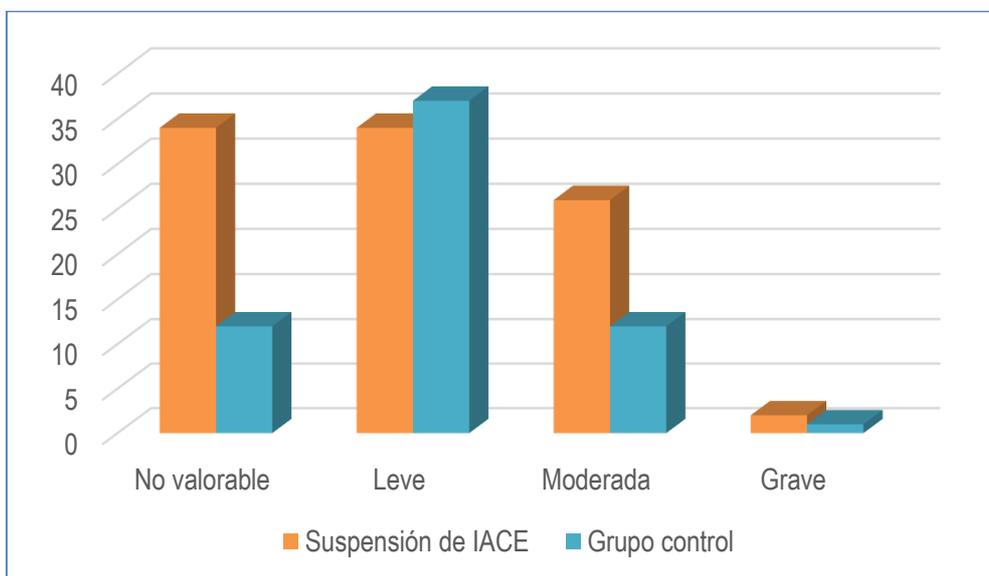


FIGURA 7: FRECUENCIA DE LOS SÍNTOMAS CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS EN FUNCIÓN DE SU GRAVEDAD EN EL

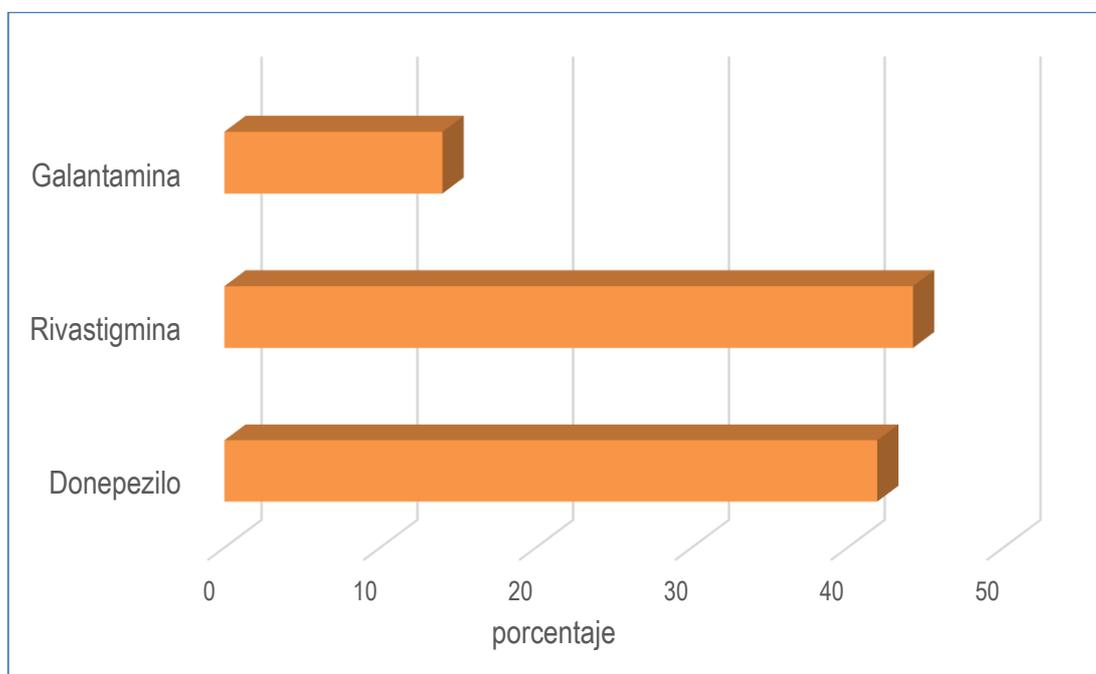
MOMENTO BASAL



### 4.3. RESULTADOS QUE RESPONDEN AL PRIMER OBJETIVO ESPECÍFICO: PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO DEL PACIENTE

El fármaco IACE más prescrito fue la rivastigmina en un 44,2% (19/43) de los pacientes, seguido de donepezilo en el 41,9% (18/43), y en último lugar galantamina en el 14,0% (6/43) de los casos. (Figura 8)

FIGURA 8: FRECUENCIA DE USO DE LOS DISTINTOS FÁRMACOS IACE EN EL MOMENTO BASAL



En cuanto a los fármacos concomitantes, en el grupo de suspensión de IACE estuvo presente la memantina en el 34,8% (8/23) de los pacientes, los fármacos para el control de los SCPD en el 91,3% (21/23), al menos un fármaco anticolinérgico en el 91,3% (21/23), y al menos un fármaco sedante en el 95,7% (22/23). En el grupo control estuvo presente la memantina en el 40,0% (8/20) de los pacientes, los fármacos para el control de los SCPD en el 95,0% (19/20), al menos un fármaco anticolinérgico en el 100,0%

(20/20), y al menos un fármaco sedante en el 95,0% (20/20). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en dichas características. (Tabla 14)

TABLA 14: PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO DE LOS GRUPOS EN EL MOMENTO BASAL

	Suspensión de IACE (N=23)	Grupo control (N=20)	Total (N=43)	p valor
<b>Memantina N (%)</b>	8 (34,8)	8 (40,0)	16 (37,2)	0,724
<b>Fármaco SCPD N (%)</b>	21 (91,3)	19 (95,0)	40 (93,0)	0,919
Neurolépticos	2 (8,7)	4 (20,0)	6 (14,0)	
Antidepresivos	3 (13,0)	2 (10,0)	5 (11,6)	
Hipnóticos	8 (34,8)	11 (55,0)	19 (44,2)	
<b>Fármaco anticolinérgico N (%)</b>	21 (91,3)	20 (100,0)	41 (95,3)	0,919
<b>Índice anticolinérgico N (%)</b>				
No procede	2 (8,7)	0 (0,0)	2 (11,6)	
Bajo	12 (52,2)	7 (35,0)	19 (7)	
Moderado	2 (8,7)	0 (0,0)	2 (16,3)	
Alto	7 (30,4)	13 (65,0)	20 (4,7)	
<b>Fármaco sedante N (%)</b>	22 (95,7)	19 (95,0)	41 (95,3)	0,919
<b>Fármacos en el tratamiento</b>	6,25±1,76	6,45±4,1	6,34±2,06	0,082
<b>&gt;5 fármacos en el tratamiento N (%)</b>	16 (69,6)	11 (55,0)	27 (62,8)	0,324

Datos propios.

Pacientes en tratamiento con memantina, pacientes en tratamiento con fármacos para manejo de los SCPD, pacientes con algún fármaco en su tratamiento con actividad anticolinérgica, pacientes con algún fármaco en su tratamiento con determinado índice anticolinérgico, pacientes con algún fármaco en su tratamiento con actividad sedante y pacientes con más de 5 fármacos en su tratamiento expresados según N y porcentaje.

Número de fármacos presentes en el tratamiento expresado según media y desviación estándar.

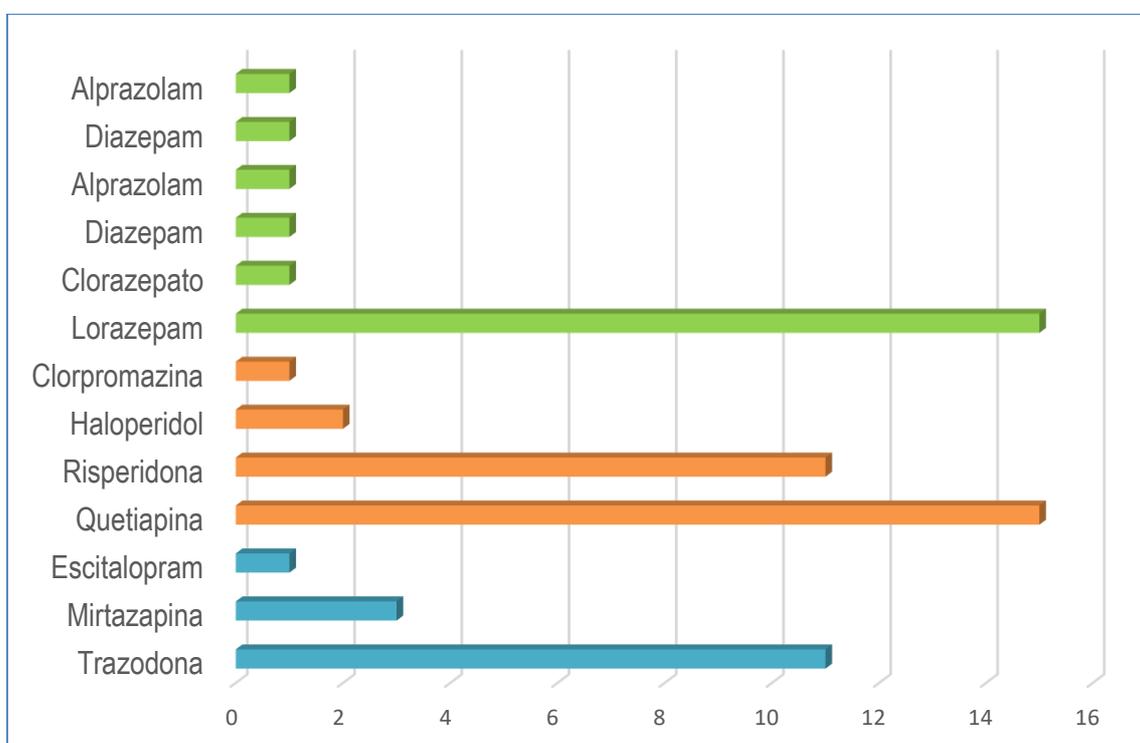
Comparación de frecuencias mediante prueba Chi cuadrado (columna derecha), no hallándose diferencias en ninguno de los contrastes.

Comparación de medias mediante prueba T-Student (prueba paramétrica) (columna derecha) no hallándose diferencias significativas en cuanto al número de fármacos en el tratamiento.

El uso de memantina se combinó con rivastigmina en ocho pacientes, con donepezilo en siete, y con galantamina solamente en uno.

