



Región de Murcia
Consejería de Salud



**PROTOCOLO PARA EL USO DE
MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER, PARA SU UTILIZACIÓN EN
PATOLOGÍAS DIFERENTES A LAS
AUTORIZADAS**

VERSIÓN 1.0 /122017

Aprobado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica
Consejería de Salud – Región de Murcia
15 de diciembre de 2017

Código: CRFT/PRO/MAPDA/1.0/122017

Índice

1. AUTORES	3
2. OBJETIVO Y ÁMBITO DE APLICACIÓN.....	4
3. INTRODUCCIÓN	4
3.1. DESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS	4
3.1.1 RIVASTIGMINA	4
3.1.2 DONEPEZILO	5
3.1.3 GALANTAMINA.....	6
3.1.4 MEMANTINA	7
3.2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD	8
4. JUSTIFICACIÓN DEL USO DE FÁRMACOS ANTI-ALZHEIMER EN LAS DEMENCIAS	9
4.1 JUSTIFICACIÓN	9
4.2 DEMENCIA VASCULAR	10
4.3 DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY	13
4.4 DEMENCIA ASOCIADA A ENFERMEDAD DE PARKINSON	15
4.5 DEMENCIA FRONTOTEMPORAL Y SUS VARIANTES	18
4.6 OTRAS DEMENCIAS	20
5. INFORMACIÓN Y OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO...20	
6. BIBLIOGRAFÍA.....	21
ANEXO I.....	25

1. Autores

- **Dr. Juan Marín Muñoz.** Neurólogo. Unidad de Demencias. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.
- **Dra. María Fuensanta Noguera Perea.** Neurólogo. Unidad de Demencias. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.
- **Dra. Carmen Antúnez Almagro.** Neurólogo. Directora de la Unidad de Demencias. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

2. Objetivo y ámbito de aplicación

OBJETIVO DEL PROTOCOLO: Adecuación del uso de medicamentos anti-Alzheimer en patologías diferentes a las autorizadas según características de los pacientes y evidencia disponible.

USUARIOS DEL PROTOCOLO: Facultativos de los Servicios de Psiquiatría, Geriátrica y Neurología del Servicio Murciano de Salud.

ÁMBITO DE ACTUACIÓN: Pacientes atendidos en consultas y/o hospitales.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES: Pacientes con demencia vascular, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia por Cuerpos de Lewy.

3. Introducción

3.1. Descripción de los medicamentos

3.1.1 RIVASTIGMINA

Nombre genérico: Rivastigmina (1)

Vía de administración: Oral y parches transdérmicos

Grupo farmacoterapéutico: psicoanalépticos, anticolinesterásicos.

Código ATC: N06DA03

Indicaciones en ficha técnica: Tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave y en el tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática.

Posología y forma de administración: por vía oral existen preparados en cápsulas duras y en suspensión. En ambos casos se empieza con 1.5 mg cada 12 horas y se sube de forma mensual a 3, 4.5 y 6 mg (siempre cada 12 horas), evaluando la relación entre el beneficio y efectos adversos. Por vía transdérmica existen parches que liberan 4.6 mg en 24h, 9.5 mg/24h y 13.3 mg/24h. Se inicia el tratamiento con la dosis más baja y se va subiendo cada dos meses

hasta llegar a la dosis máxima, en función de la relación beneficio/tolerancia. Se reevaluará a los 3 meses de dosis estable la utilidad de su mantenimiento.

Mecanismo de acción: Rivastigmina es un inhibidor de la acetil y butirilcolinesterasa de tipo carbamato, pensado para facilitar la neurotransmisión colinérgica por ralentización de la degradación de la acetilcolina liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas, por lo que puede tener un efecto beneficioso en déficits cognitivos mediados por el sistema colinérgico como es el caso de las demencias asociadas a enfermedad de Alzheimer y a enfermedad de Parkinson. Rivastigmina interactúa con sus enzimas diana de forma covalente dando lugar a un complejo que inactiva las enzimas temporalmente.

3.1.2 DONEPEZILO

Nombre genérico: Hidrocloruro de Donepezilo (2)

Vía de administración: Oral

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos antidecencia, anticolinesterásicos.

Código ATC: N06DA02

Indicaciones en ficha técnica: Tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave.

Posología y forma de administración: En adultos y ancianos iniciar tratamiento con 5 mg/día, administrados por vía oral en una sola dosis por la noche, durante al menos un mes, para luego subir a 10 mg/24h. Se mantendrá la dosis más alta que el paciente tolere y se reevaluará su mantenimiento a los 3 meses de dosis estable en función de la respuesta terapéutica.