Entre los fármacos empleados en los SCPD, destaca el uso de lorazepam como hipnótico en el 34,1% (15/44), quetiapina en el 34,1% (15/44) y risperidona en el 25,0% (11/44) como neurolepticos, y trazodona en el 25,0% (11/44) como antidepresivo. (Figura 9)

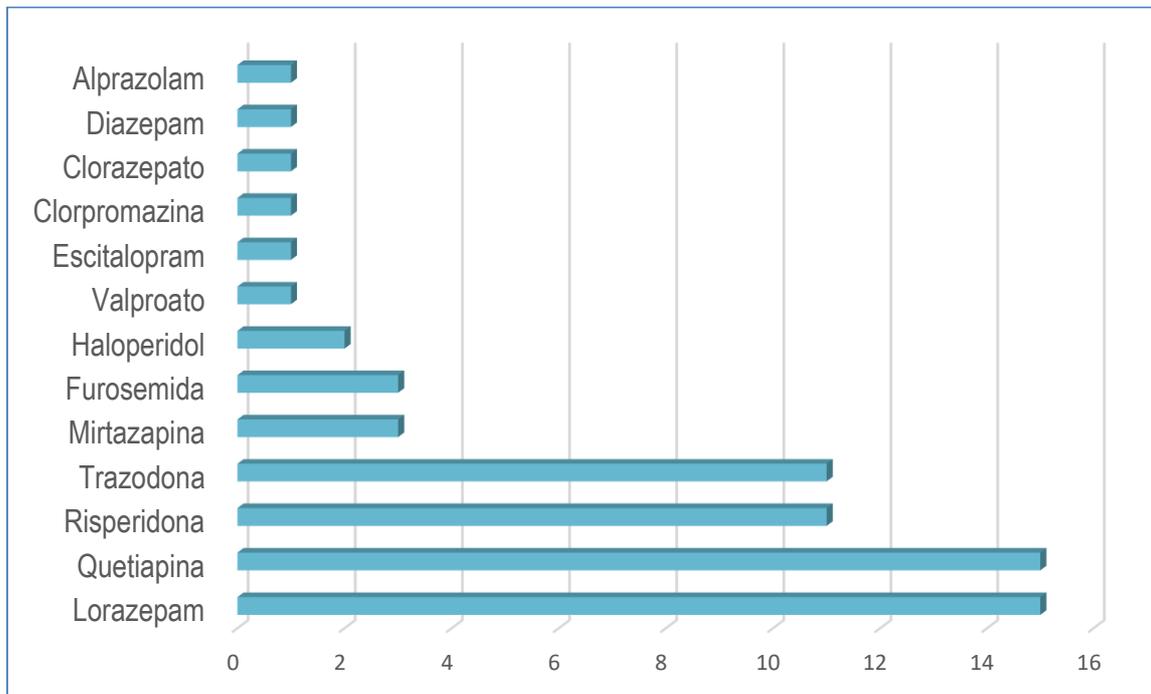
FIGURA 9: FRECUENCIA DE USO DE FÁRMACOS INDICADOS PARA EL CONTROL DE LOS SÍNTOMAS CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS DE LA DEMENCIA



En cuanto a los fármacos con actividad anticolinérgica presentes en el tratamiento farmacoterapéutico de los pacientes, los más frecuentes fueron lorazepam en el 34,1% (15/44), quetiapina en el 34,1% (15/44), risperidona en el 25,0% (11/44) y trazodona en el 25,0% (11/44). Exceptuando el grupo terapéutico de fármacos que actúan sobre el

sistema nervioso, el diurético furosemida resultó ser el fármaco anticolinérgico más empleado, concretamente en el 6,8% (3/44). (Figura 10)

FIGURA 10: FRECUENCIA DE USO DE FÁRMACOS CON EFECTO ANTICOLINÉRGICO



Además de los fármacos con actividad sedante empleados en el tratamiento de los SCPD (ya descritos), se describió el uso del hipnótico zolpidem en el 11,4% (5/44) de los pacientes, y de los opioides fentanilo y buprenorfina en el 4,5% (2/44) y el 2,25% (1/44) respectivamente.

#### 4.4. RESULTADOS QUE RESPONDEN AL SEGUNDO OBJETIVO ESPECÍFICO: EVOLUCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO

La evolución del deterioro cognitivo se analizó mediante los resultados obtenidos en el test MMSE y en la escala GDS. Respecto al MMSE obtenido al final del periodo de seguimiento, al realizar la prueba de contraste de hipótesis no paramétrica, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p=0,441$ ). En el análisis de muestras apareadas (intragrupa), se registró un descenso en las mediciones finales de MMSE respecto a las mediciones basales, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los dos grupos ( $p=0,109$  y  $p=0,068$ ). (Tabla 15)

TABLA 15: EVOLUCIÓN DEL RESULTADO OBTENIDO EN EL TEST MMSE DE LOS GRUPOS

	Suspensión de IACE (N=23)	Grupo control (N=20)	p valor U test
MMSE basal	2,0±3,9 0 (0-3)	2,7±3,0 1 (0-5,75)	0,157
MMSE final	1,5±3,1 0 (0-0)	1,85±2,8 0 (0-4,75)	0,441
p valor Wilcoxon	0,109	0,068	

Datos propios.

Medida de tendencia central expresada según media (arriba) y mediana (abajo).

Medida de dispersión expresada según desviación estándar (arriba) y percentiles 25 y 75 (abajo).

Comparación de medianas mediante prueba Test U Mann-Whitney (prueba no paramétrica, intergrupo) no hallándose diferencias ni en el momento basal ni en el final (columna derecha).

Comparación de medianas mediante prueba Test Wilcoxon (prueba no paramétrica, intragrupo) no hallándose diferencias ni en el grupo de suspensión ni en el grupo control (fila inferior).

En cuanto a los resultados obtenidos en la escala GDS al final del periodo de seguimiento, la prueba de contraste de hipótesis no paramétrica tampoco dio como

resultado diferencias significativas entre los grupos ( $p=0,976$ ). En el análisis de muestras apareadas (intragrupo), se registró un aumento significativo en las mediciones finales de GDS respecto a las mediciones basales en el grupo control ( $p=0,025$ ), mientras que estas diferencias no alcanzaron significación estadística en el grupo en que se suspendió el IACE ( $p=0,157$ ). (Tabla 16)

TABLA 16: EVOLUCIÓN DEL RESULTADO OBTENIDO EN LA ESCALA GDS DE LOS GRUPOS

	Suspensión de IACE (N=23)	Grupo control (N=20)	p valor U test
GDS basal	6,6±0,5 7 (6-7)	6,5±0,5 6 (6-7)	0,304
GDS final	6,7±0,5 7 (6-7)	6,7±0,5 7 (6-7)	0,976
p valor Wilcoxon	0,157	0,025	

Datos propios.

Medida de tendencia central expresada según media (arriba) y mediana (abajo)

Medida de dispersión expresada según desviación estándar (arriba) y percentiles 25 y 75 (abajo).

Comparación de medianas mediante prueba Test U Mann-Whitney (prueba no paramétrica, intergrupo) no hallándose diferencias ni en el momento basal ni en el final (columna derecha).

Comparación de medianas mediante prueba Test Wilcoxon (prueba no paramétrica, intragrupo) no hallándose diferencias significativas en el grupo de suspensión, pero sí en el grupo control (fila inferior).

#### 4.5. RESULTADOS QUE RESPONDEN AL TERCER OBJETIVO ESPECÍFICO: EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS

La evolución de los síntomas conductuales y psicológicos relacionados con la demencia se analizó mediante la escala NPI. En cuanto al valor de NPI obtenido al final del periodo de seguimiento, al realizar la prueba de contraste de hipótesis no paramétrica, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p=0,882$ ). En el análisis de muestras apareadas (intragrupo), se registró un descenso estadísticamente significativo en las mediciones finales de NPI respecto a las mediciones basales en el grupo en que se suspendió el IACE ( $p=0,012$ ), mientras que en el grupo control la diferencia no fue significativa ( $p=0,247$ ). (Tabla 17)

TABLA 17: EVOLUCIÓN DEL RESULTADO OBTENIDO EN LA ESCALA NPI EN LOS GRUPOS

	Suspensión de IACE (N=23)	Grupo control (N=20)	p valor U test
NPI basal	10,4±10,9 6 (2-16)	7,0±7,2 5,5 (1-12,25)	0,366
NPI final	5,6±6,1 4 (0-8)	6,6±9,0 6,5 (0-8)	0,882
p valor Wilcoxon	0,012	0,247	

Datos propios.

Medida de tendencia central expresada según media (arriba) y mediana (abajo)

Medida de dispersión expresada según desviación estándar (arriba) y percentiles 25 y 75 (abajo).

Comparación de medianas mediante prueba Test U Mann-Whitney (prueba no paramétrica, intergrupo) no hallándose diferencias ni en el momento basal ni en el final (columna derecha).

Comparación de medianas mediante prueba Test Wilcoxon (prueba no paramétrica, intragrupo) hallándose diferencias estadísticamente significativas en el grupo de suspensión del IACE (fila inferior).

Los SCPD descritos al final del periodo de seguimiento se recogen en la tabla 18.

TABLA 18: FRECUENCIA DE SÍNTOMAS CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS DESCRITOS EN LA MUESTRA AL INICIO Y AL FINAL DEL SEGUIMIENTO EN UNO Y OTRO GRUPO

SCPD	Basal			Final		
	Suspensión de IACE (n = 23)	Grupo control (n = 20)	p valor	Suspensión de IACE (n = 23)	Grupo control (n = 20)	p valor
Delirios	8 (34,8%)	10 (50,0%)	0,313	6 (26,1%)	9 (45,0%)	0,194
Alucinaciones	6 (26,1%)	9 (45,0%)	0,194	4 (17,4%)	10 (50,0%)	0,023
Agitación/agresividad	16 (69,6%)	12 (60,0%)	0,512	13 (56,5)	11 (55,0%)	0,920
Depresión/Disforia	8 (34,8%)	5 (25,0%)	0,486	5 (21,7%)	3 (15,0%)	0,571
Ansiedad	9 (39,1%)	8 (40,0%)	0,818	9 (39,1%)	6 (30,0%)	0,531
Euforia/júbilo	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Apatía/indiferencia	1 (4,3%)	0 (0,0%)	0,345	1 (4,3%)	0 (0,0%)	0,345
Desinhibición	9 (39,1%)	5 (25,0%)	0,324	7 (30,4%)	5 (25,0%)	0,692
Irritabilidad/labilidad	1 (4,3%)	0 (0,0%)	0,345	1 (4,3%)	0 (0,0%)	0,345
Conducta motora sin finalidad	3 (13,0%)	1 (5,0%)	0,365	2 (8,7%)	0 (0,0%)	0,177

Datos propios.

Tipo de SCPD en los grupos en el momento basal y final, expresado según N y porcentaje.

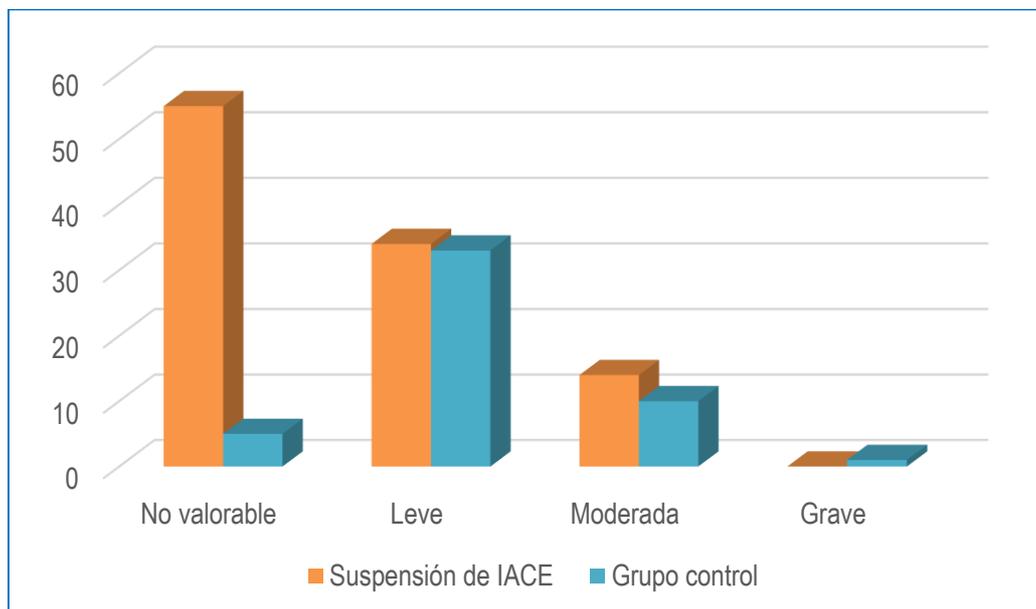
La comparación de variables categóricas se realizó mediante Chi cuadrado.

Por severidad, en el grupo de suspensión de IACE un 70,8% (34/48) de estos síntomas fueron leves, un 29,2% (14/48) moderados, y un 0% (0/48) graves; en el grupo que continuó con el tratamiento anticolinesterásico un 73,3% (33/45) fueron leves, un 22,2% (10/45) moderados, y un 2,2% (1/45) graves. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. (Tabla 19 y Figura 11)

TABLA 19: FRECUENCIA DE LOS SÍNTOMAS CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS EN FUNCIÓN DE SU GRAVEDAD AL INICIO Y AL FINAL DEL SEGUIMIENTO EN UNO Y OTRO GRUPO

	Grupo suspensión de IACE		Grupo control	
	Basal	Final	Basal	Final
No valorable	34	55	12	5
Leve	34	34	37	33
Moderada	26	14	12	10
Grave	2	0	1	1

FIGURA 11: FRECUENCIA DE LOS SÍNTOMAS CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS EN FUNCIÓN DE SU GRAVEDAD AL FINAL DEL SEGUIMIENTO EN UNO Y OTRO GRUPO



Se analizó la adición de medidas farmacológicas y no farmacológicas al tratamiento para tratar los SCPD durante el período de seguimiento, y no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en este aspecto ( $p=0,919$  y  $p=0,832$ ). (Tabla 20)

Las intervenciones farmacológicas consistieron en la adición al tratamiento de trazodona en un paciente del grupo control, y de quetiapina en un paciente del grupo de suspensión del IACE.

Las intervenciones no farmacológicas consistieron en masajes (7 pacientes) y aromaterapia (1 paciente).

TABLA 20: INSTAURACIÓN DE MEDIDAS FARMACOLÓGICAS Y DE MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS PARA EL CONTROL DE LOS SCPD EN LOS GRUPOS

	Suspensión de IACE (N=23)	Grupo control (N=20)	p valor Chi <sup>2</sup>
Instauración medida farmacológica N (%)	1 (4,3)	1 (5,0)	0,919
Instauración medida no farmacológica N (%)	4 (17,4)	3 (15,0)	0,832

Datos propios.

Instauración de medida farmacológica y no farmacológica expresadas según N y porcentaje.

Comparación de frecuencias mediante prueba Chi cuadrado de Pearson (columna derecha), no hallándose diferencias significativas en ninguno de los contrastes.

#### 4.6. RESULTADOS QUE RESPONDEN AL CUARTO OBJETIVO ESPECÍFICO: ANÁLISIS DE LA FUNCIONALIDAD DEL PACIENTE

La evolución de la funcionalidad de los pacientes se analizó mediante los cambios en la puntuación del índice de Barthel. Respecto al valor obtenido del índice de Barthel al final del periodo de seguimiento, al realizar la prueba de contraste de hipótesis no paramétrica, la diferencia entre los grupos no alcanzó la significación estadística ( $p=0,08$ ). En el análisis de muestras apareadas (intragrupa), se registró un descenso estadísticamente significativo en las mediciones finales del índice de Barthel respecto a las mediciones basales tanto en un grupo como en el otro ( $p=0,009$  y  $p=0,024$ ). (Tabla 21)

TABLA 21: EVOLUCIÓN DEL RESULTADO OBTENIDO EN EL ÍNDICE DE BARTHEL EN LOS GRUPOS

	Suspensión de IACE (N=23)	Grupo control (N=20)	p valor U test
Índice Barthel basal	11,1±12,3 5 (0-20)	21,8±21,2 12,5 (5-38,75)	0,111
Índice Barthel final	7,9±12,2 2 (0-10)	18,8±21,3 7,5 (0-35)	0,080
p valor Wilcoxon	0,009	0,024	

Datos propios.

Medida de tendencia central expresada según media (arriba) y mediana (abajo)

Medida de dispersión expresada según desviación estándar (arriba) y percentiles 25 y 75 (abajo)

Comparación de medianas mediante prueba Test U Mann-Whitney (prueba no paramétrica, intergrupo) no hallándose diferencias ni en el momento basal ni en el final (columna derecha).

Comparación de medianas mediante prueba Test Wilcoxon (prueba no paramétrica, intragrupo) hallándose diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos (fila inferior).

#### 4.7. RESULTADOS QUE RESPONDEN AL QUINTO OBJETIVO ESPECÍFICO: ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO

En la tabla 22 se recogen las presentaciones y los precios de los medicamentos anticolinesterásicos disponibles en la guía farmacoterapéutica sociosanitaria y empleados, por tanto, en el tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio.

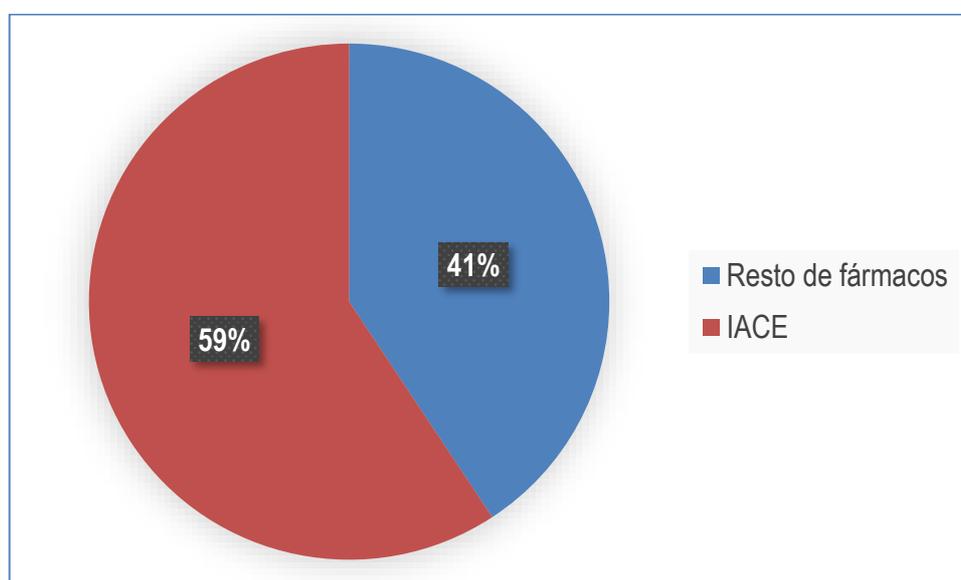
TABLA 22: PRESENTACIONES DISPONIBLES DE LOS FÁRMACOS INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA

Medicamento	Presentación	PVL (€)
<b>ARICEPT® (DONEPEZILO)</b>	28 COMPROMIDOS 5 MG	20,87
	28 COMPROMIDOS FLAS 5 MG	20,87
	28 COMPROMIDOS 10 MG	41,74
	28 COMPROMIDOS FLAS 10 MG	41,74
<b>PROMETAX® (RIVASTIGMINA)</b>	56 CÁPSULAS 1,5 MG	14,80
	56 CÁPSULAS 3 MG	29,60
	56 CÁPSULAS 4,5 MG	44,40
	56 CÁPSULAS 6 MG	59,2
	2x30 PARCHES 4,6 MG	66,39
	2x30 PARCHES 9,5 MG	137,11
<b>REMINYL® (GALANTAMINA)</b>	28 COMPROMIDOS 8 MG	14,81
	28 COMPROMIDOS 16 MG	29,62
	28 COMPROMIDOS 24 MG	44,43

PVL fuente BOE (<https://www.boe.es/boe/dias/2015/10/17/pdfs/BOE-A-2015-11177.pdf>)

Considerando el tratamiento farmacológico completo en el momento basal, el coste por paciente fue de 124,41±49,86 € mensuales. De ese importe, 73,74±43,01 € correspondieron al coste del tratamiento anticolinesterásico, por lo que el gasto en dicho grupo farmacológico supuso un 59% del coste de tratamiento en el momento basal. (Figura 12)

FIGURA 12: DISTRIBUCIÓN DEL COSTE DE LOS TRATAMIENTOS EN EL MOMENTO BASAL ENTRE LOS IACE Y EL RESTO DE FÁRMACOS



Al comparar el coste del tratamiento farmacológico completo entre los grupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el momento basal ( $p=0,095$ ), mientras que al comparar el coste del tratamiento al final del seguimiento sí que se alcanzó significación estadística ( $p=0,000$ ). En el análisis de muestras apareadas (intragrupo), se registró un descenso estadísticamente significativo en los costes de los tratamientos finales respecto a los iniciales en los dos grupos, siendo más acusado en el grupo en que se había suspendido el IACE. (Tabla 23)

TABLA 23: ANÁLISIS DEL COSTE DE TRATAMIENTO EN LOS GRUPOS

	Suspensión de IACE (N=23)	Grupo control (N=20)	p valor U test
Coste del tratamiento inicial	119,35±54,17 93,54 (86,14-174,11)	130,24±45,08 122,11 (82,42-172,26)	0,095
Coste del tratamiento final	52,68±22,48 52,08 (37,20-59,52)	122,54±44,74 107,59 (82,76-148,57)	0,000
p valor Wilcoxon	0,000	0,033	

Datos propios.

Coste del tratamiento en euros.

Medida de tendencia central expresada según media (arriba) y mediana (abajo).

Medida de dispersión expresada según desviación estándar (arriba) y percentiles 25 y 75 (abajo).

Comparación de medianas mediante prueba Test U Mann-Whitney (prueba no paramétrica, intergrupo) no hallándose diferencias del coste de tratamiento por paciente en el momento basal, pero sí hallándose diferencias significativas en el momento final (columna derecha).

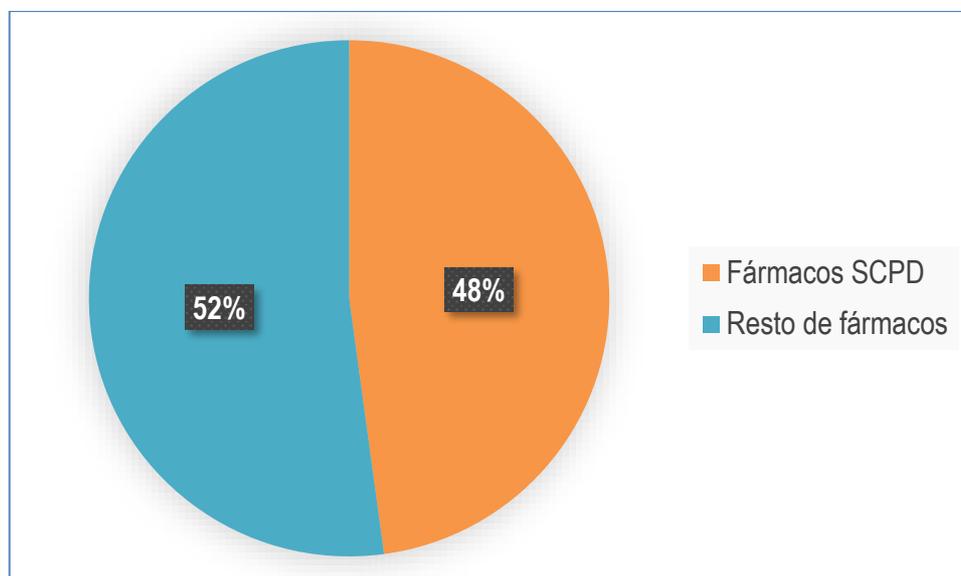
Comparación de medianas mediante prueba Test Wilcoxon (prueba no paramétrica, intragrupo) hallándose diferencias significativas en ambos grupos (fila inferior).

La suspensión del tratamiento con IACE en el correspondiente grupo de pacientes, supuso un ahorro mensual de 1.533,35 €, un total de 4.600,05 € en el periodo de seguimiento, y podría suponer un ahorro anual de 18.400,20 €.

Al extrapolar las cifras del ahorro alcanzado en el grupo de pacientes al que se suspendió el anticolinesterásico, la suspensión del tratamiento de dichos fármacos en los 54 pacientes residentes en los sociosanitarios con criterios de demencia avanzada-severa, podría suponer un ahorro potencial de 3.600,18 € mensual, lo que se traduce en un ahorro potencial de 43.202,16 € anuales.

En cuanto al gasto en fármacos empleados para el tratamiento de los SCPD, en el momento basal ascendió a 26,42±11,78 € por paciente y mes, representando un 48% del coste de los tratamientos exceptuando los IACE. (Figura 13)

FIGURA 13: DISTRIBUCIÓN DEL COSTE DE LOS TRATAMIENTOS EN EL MOMENTO BASAL A EXCEPCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA



Al comparar el coste del tratamiento de los SCPD en el momento basal no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0,538$ ). Tampoco se registraron tampoco hubo diferencias significativas al final del periodo de seguimiento ( $p=0,140$ ). En el análisis de muestras relacionadas (intragrupo), no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los costes de los tratamientos de los SCPD finales respecto a los iniciales en ninguno de los dos grupos. (Tabla 24)

TABLA 24: ANÁLISIS DEL COSTE DE TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS DE LA  
DEMENCIA EN LOS GRUPOS

	Suspensión de IACE (N=23)	Grupo control (N=20)	p valor T test
Coste del tratamiento SCPD inicial	25,82±10,97	27,12±12,91	0,538
Coste del tratamiento SCDP final	26,42±10,92	29,65±15,78	0,140
p valor T test	0,328	0,091	

Datos propios.

Coste del tratamiento en euros.

Medida de tendencia central expresada según media.

Medida de dispersión expresada según desviación estándar.

Comparación de medias mediante Test T Student para muestras independientes  
(columna derecha) no hallándose diferencias estadísticamente significativas.

Comparación de medias mediante Test T Student para muestras relacionadas (fila  
inferior) no hallándose diferencias estadísticamente significativas.