Mecanismo de acción: Donepezilo es un inhibidor específico y reversible de la acetilcolinesterasa, colinesterasa predominante en el cerebro. Estudios "in vitro" han demostrado que es un inhibidor 1.000 veces más potente de esta enzima, que de la butirilcolinesterasa. En pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en los ensayos clínicos, la administración de dosis únicas diarias de 5 mg o 10 mg de donepezilo produjo una inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa en el estado estacionario (medida en la membrana de eritrocitos) del 63.6% y del 77.3% respectivamente, cuando se les practicaron medidas post-administración.

3.1.3 GALANTAMINA

Nombre genérico: Bromhidrato de Galantamina (3)

Vía de administración: Oral

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antidecencia, anticolinestererásicos.

Código ATC: N06DA04

Indicaciones en ficha técnica: Tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer leve o moderadamente grave.

Posología y forma de administración: La dosis inicial recomendada es de 8 mg/día en una sola toma, durante cuatro semanas, para seguir con 16 mg/día durante al menos 4 semanas y finalmente subir a 24 mg/día. Como en los anteriores se mantendrá la dosis máxima tolerada y se evaluará su eficacia a los 3 meses de dosis estable. En suspensión la dosis se divide en dos tomas.

Mecanismo de acción: Galantamina, es un alcaloide terciario, inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa, que mejora la acción intrínseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, probablemente mediante la unión a un punto alostérico del receptor, y en consecuencia, puede lograrse una mayor actividad en el sistema colinérgico asociada a una mejor función cognitiva en pacientes con demencia tipo Alzheimer.

EFFECTOS SECUNDARIOS Y PRECAUCIONES ESPECIALES:

Los efectos adversos, contraindicaciones, interacciones y recomendaciones de especial interés son comunes a todos los anticolinesterásicos (4).

Efectos secundarios

- Digestivos: náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, epigastralgia.
- Trastornos de la alimentación: anorexia, pérdida de peso.
- Cardiacos: bradicardia, bloqueo auriculoventricular, síncope.
- Trastornos neuropsiquiátricos: insomnio, pesadillas, calambres musculares, astenia, depresión, ansiedad.
- Neurológicos: empeoramiento de los trastornos extrapiramidales.

Contraindicaciones

- Enfermedades cardiacas: bloqueo auriculoventricular, enfermedad del seno e insuficiencia cardiaca.
- Enfermedades de las vías urinarias: síndrome prostático.

- Enfermedades respiratorias: asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Enfermedades digestivas: ulcus gastroduodenal agudo, enfermedad hepática grave.
- Enfermedades oftálmicas: glaucoma.
- Enfermedades renales: insuficiencia renal.

Interacciones

- Colinomiméticos.
- Fármacos con efectos de disminución de la frecuencia cardiaca (digoxina, betabloqueantes, bloqueantes canales del calcio y amiodarona).
- Paroxetina, fluoxetina.

Recomendaciones especiales

- Vigilar la frecuencia cardiaca en pacientes con fármacos bradicardizantes por el efecto aditivo.

3.1.4 MEMANTINA

Nombre genérico: Memantina. (5)

Vía de administración: Oral

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos anti-demencia. Código ATC: N06DX01.

Indicaciones en ficha técnica: Tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave.

Posología y forma de administración: se inicia con 5 mg en desayuno y se sube semanalmente a razón de 5 mg hasta llegar a 20 mg/día en 3 semanas. Puede usarse en suspensión o en comprimidos de 10 o 20 mg.

Mecanismo de acción: Memantina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, de afinidad moderada y voltaje dependiente. Modula los efectos de los niveles tónicos de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal.

Reacciones adversas: Los efectos adversos son poco frecuentes e incluyen somnolencia, mareos, hipertensión, cefalea, disnea.

3.2. Descripción del problema de salud

La demencia es un síndrome crónico y progresivo caracterizado por el deterioro de la función cognitiva (memoria, pensamiento, orientación, comprensión, cálculo, capacidad de aprendizaje, lenguaje y juicio), alteraciones conductuales y psicológicas (depresión, ansiedad, anosodiaforia, apatía, aislamiento social, irritabilidad, agresividad, síntomas psicóticos) y todo ello con repercusión en la realización de las actividades de la vida diaria haciendo al sujeto dependiente de su cuidador, que sufre una sobrecarga emocional, económica y social (6)

Este síndrome puede deberse a enfermedades degenerativas primarias o de forma secundaria a depresión, ictus, alcoholismo, daño cerebral traumático, cirugía cerebral, déficit de determinadas vitaminas, enfermedades infecciosas como sida o sífilis, etc. (7)

En las demencias secundarias el tratamiento etiológico puede mejorar o al menos frenar la progresión del síndrome demencial, sin embargo en las demencias degenerativas primarias no existe esa opción. A lo más que podemos llegar es a utilizar tratamientos sintomáticos que mejoren la calidad de vida de estos pacientes y sus familiares. Entre estos tratamientos se encuentran terapias no farmacológicas (estimulación cognitiva, psicoeducación a las familias, terapia ocupacional) y farmacológicas (anticolinesterásicos, memantina y psicofármacos).