## **5. DISCUSIÓN**

### **5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Con el fin de responder a la pregunta de investigación y lograr el objetivo de evaluar el impacto de la suspensión del tratamiento con fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa en pacientes con demencia en estadio avanzado mediante seguimiento multidisciplinar, se optó por un estudio observacional, en el que no existió una intervención por parte del investigador. Las mediciones se realizaron a lo largo de un periodo de tiempo preestablecido, y hasta producirse los hechos en el futuro, por lo que fue un estudio longitudinal prospectivo.

Para la medición de los resultados en los pacientes, se definió un grupo experimental y un grupo control. La decisión de asignar a un paciente a uno u otro grupo dependió exclusivamente de la decisión del médico prescriptor de suspender o no el empleo del fármaco inhibidor de acetilcolinesterasa, apoyándose siempre en la evaluación multidisciplinar y siguiendo la práctica clínica habitual.

La toma de dicha decisión clínica, basada en revisiones o valoraciones dentro del marco de un equipo multidisciplinar, es la línea que se viene desarrollando en varios estudios que encontramos en la bibliografía.<sup>96,97</sup>

## 5.2. VALIDEZ INTERNA

La validez interna hace referencia al grado en que un experimento excluye las explicaciones alternativas de los resultados obtenidos, es decir, en qué medida la manipulación de la variable independiente de haber suspendido el fármaco IACE es responsable de los cambios en las variables dependientes: MMSE, GDS, NPI e índice de Barthel. Cualquier factor o fuente que no sea dicha variable independiente y que pudiera explicar los resultados es una amenaza para la validez interna, y los resultados del estudio estarían abiertos a múltiples explicaciones alternativas.

Una vez conocido el número de pacientes totales que cumplían los criterios de inclusión y exclusión del protocolo, los sujetos fueron seleccionados mediante un muestreo probabilístico de tipo aleatorio simple en el que cada paciente tuvo la misma probabilidad de ser seleccionado, minimizando el sesgo de selección y favoreciendo la representatividad de la muestra. En el presente estudio, el hecho de seleccionar todos los pacientes de una residencia concreta, podría haber ocasionado que determinados factores (por ejemplo el perfil prescriptor del médico de ese centro) pudieran haber influido en los resultados en detrimento de la validez interna.

Al tratarse de pacientes institucionalizados en residencias de personas mayores dependientes, se facilitó la continuidad en el estudio de cada uno de los sujetos y una monitorización continua de su evolución, evitando las pérdidas de seguimiento.

En cuanto a la selección de los grupos, estos se compusieron de pacientes con deterioro cognitivo avanzado y siguiendo los mismos criterios elegibilidad, pero no fueron necesariamente equivalentes en lo que respecta a la clínica. Esto es debido a que la

intervención de suspensión del anticolinérgico tendió a realizarse en los pacientes con peor estado funcional y global en los que el posible margen de deterioro clínico era menor, y esto dificulta diferenciar los efectos específicos de la suspensión del fármaco de aquellos que derivan de la falta de comparabilidad de los grupos. Además, la evolución natural de la enfermedad también podría influir en este aspecto, ya que su característico curso degenerativo hace que los pacientes que conserven ciertas funciones tiendan a perderlas y a mostrar descensos más acusados en la puntuación de las escalas respecto a los pacientes más deteriorados. A pesar de estas consideraciones, las características basales de los dos grupos de pacientes revelaron que no había diferencias estadísticamente significativas en cuanto a ninguna de las variables dependientes, por lo que la validez interna del estudio no se debió ver afectada necesariamente.

Por otro lado, también se midieron las variaciones intra sujeto, evaluándose el cambio entre antes y después de la suspensión o no del fármaco, actuando cada paciente como su propio control, y eliminándose un posible sesgo de selección entre los grupos.

Los sesgos de información se evitaron mediante el empleo de los mismos instrumentos de recolección de datos en ambos grupos. Dichas herramientas debían ser adecuadas, estar previamente validadas, en su versión en castellano, y usadas previamente en población española.

Se utilizaron los algoritmos de decisión existentes para otorgar a un problema de salud la categoría de resultado negativo a la medicación, disminuyendo en lo posible el sesgo.

La información de todos los pacientes fue recogida por un solo investigador, usando procedimientos estandarizados y protocolizados con el fin de disminuir el sesgo del entrevistador.

El sesgo de memoria se minimizó utilizando a los propios profesionales sanitarios y cuidadores como informantes fiables en lugar del propio paciente, que debido a las características de la patología no podría dar información del todo robusta y fiable.

### 5.3. DATOS DESCRIPTIVOS DE LOS PACIENTES

En el presente estudio se evaluó, mediante seguimiento multidisciplinar, el impacto de la suspensión del tratamiento con fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa en pacientes con demencia en estadio avanzado, todos ellos institucionalizados en centros sociosanitarios de la red asistencial pública de la provincia de Alicante, y con prestación farmacéutica dependiente del servicio de farmacia sociosanitario La Florida. Los resultados obtenidos se analizaron y compararon con estudios previos descritos en la bibliografía.

Hubo un mayor porcentaje de mujeres (81,4%), siendo un porcentaje muy similar en ambos grupos. Si bien algunos estudios consideran el sexo femenino un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer, y el sexo masculino para las demencias vasculares<sup>24,79</sup>, al haber considerado todos los tipos de demencia en el presente estudio, esta mayor proporción de mujeres podría estar relacionada con la mayor esperanza de vida.<sup>98</sup>

La edad media fue de 82,6±7,5 años, situándose en un punto intermedio al compararla con los valores obtenidos en estudios similares.<sup>99-101</sup> Este dato coincide con que la edad sea un importante factor de riesgo no modificable.<sup>12,22,23</sup> Hubo una diferencia significativa entre el promedio de edad de ambos grupos de 3,8 años, siendo mayor en el grupo de suspensión del fármaco anticolinesterásico.

Tratándose de pacientes tan añosos, uno de ellos resultó éxitus antes de completar el periodo de seguimiento, por lo que no se incluyó en el análisis de los datos. Esta cifra se encontró muy por debajo de la tasa de posibles pérdidas que se consideró al calcular el tamaño muestral.

En cuanto a la desigual distribución de pacientes entre los distintos centros sociosanitarios, se debió a las diferencias en el volumen de pacientes de cada centro, y al perfil de residente que se suele admitir en cada uno de estos dependiendo de los distintos tipos de plazas ofertadas.

La distribución del número de pacientes entre los dos grupos resultó bastante balanceada, a pesar de no realizarse de forma aleatorizada, y ello es debido a que se suspendió el fármaco anticolinesterásico a cerca de la mitad de los pacientes (53,5%).

El tipo de demencia diagnosticado con considerable mayor frecuencia fue la enfermedad de Alzheimer, coincidiendo con los estudios de series de casos descritos en la bibliografía.<sup>102</sup> Aunque se conoce que la mayor parte de los casos diagnosticados clínicamente como enfermedad de Alzheimer también tienen componente que puede ser de patología cardiovascular o, con menor frecuencia, cuerpos de Lewy.<sup>103,104</sup> Conforme se avanza en la progresión de las demencias, tiende a difuminarse el componente de cada entidad patológica y las manifestaciones clínicas de estas, lo que dificulta una clasificación etiológica precisa. Este podría ser el motivo por el que haya dos casos en los que no se había podido determinar el tipo de demencia.

El promedio de años que había pasado desde el diagnóstico fue de  $6,9 \pm 1,19$  años, una cifra que se debe interpretar con cautela si queremos conocer el tiempo de evolución de la enfermedad, ya que el diagnóstico se suele dar cuando los síntomas alcanzan la magnitud suficiente para interferir en las actividades de la vida diaria del paciente, y cuando algunos de estos se vienen manifestando con anterioridad.

En lo que respecta a las características clínicas basales, estas representaron la situación de los pacientes de uno y otro grupo cuando todos habían estado tratados con IACE hasta ese momento, y por lo tanto no reflejan ningún efecto de la suspensión del fármaco en el grupo correspondiente. No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto las escalas que miden el grado de deterioro cognitivo, obteniéndose un MMSE basal medio de  $2,3 \pm 3,5$  y un GDS basal medio de  $6,5 \pm 0,5$ , valores representativos de la demencia en estadio avanzado ( $MMSE < 10$  y  $GDS > 5$ ). El grupo al que se le suspendió el anticolinesterásico presentó un índice de Barthel medio de  $11,1 \pm 12,3$ , frente al  $21,8 \pm 21,2$  del grupo al que se le mantuvo el fármaco. Esta diferencia era esperable, ya que mantener cierta funcionalidad puede ser determinante para que el clínico decidiera la no suspensión del IACE, aunque a pesar de ello no alcanzó la significación estadística. De igual modo no hubo diferencias significativas en la escala neuropsiquiátrica, con un NPI medio de  $16,1 \pm 17,7$ .

La sintomatología conductual y psicológica descrita con mayor frecuencia fue la agitación y/o agresividad en el 55,6% de los casos, coincidiendo con el estudio de Bidzan y col<sup>105</sup>, aunque la prevalencia de cada uno de los síntomas que comprenden los SCPD varía notablemente según los distintos estudios que encontramos en la bibliografía.<sup>106–</sup>

<sup>108</sup> El nivel de afectación de estos síntomas fue en la gran mayoría de los casos leve o moderado. Por otro lado, determinados síntomas fueron “no valorables” en pacientes concretos, ocurriendo esto con mayor frecuencia en el grupo de sujetos a los que se les había suspendido el anticolinesterásico. Esto puede ocurrir en pacientes con muy alta discapacidad o circunstancias médicas especiales de los que no se puede obtener información subjetiva o respuestas a determinadas preguntas.<sup>89</sup>

#### **5.4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS QUE RESPONDEN AL PRIMER OBJETIVO ESPECÍFICO: PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO DEL PACIENTE**

Los anticolinesterásicos más utilizados fueron rivastigmina (44,2%) y donepezilo (41,9%), contrastando con un uso considerablemente menor de galantamina (14,0%), y a diferencia de algunos estudios de uso de medicamentos en los que no se encontró diferencias de empleo en la práctica clínica a favor de algún principio activo concreto.<sup>109</sup> Otras fuentes bibliográficas apuntan al donepezilo como el IACE más utilizado por haber sido el de mayor evidencia descrita en cuanto a eficacia y seguridad.<sup>110</sup>

La memantina es un fármaco antidemencia con un mecanismo de acción distinto a los anticolinesterásicos, y a diferencia de éstos, sí tiene indicación aprobada en demencia grave, por lo que durante el estudio no se planteó su suspensión en ningún paciente. Su empleo estuvo equilibrado entre los dos grupos de pacientes, y se combinó de forma proporcional con los tres fármacos anticolinesterásicos (con rivastigmina en ocho pacientes, con donepezilo en siete pacientes, y con galantamina en uno), a pesar de que la experiencia de uso descrita en la bibliografía es mayor con donepezilo.<sup>111</sup>

El promedio de fármacos que figuró en el tratamiento de los pacientes en el momento basal fue de  $6,34 \pm 2,06$ , encontrándose el 62,8% de los pacientes en tratamiento con más de cinco fármacos. Estos índices de polifarmacia tan elevados en personas mayores se vienen observando en numerosos estudios, tanto en pacientes ambulatorios como institucionalizados, habiéndose descrito cifras de pacientes con polifarmacia aún más elevadas que llegan a superar el 70%.<sup>112,113</sup> Los pacientes geriátricos son por lo general pluripatológicos, siendo valorados por varios especialistas de la salud que prescriben los

distintos medicamentos. Esta pluripatología y polifarmacia, sumadas a los cambios fisiológicos que se producen en las personas mayores, pueden hacer que la interacción de medicamentos en el organismo se manifieste como reacción adversa (delirios, caídas, nefrotoxicidad, etc.). Una falta de comunicación entre los distintos especialistas puede llevar a la prescripción de un nuevo medicamento para tratar los síntomas que aparecen, y esto resulta en una prescripción inadecuada en cascada que se relaciona con mayor morbilidad, mortalidad<sup>113</sup> y consumo de recursos económicos. Diversos estudios han constatado que las intervenciones farmacéuticas, haciendo uso de herramientas para la mejora de la prescripción en pacientes mayores como los criterios STOPP/START, reducen los índices de polifarmacia y el uso inadecuado de medicamentos.<sup>112,114</sup> La atención farmacéutica prestada a los pacientes que formaron parte de la muestra, podría ser un factor determinante en que el índice de polifarmacia fuera inferior al de otros estudios ya descritos en la bibliografía.<sup>112,113</sup>

El empleo de fármacos para el control de los SCPD estuvo equilibrado entre los dos grupos. Quetiapina y risperidona fueron con diferencia los neurolépticos más empleados, coincidiendo con ser los más indicados y con más amplia experiencia de uso en demencias según las guías terapéuticas.<sup>10,60,115</sup> Sin embargo, el empleo de antipsicóticos se ha asociado a un mayor riesgo de mortalidad.<sup>116</sup> Lorazepam fue el ansiolítico usado de forma más amplia, concordando también con las guías de práctica clínica<sup>10,117,118</sup>, a pesar de que el uso inapropiado de benzodiazepinas en EA se ha relacionado con una menor calidad de vida relacionada con la salud, mayor necesidad de cuidados y ansiedad.<sup>119,120</sup> En cuanto a antidepresivos, destacó el uso de trazodona, un fármaco empleado por su actividad a nivel de agitación, y por presentar propiedades

hipnóticas y sedantes. La práctica prescriptora en aumento de trazodona se viene observado en algunos estudios de utilización de medicamentos en demencias<sup>119</sup> y representa una posible alternativa a las benzodiazepinas.

Respecto a los fármacos con actividad anticolinérgica presentes en el tratamiento, son un factor relevante debido a su potencial iatrogénico y capacidad de potenciar el deterioro cognitivo.<sup>122-124</sup> La proporción de pacientes expuestos a este tipo de fármacos fue superior respecto a otros estudios realizados en pacientes institucionalizados (95,3% frente a 64,8%)<sup>125</sup>, evidenciando la necesidad de revisar la idoneidad de estos tratamientos atendiendo al balance beneficio-riesgo y a la clínica individual. No se encontraron diferencias en la frecuencia de uso de anticolinérgicos entre los grupos, aunque al estratificar los fármacos según su potencial anticolinérgico, en el grupo control se observó una tendencia hacia tratamientos con un elevado índice anticolinérgico, mientras en el grupo al que se suspendió el IACE los tratamientos tendieron a presentar un índice anticolinérgico bajo. Los fármacos con efecto anticolinérgico más empleados fueron lorazepam, quetiapina, risperidona y trazodona.

No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto al empleo de fármacos con efecto sedante, destacando entre ellos los fármacos ya comentados para el tratamiento de los SCPD y el hipnótico zolpidem.

## 5.5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS QUE RESPONDEN AL SEGUNDO OBJETIVO ESPECÍFICO: EVOLUCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO

Para la evaluación del deterioro cognitivo se emplearon el Minimal State Examination (MMSE), y la Global Deterioration Scale de Reisberg (GDS), usando en ambos casos variantes de estos cuestionarios adaptadas y validadas a la población española.<sup>86-88</sup>

El MMSE promedio del grupo al que se suspendió el IACE fue al final del periodo de estudio de  $1,5 \pm 3,1$  y la mediana de 0 (0-0), mientras que en el grupo que continuó con el IACE el valor promedio resultó de  $1,85 \pm 2,8$  y la mediana de 0 (0-4,75), por lo que no se encontraron diferencias significativas ( $p=0,441$ ).

Este resultado discrepa con el obtenido en el estudio realizado por Howard y col, en 2012. Un ensayo clínico controlado, doble ciego y aleatorizado, que incluyó 295 sujetos, con demencia moderada-grave, que habían estado en tratamiento con donepezilo desde al menos tres meses. Tras un periodo de seguimiento de 52 semanas, hubo una diferencia estadísticamente significativa en el MMSE de 1,9 ( $p=0,002$ ), con una mayor reducción del *score* cognitivo en el grupo de discontinuación de donepezilo.<sup>111</sup> Sin embargo, el citado estudio no incluyó pacientes con  $MMSE < 5$  o condiciones médicas severas, lo cual, junto con la diferencia de tiempo de seguimiento respecto a nuestro estudio, dificulta establecer una comparación. Cabría preguntarse si se hubieran o no apreciado diferencias en las puntuaciones de MMSE al haberse realizado un periodo de seguimiento superior en nuestro estudio.

Con galantamina, Scarpini y col, en 2011, también publicaron los resultados de un ensayo clínico controlado con placebo que, tras 12 meses de tratamiento con el fármaco, aleatorizó a 42 pacientes para seguir recibiendo galantamina o pasar a un grupo con placebo. Tras un seguimiento de 24 meses, analizaron los pacientes que habían sufrido un deterioro de más de 4 puntos en la escala Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-cog), y no hubo diferencias significativas de deterioro cognitivo entre los grupos (HR 1.66, 95% CI 0.78-3.54,  $p=0.19$ ).<sup>126</sup> A diferencia de nuestro estudio, incluyó pacientes en estadios leve-moderado y empleó una escala cognitiva distinta al MMSE.

También se han realizado estudios en pacientes institucionalizados, como es el publicado por Herrmann y col, en 2015. Se incluyeron 40 pacientes con demencias desde estadio moderado hasta grave, que hubieran estado en tratamiento con anticolinesteráricos (galantamina, rivastigmina o donepezilo) durante al menos dos años, y se les aleatorizó a continuar con el fármaco o a recibir placebo durante un periodo de seguimiento de ocho semanas. La discontinuación del tratamiento anticolinesterásico se mostró como una opción segura y bien tolerada, al no hallarse diferencias en la escala de medida de los cambios clínicos (Clinician's Global Impression of Change) ( $p=0,53$ ), ni tampoco en el MMSE ( $p=0,19$ ).<sup>127</sup>

En cuanto al análisis intragrupo del MMSE, se observó una tendencia a ir reduciéndose las puntuaciones obtenidas, hecho previsible al considerar el carácter degenerativo y progresivo de la enfermedad. Sin embargo, no se alcanzó significación estadística en ninguno de los grupos. La inclusión de individuos con puntuaciones de MMSE tan cercanas al extremo (cercanas a cero) puede que favoreciera el hecho de obtener unas

diferencias de tan escasa magnitud. Un periodo de seguimiento ligeramente superior puede que también hubiera permitido encontrar diferencias en este aspecto.

En lo que respecta a la escala GDS, tanto en el grupo al que se suspendió el IACE como en el grupo control, el promedio fue de  $6,7 \pm 0,5$  y la mediana de 7 (6-7), por lo que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,976$ ). Estas puntuaciones entran dentro de lo que cabría esperar, ya que un GDS de 7 corresponde con un defecto cognitivo muy grave.

Algunos pacientes con GDS de 7 se incluyeron en el grupo control. Esto se debe a que en el comienzo de este estadio algunos pacientes pueden conservar ciertas funciones (caminar o decir algunas palabras), mostrar respuestas a cambios ambientales y no encontrarse en situación paliativa, por lo que no cumplirían los criterios de desprescripción del fármaco.

En el análisis intragrupo, no hubo diferencias significativas en el grupo al que se le suspendió el IACE ( $p=0,157$ ), mientras que en el grupo al que se le mantuvo el anticolinesterásico sí que hubo un aumento estadísticamente significativo ( $p=0,025$ ). Esto podría sugerir un empeoramiento cognitivo en el grupo que continuó con el fármaco, aunque disponer de unos valores tan extremos en uno y otro grupo (cerca de siete), pudo influir en no hallar mayores diferencias respecto a la situación basal, en especial en el grupo al que se le suspendió el IACE.

A pesar del amplio uso de la escala GDS, tanto a nivel de investigación como a nivel asistencial,<sup>128,129</sup> en los principales ensayos clínicos sobre discontinuación de

anticolinesterásicos no se ha llegado a estudiar la evolución de los pacientes empleando dicha escala.

## 5.6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS QUE RESPONDEN AL TERCER OBJETIVO ESPECÍFICO: EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS

La evolución de los síntomas conductuales y psicológicos relacionados con la demencia se analizó mediante la adaptación en español debidamente validada de la escala NPI.<sup>89-91</sup>

La puntuación de NPI promedio del grupo al que se suspendió el IACE fue al final del periodo de estudio de  $5,6 \pm 6,1$  y la mediana de 4 (0-8), mientras que en el grupo que continuó con el IACE el valor promedio resultó de  $6,6 \pm 9,0$  y la mediana de 6,5 (0-8), por lo que no se hallaron diferencias con significación estadística ( $p=0,882$ ). Por otro lado, en el análisis intragrupo, se encontró un descenso significativo de NPI en el grupo de discontinuación de IACE ( $p=0,012$ ), pero no ocurrió así en el grupo que continuó con el anticolinesterásico ( $p=0,247$ ).

En el estudio realizado por Howard y col, en 2012, tras 52 semanas de seguimiento, tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grupo al que se discontinuó el tratamiento con donepezilo y el que continuó en tratamiento ( $p=0,08$ ).<sup>111</sup> Sin embargo, dicho estudio difiere en varios aspectos metodológicos ya comentados en el punto 5.5.

En cuanto al estudio realizado en pacientes institucionalizados publicado por Herrmann y col, en 2015, la discontinuación del tratamiento anticolinesterásico tampoco mostró diferencias significativas en los valores de la escala NPI-NH (Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home) ( $p=0,24$ ).<sup>127</sup> La NPI-NH es una subescala del NPI que incluye la valoración de alteraciones sobre la conducta alimentaria y nocturna.<sup>130</sup>

Más centrado en estudiar el cambio de los SCPD tras la suspensión de donepezilo, fue el estudio publicado por Suzuki y col en 2014. Incluyeron 44 pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadio severo, en tratamiento con donepezilo como mínimo desde hacía tres años. A las 16 semanas de seguimiento, en el grupo de suspensión de donepezilo no se registró empeoramiento de los SCPD, sino que se redujo el NPI respecto a la situación basal en -7,4 ( $p < 0,005$ ). En dicho grupo se pudo, además, reducir las dosis de neuroléptico empleadas para el control sintomático de forma significativa ( $p = 0,04$ ), aunque este dato puede considerarse anecdótico al considerar que solo tres de los pacientes estaban siendo tratados con dicho grupo farmacológico.<sup>100</sup>

Las puntuaciones relativamente bajas en cuanto al NPI respecto a los estudios revisados, y el carácter leve de la mayoría de los síntomas asociados, podrían dar una idea aproximada del grado de control y estabilidad, dentro de la gravedad propia de la patología, en la que se encontraron los pacientes. Tal es así, que solo se precisó instaurar una medida farmacológica, adicionar un fármaco al tratamiento de un paciente, en un paciente de cada grupo ( $p = 0,919$ ), y se instauraron medidas no farmacológicas en cuatro pacientes del grupo de suspensión de IACE, mientras que en el grupo control se realizó en tres pacientes ( $p = 0,832$ ).

## 5.7. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS QUE RESPONDEN AL CUARTO OBJETIVO ESPECÍFICO: ANÁLISIS DE LA FUNCIONALIDAD DEL PACIENTE

Existen distintas herramientas para la evaluación del estado funcional del paciente con demencia. Las escalas de Lawton y Brody se emplean para valorar las actividades instrumentales de la vida diaria,<sup>131,132</sup> que son las primeras que se ven alteradas en las fases iniciales de la demencia. Por otro lado, el índice de Barthel se centra en las actividades básicas de la vida diaria.<sup>92,93,133</sup> Se optó por emplear el índice de Bathel para analizar los cambios en la funcionalidad, ya que no se trató de pacientes en estadios iniciales.

La importancia de valorar la funcionalidad del paciente radica en la implicación que tiene sobre la mortalidad. Tal es así, que en un estudio prospectivo que incluyó 305 sujetos, Wan-Chen y col, en 2017, encontraron un aumento significativo del riesgo de mortalidad en pacientes con déficit funcional y deterioro cognitivo leve (HR 1,951, 95% CI 1,036-3,673,  $p=0,038$ ), y en pacientes con déficit funcional y deterioro cognitivo moderado o severo (HR 2,722, 95%, CI 1,430-5,181,  $p=0,002$ ), mientras que el riesgo de mortalidad no se incrementó en individuos con deterioro cognitivo que conservaron funcionalidad.<sup>134</sup>

Además, en un estudio observacional realizado sobre 289 pacientes por Formiga y col, en 2010, la puntuación baja del índice de Barthel resultó ser el factor más fuertemente asociado a no recibir tratamiento específico antidemencia (IACE y/o memantina) (OR 0,976, 95%, CI 0,966-,986,  $p<0,0001$ ).<sup>135</sup>

En nuestro estudio, la puntuación del índice de Barthel promedio del grupo al que se suspendió el IACE fue al final del periodo de estudio de  $7,9 \pm 12,2$  y la mediana de 2 (0-10), mientras que en el grupo que continuó con el IACE el valor promedio resultó de  $18,8 \pm 21,3$  y la mediana de 7,5 (0-35), no encontrándose diferencias con significación estadística ( $p=0,080$ ). Estas puntuaciones tan bajas corresponden a niveles de dependencia total (0-20) y de dependencia severa (21-60).