4. Justificación del uso de fármacos anti-Alzheimer en las demencias

4.1 Justificación

Las demencias de causa degenerativa no tienen hoy en día un tratamiento curativo, pero sí tratamientos que mejoran los síntomas de la enfermedad de Alzheimer, tanto cognitivo, conductuales como de funcionalidad en las actividades de la vida diaria: los anticolinesterásicos y la memantina.

La más frecuente de estas demencias es la enfermedad de Alzheimer (EA). Ya a mediados del siglo 20 se postuló la hipótesis colinérgica para esta patología: los déficits cognitivos que se presentan en la EA se deben en su mayor parte a déficit en la transmisión colinérgica. Este mismo déficit se ha encontrado en la Demencia vascular (DV) debida a infartos subcorticales múltiples, en la Demencia asociada a Enfermedad de Parkinson idiopática (DP) y en la Demencia por cuerpos de Lewy (DCLw) (4).

En la última década del siglo XX apareció el primer fármaco inhibidor de la acetilcolinesterasa en su isoforma predominante en el cerebro G4, la tacrina, y en los años sucesivos fueron apareciendo el resto de IACEs que tenemos ahora: Donepezilo, Galantamina y Rivastigmina. La Acetilcolinesterasa se encuentra presente en la hendidura sináptica y se encarga de la destrucción de la acetilcolina una vez ha cumplido su misión. Su inhibición provoca un aumento en la disponibilidad del neurotransmisor. En el caso de Rivastigmina además se produce una inhibición de la butirilcolinesterasa, enzima presente sobre todo a nivel glial. Se realizaron varios ensayos clínicos en Enfermedad de Alzheimer (al ser la demencia con déficit colinérgico más frecuente) y se apreció mejoría de los síntomas cognitivos, conductuales y funcionales durante los estadios leve y moderado de la enfermedad. De un modo teórico debería funcionar en el resto de Demencias con déficit colinérgico. Por otro lado, podrían tener un efecto beneficioso mediante la supresión de citoquinas inflamatorias mediadas por acetilcolina, añadiendo un valor de neuroprotección que podría ser útil en cualquier patología neurodegenerativa.

Poco después de los anteriores, apareció Memantina, fármaco modulador de receptores NMDA del glutamato, que disminuye la hiperestimulación que sufren las neuronas de áreas como el hipocampo en etapas moderadamente

avanzadas de la Enfermedad de Alzheimer, mejorando de ese modo la consolidación de la memoria, teniendo además un efecto reductor de la excitotoxicidad y por lo tanto neuroprotector. Estos efectos podrían ser útiles en otras indicaciones clínicas para las cuales el fármaco no ha sido aprobado, como la DV, la DCLw y la DP.

4.2 Demencia vascular:

Los criterios diagnósticos de la Demencia vascular fueron establecidos en 1992 por un grupo internacional de consenso NINDS-AIREN international workshop y no han sido formalmente revisados desde entonces. (8)

Se considera criterio obligatorio para diagnosticar demencia vascular la presencia de un deterioro de la memoria y en al menos dos funciones superiores más, suficiente como para interferir en las actividades diarias (independientemente de lo que interfieran las deficiencias físicas).

Se excluyen pacientes con alteración del nivel de conciencia, síndrome confusional agudo, psicosis, afasia intensa o alteración sensitivo-motora notable que impidan la objetivación adecuada de las alteraciones neuropsicológicas. También se excluyen a los pacientes con alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales (como la enfermedad de Alzheimer) que por sí mismas pudieran explicar las alteraciones cognitivas.

La enfermedad cerebrovascular debe quedar demostrada a través de signos focales congruentes con ictus previo, con o sin relato de ictus previo, y evidencia de lesiones vasculares en la neuroimagen -TAC o RM- (infartos en territorios de arteria de gran calibre, o de una sola que afecta a localización estratégica para producir alteraciones cognitivas—circunvolución angular, tálamo, región frontobasal, territorios de arterias cerebrales anterior o posterior-, o infartos lacunares múltiples en ganglios basales y sustancia blanca subcortical o periventricular, o combinaciones de los anteriores).

Estos pacientes suelen tener un inicio agudo en los 3 meses siguientes a un ictus y una progresión escalonada de las alteraciones cognitivas, alteración de la marcha en fase temprana, aparición precoz de aumento de la frecuencia de micción, urgencia urinaria u otras alteraciones del control vesical no explicables por un trastorno urológico, parálisis pseudobulbar, alteraciones en la