Por otro lado, en el análisis intragrupo, se encontró un descenso significativo de índice de Barthel, y por lo tanto de la funcionalidad, tanto en el grupo de discontinuación de IACE ( $p=0,009$ ), como en el grupo que continuó con el anticolinesterásico ( $p=0,024$ ). Esto podría considerarse un reflejo del carácter progresivo y degenerativo de la enfermedad.

En la bibliografía encontramos diversos estudios en los que el tratamiento anticolinesterásico no se asoció a una mejora de la funcionalidad. Tal es el caso del estudio llevado a cabo por Adler y col, en 2004. Se trata de un estudio prospectivo, que incluyó 20 pacientes con enfermedad de Alzheimer a los que se inició tratamiento con rivastigmina, y al cabo de seis meses no se vió una mejora significativa a nivel funcional empleando como medida el índice de Barthel.<sup>136</sup> En otro trabajo, realizado por Youngsoon y col, en 2016, realizado sobre una muestra de 412 pacientes y de carácter retrospectivo, tampoco se halló una mejora significativa en la puntuación del índice de Barthel en pacientes naïve con enfermedad de Alzheimer a los tres meses de comenzar tratamiento con donepezilo respecto a los valores basales ( $p=0,865$ ).<sup>137</sup>

También encontramos estudios en el segmento de la enfermedad moderada-avanzada, como el realizado sobre 295 pacientes por Howard y col, en 2012. La medida de la

funcionalidad se realizó mediante la escala Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS), una escala específica para la evaluación de pacientes con demencia, pero con un uso más reducido en la práctica clínica a favor de un uso más amplio del índice de Barthel.<sup>138</sup>

Los pacientes asignados al grupo que continuó tratamiento con donepezilo, conservaron una puntuación en BADLS significativamente menor a las 52 semanas de seguimiento, lo cual es indicador de menor pérdida funcional ( $p < 0,001$ ).<sup>111</sup>

## 5.8. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS QUE RESPONDEN AL QUINTO OBJETIVO ESPECÍFICO: ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO

En el ámbito de estudio en el que se desarrolló el estudio se dispone de una guía farmacoterapéutica sociosanitaria en la cual se encuentran incluidos los tres fármacos del grupo farmacológico de los inhibidores de acetilcolinesterasa. Además, se dispone de distintas formas farmacéuticas que facilitan la administración de la medicación en pacientes con dificultades de deglución, como son los comprimidos en formato flas o los parches trasdérmicos. Este aspecto cobra especial relevancia en esta tipología de paciente, ya que un 84% de los casos pueden presentar disfagia orofaríngea.<sup>139</sup>

El coste del tratamiento farmacológico completo de los pacientes incluidos, ascendió inicialmente a una media de 124,41±49,86 € por paciente y mes, lo que supone una media de 1.492 € por paciente y año. Esta cifra se aleja de los 2.726 € de gasto en medicamentos en pacientes con EA en Estados Unidos<sup>140</sup>

Por otro lado, el coste sanitario anual medio derivado de la atención al paciente con demencia en España, se sitúa alrededor de 24.184 €. <sup>141,142</sup> En otros estudios más específicos, se ha visto que esta cifra depende de la gravedad de la enfermedad, variando desde los 14.956 € en estadios leves de EA, pasando por 25.562 € en estadios moderados, y llegando hasta los 41.669 € en estadios severos de la enfermedad.<sup>143</sup> Considerando estas cifras, el coste en medicamentos que se registró en el presente estudio supondría un 3,58% del gasto sanitario anual dedicado al paciente en estadio avanzado.

En cuanto al gasto en fármacos anticolinesterásicos, supuso inicialmente un 59% (73,74±43,01 €) del total del gasto en medicamentos. Este elevado porcentaje cobra sentido al considerar que en el ámbito del estudio, se realiza un seguimiento farmacoterapéutico y una optimización del tratamiento de forma continua, realizándose intervenciones farmacéuticas siempre que se detecta una necesidad de optimización, siguiendo guías como la de Sabater y col<sup>144</sup>, y recomendaciones reconocidas internacionalmente para pacientes mayores como los criterios de Beers<sup>145</sup> o los criterios STOPP/START<sup>146,147</sup>. Este seguimiento conlleva la retirada de medicación inapropiada, lo que se acaba traduciendo en una reducción del gasto en medicamentos. Tal es así, que tras el inicio de la prestación farmacéutica desde un servicio de farmacia a 11 centros sociosanitarios de la Comunidad Valenciana, entre los que se encontraban los centros donde se realizó el presente estudio, se registró una reducción del gasto en medicamentos del 53% (733 € por paciente y año) y una disminución del número de medicamentos en 0,7 unidades por paciente. Todo ello como consecuencia de un menor coste de adquisición de las especialidades farmacéuticas, y de la adecuación de los tratamientos realizada por el farmacéutico.<sup>148</sup>

Al comparar el coste del tratamiento global entre los grupos, no se encontraron diferencias significativas en el momento basal, mientras que al final del periodo de seguimiento sí que hubo diferencias significativas. En el grupo al que se suspendió el IACE el coste del tratamiento final resultó significativamente menor, un hecho previsible al considerar el elevado porcentaje del coste en medicamentos que supuso los anticolinesterásicos. En el análisis intragrupo se evidenció una reducción acusada del coste de tratamiento en el grupo de suspensión del IACE, hecho que se podría justificar

también por el elevado coste que suponen estos fármacos. También se registró una disminución significativa, pero mucho menos acusada, del coste del tratamiento en el grupo control, lo que podría venir motivado por la optimización farmacoterapéutica de otros grupos terapéuticos que se realiza de forma continua.

En cuanto al gasto en fármacos empleados para el tratamiento de los SCPD, en el momento basal ascendió a  $26,42 \pm 11,78$  € por paciente y mes, representando un 48% del coste de los tratamientos exceptuando los IACE, y no hallándose diferencias significativas entre los grupos. La suspensión del anticolinesterásico no supuso una mayor inversión en otros fármacos para el manejo de los SCPD, ya que tampoco hubo diferencias con significación estadística al final del periodo de seguimiento. Si bien se observó una tendencia al alza del gasto en fármacos para tal fin, en el análisis de muestras relacionadas no alcanzó significación estadística, y fue más notable en el grupo control, por lo que se descarta que pueda ser secundario a la suspensión del IACE.

La retirada de los anticolinesterásicos en el correspondiente grupo de pacientes se tradujo en un ahorro de 4.600,05 € en el periodo de seguimiento. Considerando que la suspensión del IACE no conlleva una mayor necesidad de otras medidas farmacológicas o no farmacológicas para el control clínico de los pacientes, implementar la suspensión de IACE en todos los pacientes de los centros estudiados que cumplan los criterios del estudio podría suponer un ahorro potencial anual de 43.202,16 €.

La suspensión del IACE del tratamiento se perfila como una medida de minimización de costes, ya que supone un ahorro económico sin modificar las principales escalas de

evaluación clínica de los sujetos respecto a aquellos pacientes que contúan en tratamiento, aunque con una serie de matices y consideraciones ya comentados.

En la bibliografía es difícil encontrar estudios coste-efectividad centrados en estadios avanzados de demencia que puedan apoyar o rebatir estos resultados. Knapp y col incluyeron en su estudio pacientes en estadio moderado a severo, y a pesar de que no hubo diferencias de coste entre la suspensión o la continuación de donepezilo, mantener el fármaco resultó ser una medida coste-efectiva al considerar la función cognitiva, las ABVD y la calidad de vida.<sup>99</sup> Sin embargo, las características basales de los pacientes y las distintas variables medidas dificultan la comparabilidad respecto al presente estudio.

## 5.9. REFLEXIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE TRABAJO

- En base a los resultados obtenidos en este estudio, podemos pensar que la suspensión de los inhibidores de acetilcolinesterasa en el paciente con demencia avanzada, siempre que se fundamente en las recomendaciones de las guías de práctica clínica y en una evaluación multidisciplinar que así lo considere, supone una estrategia de optimización farmacoterapéutica, ayudando a mantener la eficiencia del sistema sin menoscabar la situación clínica del paciente.
- Se evidencia la necesidad de incorporar un farmacéutico al equipo multidisciplinar, que colabore en la detección de tratamientos susceptibles de ser optimizados, y de establecer y potenciar la coordinación de los distintos profesionales mediante herramientas como son las reuniones periódicas para la realización de la valoración geriátrica integral.
- Se sugiere la realización de estudios más amplios y que arrojen un mayor nivel de evidencia, como sería un ensayo clínico controlado y aleatorizado, para garantizar la comparabilidad de los grupos, y dar un mayor soporte a las conclusiones obtenidas, y a su vez explorar otras variables como podría ser la influencia de otros fármacos como memantina sobre la evolución clínica del paciente.

## **6. CONCLUSIONES**

Las conclusiones alcanzadas, a partir de los resultados obtenidos en el presente trabajo, son las indicadas a continuación:

- En relación a los objetivos específicos:

- El perfil farmacoterapéutico del paciente con demencia en estadio avanzado tratado con inhibidores de acetilcolinesterasa, fue el de un paciente tratado por lo general con rivastimina o donepezilo, y en menor medida con galantamina, que en una tercera parte de los casos presenta tratamiento concomitante con memantina. En la mayoría de los casos polimedicado, pero sin llegar a tasas de polifarmacia tan elevadas como las descritas en la bibliografía. Tratado, generalmente, con neurolépticos, antidepresivos e hipnóticos de los que se dispone de una extensa experiencia de uso en el control de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia. Además, en tratamiento con fármacos con actividad anticolinérgica y/o sedante en la gran mayoría de ocasiones.
- El análisis de la evolución del deterioro cognitivo no evidenció diferencias significativas en cuanto a la evaluación de las escalas Minimental State Examitanion o Global Deterioration Scale entre el grupo al que se le suspendió el inhibidor de acetilcolinesterasa y el grupo que continuó en tratamiento.

- El estudio de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia, mostró que en la gran mayoría de casos fueron síntomas de carácter leve o moderado. La suspensión del fármaco anticolinesterásico no empeoró las puntuaciones obtenidas en la escala Neropsychiatric Inventory respecto al grupo que continuó el tratamiento, siendo necesaria la instauración de nuevas medidas para el control de dichos síntomas en escasas ocasiones y con una frecuencia similar en ambos grupos.
- El análisis de la funcionalidad evidenció que los individuos tienden a padecer un detrimento en su estado funcional, independientemente de continuar o no en tratamiento con el inhibidor de acetilcolinesterasa.
- El coste de los fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa representó una importante parte del gasto en medicamentos (59%), y su retirada del tratamiento farmacológico no conllevó un aumento de inversión en otros fármacos para tratar los síntomas conductuales y psicológicos, resultando dicha suspensión en un ahorro de 4.600,05 € en el periodo de seguimiento. La suspensión de los inhibidores de acetilcolinesterasa se perfiló como una medida de minimización de costes.

- En relación al objetivo general del estudio:

- El seguimiento multidisciplinar permitió identificar los pacientes candidatos a suspender el tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa porque estuvieran obteniendo un dudoso beneficio clínico, y realizar una evaluación

completa del impacto de la retirada del fármaco, lo cual no repercutió sobre la salud respecto a los pacientes a los que se les mantuvo el tratamiento.

## **7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. 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 (SEN); 2009. Guía N° 8.
2. World Health Organization. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 1992.
3. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.
4. Alberca R. Enfermedad de Alzheimer. En: Molinuevo JL, Peña-Casanova J, editores. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009. Barcelona: Prous Science, SAU. Thomson Reuters. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología N° 8; 2009. p. 61-85.

5. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol.* 2010;119(1):1-4.
6. Seelaar H, Schelhaas HJ, Azmani A, Kusters B, Rosso S, Majoor-Krakauer D, et al. TDP-43 pathology in familial frontotemporal dementia and motor neuron disease without Progranulin mutations. *Brain.* 2007;130(Pt 5):1375-85.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed., text revised) DSM-IV-TR.* Washington, DC (US): American Psychiatric Association; 2000.
8. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005;65(12):1863-72.
9. Kovacs GG, Alafuzoff I, Al-Sarraj S, Arzberger T, Bogdanovic N, Capellari S, et al. Mixed brain pathologies in dementia: the BrainNet Europe consortium experience. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(4):343-50.
10. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. Arlington, VA (US): American Psychiatric Association; 2007.
11. Oslin D, Atkinson RM, Smith DM, Hendrie H. Alcohol related dementia: proposed clinical criteria. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998;13(4):203-12.
12. 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.
13. Fernández M, Blesa R, Zarranz JJ. Demencia. En: Zarranz JJ, editor. Neurología. 4ª edición. Madrid: Elsevier Science; 2008.
  14. Lyketsos CG, López O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002;288(12):1475-83.
  15. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol*. 2001;58(11):1803-9.
  16. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22(12):1689-707.
  17. Thal DR, Grinberg LT, Attems J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain. *Exp Gerontol*. 2012 november; 47(11): 816–824.
  18. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:137–147.
  19. Johannsson M, Snaedal J, Johannesson GH, Gudmundsson TE, Johnsen K. The Acetylcholine Index: An electroencephalographic Marker of Cholinergic Activity in the

- Living Human Brain Applied to Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015;39:132–142.
20. Alonso-Navarro, H., Jabbour-Wadiah, T., Ayuso-Peralta, L. & Jiménez-Jiménez, F. J. The neurochemistry and neuropharmacology of frontotemporal dementia. *Rev. Neurol.* 42, 556–561 (2006).
21. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Robin Hsiung G-Y, MacKnight C, Dessa Sadovnick A. Recommendations from the Third Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ.* 2008;178:548-56.
22. Fratiglioni L, Wang HX. Brain reserve hypothesis in dementia. *J Alzheimers Dis.* 2007;12(1):11-22.
23. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(9):809-15.
24. Carrillo-Alcalá ME, Bermejo-Pareja F. Demencia en nonagenarios. Revisión sistemática de estudios poblacionales con datos de España. *Rev Neurol.* 2008;47(7): 347-54.
25. Azad NA, Al Bugami M, Loy-English I. Gender differences in dementia risk factors. *Gend Med.* 2007;4(2):120-9.
26. van Duijn CM, Stijnen T, Hofman A. Risk factors for Alzheimer's disease: overview of the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol.* 1991;20 Suppl 2:S4-12.

27. Waring SC, Rosenberg RN. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2008;65(3):329-34.
28. Serretti A, Olgiati P, De Ronchi D. Genetics of Alzheimer's disease. A rapidly evolving field. *J Alzheimers Dis*. 2007;12(1):73-92.
29. Patterson C, Feightner J, García A, MacKnight C. General risk factors for dementia: A systematic evidence review. *Alzheimer's & Dementia*. 2007;3(4):341-7.
30. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword. *Ageing Res Rev*. 2009;8(2):61-70.
31. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD004034.
32. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(5):343-54.
33. Grodstein F. Cardiovascular risk factors and cognitive function. *Alzheimer's and Dementia*. 2007;3(Suppl 2):S16-S22.
34. Irie F, Fitzpatrick AL, López OL, Kuller LH, Peila R, Newman AB, et al. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol*. 2008;65(1):89-93.
35. C.-H. Wang, L.-S. Wang, N. Zhu Cholinesterase inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs as Alzheimer's disease therapies: an updated umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Eur Rev Med. Pharmacol Sci*. 2016;20(22):4801-4817.

36. Castilla-Rilo J, López-Arrieta J, Bermejo-Pareja F, Ruiz M, Sánchez-Sánchez F, Trincado R. Instrumental activities of daily living in the screening of dementia in population studies: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(9):829-36.
37. Feldman HH, Jacova C, Robillard A, García A, Chow T, Borrie M, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *CMAJ*. 2008;178(7):825-36.
38. Ham RJ. Confusion, dementia and delirium. En: Ham RJ, Sloane PD, editores. *Primary Care Geriatrics. A Case Base Approach*, 3rd edn. St Louis: Mosby, 1997: 217-259.
39. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1133-42.
40. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1143-53.
41. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51(6):1546-54.
42. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci*. 2008;264(1-2):63-72.

43. 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.
44. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of dementia in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study. *Neuroepidemiology* 2007;29(1–2):125–32.
45. Prince M, Jackson J. (editors). *World Alzheimer Report 2009.*
46. Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio JL, De Pedro-Cuesta J, Ramón JM, Manubens JM, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology.* 2007;28(4):224-34.
47. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology.* 1996;47(5):1113-24.
48. Chertkow H. *Alzheimer's & Dementia: The journal of the Alzheimer's association.* *Alzheimers Dement.* 2007;3(4).
49. Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta- analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114(2):75-90.
50. Tappen RM. The effect of skill training on functional abilities of nursing home residents with dementia. *Res Nurs Health.* 1994;17(3):159-65.
51. Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijssen 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(9):1002-9.
52. Scherder EJ, Eggermont LH. Physical activity and behaviour in dementia: a review of the literature and implications for psychosocial intervention in primary care. *Dementia*. 2006;5(3):411-28.
53. 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(2):158-65.
54. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1154-66.
55. Viggo HN, Jorgensen T, Ortenblad L. Massage and touch for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004989. DOI: 10.1002/14651858.CD004989.pub2.
56. Cameron M, Lonergan E, Lee H. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. N°: CD004032. DOI: 10.1002/14651858.CD004032.
57. Chung JCC, Lai CKY. Snoezelen for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. N°: CD003152. DOI: 10.1002/14651858.CD003152.
58. Dementia. Singapore: Ministry of Health; 2007. MOH Clinical Practice Guidelines. Informe Núm. 3/2007.

59. Donepezil, Galantamine, Rivastigmine (review) and Memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended). National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance 111 2009.
60. Guideline for Alzheimer's disease management. Assessing cognitive function. En: Evidence-based geriatric nursing protocols for best practice. Delirium and acute problematic behavior in the long-term care setting. Columbia, MD (US): American Medical Directors Association (AMDA); 2008.
61. Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(6):708-12.
62. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol*. 2007;14(1):e1-26.
63. Dobato Ayuso JL, Ponce MA. Degeneración corticobasal. En: Molinuevo JL, Peña-Casanova J, editores. *Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009*. Barcelona: Prous Science, SAU. Thomson Reuters. *Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología N° 8*; 2009. p. 133-42.
64. Aguilar M, Roman G, Black S. Efficacy and safety of donepezil in vascular dementia: results from largest double-blind trial in vascular demntia. *Proceedings of the 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders*. Madrid. 15-20 julio 2006. p. 4-439.

65. Erkinjuntti T, Kurz A, Small GW, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. An open-label extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Clin Ther.* 2003;25(6):1765-82.
66. Auchus A, Brashear H, Salloway S, Korczyn A, De Deyn P, Gassmann-Mayer C, et al. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology.* 2007;69(5):448-58.
67. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology.* 2003;61(4):479-86.
68. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. N°: CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593.
69. 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(5):379-97.
70. Dwoletzky T, Clarfield AM. Cholinesterase inhibitors and Memantine in more advanced Alzheimer's disease. *Aging Health.* 2012;8:233-237.
71. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke.* 2002;33(7):1834-9.
72. Yaffe K, Fox P, Newcomer R, Sands L, Lindquist K, Dane K, et al. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *JAMA.* 2002;287(16):2090-7.

73. McShane R, Areosa SA, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. N°: CD003154. DOI: 10.1002/14651858. CD003154.pub5. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2):CD003154.
74. Gómez-Pavón, J.; González, P.; Francés, I.; Vidán, M.; Gutiérrez, J.; Jiménez, G.; Montero, N.P.; Álvarez, B.; Jiménez, J.M. Recomendaciones en la prevención de reacciones adversas a medicamentos en personas mayores con demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 45(2): 89-96, 2010.
75. Prince M et al. World Alzheimer Report 2015.
76. Rodríguez-Rodríguez P. Residencias para personas mayores. Manual de orientación. Colección Gerontología Social SEGG. Madrid: SG Editores; 1995.
77. Marwit SJ, Meuser TM. Development and initial validation of an inventory to assess grief in caregivers of persons with Alzheimer's disease. *Gerontologist*. 2002;42(6):751-65.
78. Ankri J, Andrieu S, Beaufils B, Grand A, Henrard JC. Beyond the global score of the Zarit Burden Interview: useful dimensions for clinicians. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20(3):254-60.
79. Ayuso T, Ederra MJ, Manubens JM, Nurin MA, Villar D, Zubicoa J. Abordaje de la demencia. Guía de actuación en la coordinación Atención Primaria-Neurología. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. 2007.
80. Plan de asistencia integral a los pacientes con E. de Alzheimer y otras demencias (Comunidad Valenciana). PAIDEM 2006 Comunidad Valenciana. Comité Ad hoc designado por la Sociedad Valenciana de Neurología.

81. DECRETO 118/2010, de 27 de agosto, del Consell, por el que se ordenan y priorizan actividades de las estructuras de soporte para un uso racional de los productos farmacéuticos en la Agencia Valenciana de Salud. [2010/9528] (DOGV núm. 6347 de 03.09.2010) Ref. Base Datos 009649/2010.
82. DECRETO 94/2010, de 4 de junio, del Consell, por el que se regulan las actividades de ordenación, control y asistencia farmacéutica en los centros sociosanitarios y en la atención domiciliaria. [2010/6497] (DOGV núm. 6285 de 09.06.2010) Ref. Base Datos 006570/2010.
83. Ministerio de Sanidad y Consumo. Consenso sobre atención farmacéutica. Madrid. Diciembre 2000.
84. Panel de Consenso. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharmaceutica* 2002;43:175-184.
85. Tercer consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos a la medicación (RNM). Comité de Consenso. *Ars Pharm.* 2007;48:5-17.
86. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernandez G, et al. Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*. 2001;39(11):1150-7.
87. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacol Bull.* 1988;24(4):661-3.
88. Robles A, Del Ser T, Alom T, Peña-Casanova J. Grupo asesor del grupo de neurología de la conducta y demencias de la Sociedad Española de Neurología.

- Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo leve, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. 2002;17:17-32.
89. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308-14.
90. Boada M, Cejudo JC, Tàrraga L, López OL, Kaufer D. Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q): validación española de una forma abreviada del Neuropsychiatric Inventory (NPI). *Neurología*. 2002;17(6):317-23.
91. Vilalta-Franch J, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz M, Llinàs-Reglà J, López-Pousa S, López OL. Neuropsychiatric Inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español. *Revista de Neurología*. 1999;29(1):15-9.
92. Baztán JJ, Pérez del Molino J, Alarcón T, San Cristóbal E, Izquierdo G, Manzabeitia I. Índice de Barthel: Instrumento válido para la valoración funcional de pacientes con enfermedad cerebrovascular. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1993;28:32-40.
93. Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev Esp Salud Publica*, 1997; 71: 127-37.
94. Mohammed Saji Salahudeen, Stephen B Duffull, Prasad S Nishtala. (2015) Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatrics* 15:1.
95. 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):174-9.

96. Lee J, Monette J, Sourial N, Monette M, Bergman H. The use of a cholinesterase inhibitor review committee in long-term care. *J Am Med Dir Assoc.* 2007 May;8(4):243–7.
97. Peyro Saint-Paul L, Martin J, Gaillard C, Garnier A, Mosquet B, Guillamo JS, et al. Sudden Discontinuation of Anti-dementia Drugs in Moderate and Severe Alzheimer's Disease in a Residency for Dependent Elderly People: a Longitudinal Descriptive Pilot Study. *Therapie.* 2015 Jul-Aug;70(4):313-9.
98. Alberca R, Montes-Latorre E, Gil-Néciga E, Mir-Rivera P, Lozano-San Martín P. Enfermedad de Alzheimer y mujer. *Rev Neurol* 2002;35:571-579.
99. Knapp, M. et al. Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial): Donepezil and memantine cost-effectiveness. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 32, 1205–1216 (2017).
100. Suzuki, H., Inoue, Y., Mikami, K. & Gen, K. The influence and changes in the dosages of concomitantly used psychotropic drugs associated with the discontinuation of donepezil in severe Alzheimer's disease with behavioral and psychological symptoms on dementia: a preliminary open-label trial. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 4, 37–42 (2014).
101. Saint-Paul, L. P. et al. Arrêt soudain des médicaments spécifiques de la démence au stade modéré à sévère de la maladie d'Alzheimer en institution: étude pilote longitudinale descriptive. *Thérapie* 70, 313–319 (2015).
102. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Neuropathology Group of the*

- Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet*, 2001 357 (9251): 169–175.
103. Jellinger KA. Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly – an update. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 2006, 9 (3 Suppl): 61–70.
104. Snowdon DA et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *Journal of the American Medical Association*, 1997, 277 (10): 813–817.
105. Bidzan M, Bidzan L. Neurobehavioral manifestation in early period of Alzheimer disease and vascular dementia. *Psychiatr Pol*. 2014;48:319–30.
106. Spalletta G, Musicco M, Padovani A, Rozzini L, Perri R, Fadda L, et al. Neuropsychiatric symptoms and syndromes in a large cohort of newly diagnosed, untreated patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18:1026–35.
107. Poletti M, Nuti A, Cipriani G, Bonuccelli U. Behavioral and psychological symptoms of dementia: Factor analysis and relationship with cognitive impairment. *Eur Neurol*. 2013;69: 76–82.
108. Pocnet C, Rossier J, Antonietti JP, von Gunten A. Personality traits and behavioral and psychological symptoms in patients at an early stage of Alzheimer’s disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28:276–83.
109. Carracedo Martínez E. Estudio sobre la utilización de medicamentos antidemencia en atención primaria. *Aten Farmacéutica* 2009;11:124-126.

110. Bentué-Ferrer, D., Tribut, O., Polard, E. & Allain, H. Clinically significant drug interactions with cholinesterase inhibitors: a guide for neurologists. *CNS Drugs* 17, 947–963 (2003).
111. Howard, R. et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 366, 893–903 (2012).
112. García-Gollarte, F., Baleriola-Júlvez, J., Ferrero-López, I., Cuenllas-Díaz, Á. & Cruz-Jentoft, A. J. An educational intervention on drug use in nursing homes improves health outcomes resource utilization and reduces inappropriate drug prescription. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 15, 885–891 (2014).
113. Gómez, C. et al. Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES). *Gerontology* 61, 301–309 (2015).
114. Forsetlund, L., Eike, M. C., Gjerberg, E. & Vist, G. E. Effect of interventions to reduce potentially inappropriate use of drugs in nursing homes: a systematic review of randomised controlled trials. *BMC Geriatr.* 11, 16 (2011).
115. Hereu, P. & Vallano, A. Uso de antipsicóticos en pacientes con demencia. *Rev. Esp. Geriatria Gerontol.* 46, 50–53 (2011).
116. Schwertner E, Secnik J, Garcia-Ptacek S, Johansson B, Nagga K, Eriksson M, et al. Antipsychotic Treatment Associated With Increased Mortality Risk in Patients With Dementia. A Registry-Based Observational Cohort Study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2019 Mar;20(3):323-9.e2.
117. Seguridad del paciente: Protocolo de contención mecánica e inmovilización de pacientes. Granada: Dirección de Enfermería. Hospital Universitario San Cecilio; 2007.

118. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08.
119. Hessmann P, Dodel R, Baum E, Müller MJ, Paschke G, Kis B, et al. Prescription of Benzodiazepines and Related Drugs in Patients with Mild Cognitive Deficits and Alzheimer's Disease. *Pharmacopsychiatry*. 2019 Feb;52(2):84-91.
120. McIntosh B, Clark M, Spry C. Benzodiazepines in Older Adults: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011 Jan. APPENDIX 5, SUMMARY OF GUIDELINES ADDRESSING THE USE OF BENZODIAZEPINES IN THE ELDERLY. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK174568/>. Accessed 15 Feb 2019.
121. Macías Saint-Gerons, D., Huerta Álvarez, C., García Poza, P., Montero Corominas, D. & de la Fuente Honrubia, C. Trazodone utilization among the elderly in Spain. A population based study. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* (2016) doi:10.1016/j.rpsm.2016.11.003.
122. Gray, S. L. et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern. Med.* 175, 401–407 (2015).
123. Campbell, N., Perkins, A., Hui, S., Khan, B. & Boustani, M. Association between prescribing of anticholinergic medications and incident delirium: a cohort study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 59 Suppl 2, S277-281 (2011).
124. Campbell, N. L. et al. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. *Neurology* 75, 152–159 (2010).

125. Niznik J, Zhao X, Jiang T, Hanlon JT, Aspinall SL, Thorpe J, et al. Anticholinergic Prescribing in Medicare Part D Beneficiaries Residing in Nursing Homes: Results from a Retrospective Cross-Sectional Analysis of Medicare Data. *Drugs Aging*. 2017 Dec;34(12):925-39.
126. Scarpini, E. et al. Cessation versus continuation of galantamine treatment after 12 months of therapy in patients with Alzheimer's disease: a randomized, double blind, placebo controlled withdrawal trial. *J. Alzheimers Dis. JAD* 26, 211–220 (2011).
127. Herrmann, N. et al. A Randomized Placebo-Controlled Discontinuation Study of Cholinesterase Inhibitors in Institutionalized Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 17, 142–147 (2016).
128. Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J. & Crook, T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am. J. Psychiatry* 139, 1136–1139 (1982).
129. Bergman, J., Brettholz, I., Shneidman, M. & Lerner, V. Donepezil as add-on treatment of psychotic symptoms in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Clin. Neuropharmacol.* 26, 88–92 (2003).
130. Boada, M., Tárraga, L., Modinos, G., López, O. L. & Cummings, J. L. Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home version (NPI-NH): Spanish validation. *Neurol. Barc. Spain* 20, 665–673 (2005).
131. Lawton, M. P. & Brody, E. M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 9, 179–186 (1969).
132. Sheehan, B. Assessment scales in dementia. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 5, 349–358 (2012).

133. Mahoney, F. I. & Barthel, D. W. Functional evaluation: the Barthel index. *Md. State Med. J.* 14, 61–65 (1965).
134. Yu, W.-C. et al. Synergistic effects of cognitive impairment on physical disability in all-cause mortality among men aged 80 years and over: Results from longitudinal older veterans study. *PloS One* 12, e0181741 (2017).
135. Formiga, F., Fort, I., Robles, M. J., Rodriguez, D. & Regalado, P. Lower Barthel Index scores predict less prescription of pharmacological therapy in elderly patients with Alzheimer disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 29, 198–203 (2010).
136. Adler, G., Brassens, S., Chwalek, K., Dieter, B. & Teufel, M. Prediction of treatment response to rivastigmine in Alzheimer's dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 292–294 (2004).
137. Yang, Y. & Kwak, Y. T. The Effects of Donepezil on 15-Item Geriatric Depression Scale Structure in Patients with Alzheimer Disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra* 6, 437–446 (2016).
138. Bucks, R. S., Ashworth, D. L., Wilcock, G. K. & Siegfried, K. Assessment of activities of daily living in dementia: development of the Bristol Activities of Daily Living Scale. *Age Ageing* 25, 113–120 (1996).
139. Baena González, M. Abordaje de la disfagia en enfermos de alzhéimer. *Nutr. Hosp.* 33, (2016).
140. Stefanacci, R. G. The costs of Alzheimer's disease and the value of effective therapies. *Am. J. Manag. Care* 17 Suppl 13, S356-362 (2011).
141. Luengo-Fernández R, Leal J y Gray AM, 'Cost of dementia in the pre-enlargement countries of the European Union', *Journal of Alzheimer's Disease*, 2011;27(1):187-96.

142. Parés-Badell O, Barbaglia G, Jerinic P et al., 'Cost of disorders of the brain in Spain', PLOS ONE, 2014;9(8).
143. Lopez-Bastida, J., Serrano-Aguilar, P., Perestelo-Perez, L. & Oliva-Moreno, J. Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in the Canary Islands, Spain. *Neurology* 67, 2186–2191 (2006).
144. Sabater Hernández D, Silva Castro MM, Faus Dáder MJ. Programa Dáder. Guía de seguimiento farmacoterapéutico. 3 ed. Granada: La Gráfica; 2007.
145. American Geriatrics Society Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *JAGS* 2012.
146. Dalleur, O.; Spinewine, A.; Henrard, S.; Losseau, C.; Speybroeck, N.; Boland, B. Inappropriate Prescribing and Related Hospital Admissions in Frail Older Persons According to the STOPP and START Criteria. *Drugs Aging* 29(10): 829-37, 2012. doi: 10.1007/s40266-012-0016-1.
147. Delgado, E.; Muñoz, M.; Montero, B.; Sánchez, A.; Gallagher, P.; Cruz-Jentoft, A. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Geront* 44(5): 273-9, 2009a.
148. Prestación farmacéutica especializada en centros sociosanitarios. Análisis de situación y propuesta CRONOS-SEFH. Peris Martí JP, Fernández Villalba EM, García-Mina Freire M, Santos Ramos B, Albiñana Pérez MS, Delgado Silveira E, Muñoz García M, Casajús Lagranja P, Beobite Telleria I. Grupo CRONOS. Madrid. 2014. ISBN: 978-84-695-8322-7.



## **8. ANEXOS**

## **ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

Se le ha invitado a participar en el estudio **“OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOLINESTERÁSICO EN DEMENCIA AVANZADA MEDIANTE LA INTEGRACIÓN DEL FARMACÉUTICO EN EL EQUIPO MULTIDISCIPLINAR”**. En este estudio se pretende hacer un seguimiento de los medicamentos que tiene prescritos y está recibiendo, y de su evolución clínica.

El objetivo del estudio es evaluar entre los distintos profesionales responsables de su salud el efecto que puede tener la suspensión de medicamentos anticolinesterásicos, unos fármacos que se usan en determinadas fases de las demencias. La retirada de este fármaco solo se realizará si las guías clínicas y el conocimiento científico lo recomienda, igual que se realiza en la práctica habitual.

Participar en este estudio no mermará la calidad asistencial recibida, ni afectará a las decisiones clínicas adoptadas por los responsables de su salud. Su compromiso como participante se limitará a seguir recibiendo la atención sociosanitaria habitual.

Todos los datos registrados serán de carácter confidencial. Solo el investigador tendrá acceso a los mismos y serán usados únicamente para los fines de la investigación. Los datos serán recogidos anonimizados en una base de datos, de forma que no será posible su identificación a partir de estos.

Se han seguido los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. La confidencialidad queda completamente preservada y sus datos estarán protegidos de acuerdo a la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede interrumpir su participación en cualquier momento durante el estudio, sin perjuicio alguno ni pérdida de sus derechos. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al promotor del estudio.

El investigador contestará a todas sus dudas, y si usted tiene preguntas adicionales durante el estudio podrá contactarlo.

Si usted acepta participar en este estudio, le rogamos firme su consentimiento informado.

Promotor e investigador principal del estudio: Ramón García García

Servicio de farmacia sociosanitario La Florida (Alicante)

Teléfono: 948 25 54 00

E-mail: [garcia\\_ramgar@gva.es](mailto:garcia_ramgar@gva.es)

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, \_\_\_\_\_ con DNI \_\_\_\_\_

declaro que he leído y entendido la hoja de información al paciente del estudio **“OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOLINESTERÁSICO EN DEMENCIA AVANZADA MEDIANTE LA INTEGRACIÓN DEL FARMACÉUTICO EN EL EQUIPO MULTIDISCIPLINAR”**. He recibido respuesta a todas mis preguntas. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto perjudique mi atención habitual por parte del personal del centro sociosanitario.

Acepto voluntariamente participar en este estudio, y entiendo que al firmar esta fórmula no estoy renunciando a los derechos legales que tengo como participante en un estudio de investigación”

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente o del  
representante legal

Fecha:

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador  
Ramón García García

## ANEXO II: APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

Informe Dictamen Favorable  
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. MACH-DEM-2018-01 - C.I.

29 de octubre de 2018

### CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Dr. Víctor Sánchez Margalet  
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

#### CERTIFICA

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 04/10/2018, acta 09/2018 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOLINESTERÁSICO EN DEMENCIA AVANZADA MEDIANTE LA INTEGRACIÓN DEL FARMACÉUTICO EN EL EQUIPO MULTIDISCIPLINAR

**Código Promotor:** MACH-DEM-2018-01 **Código Interno:**  
**Promotor:** Investigador

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío	Dr. Miguel Angel Calleja Hernández (Farmacia Hospitalaria) Hospital Universitario Virgen Macarena
---	--

Lo que firmo en Sevilla, a 29 de octubre de 2018

Fdo: SANCHEZ  
MARGALET  
VICTOR MANUEL  
- 28691159Q

Firmado digitalmente  
por SANCHEZ  
MARGALET VICTOR  
MANUEL - 28691159Q  
Fecha: 2018.10.29  
14:55:45 +01'00'

Dr. Víctor Sánchez Margalet  
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío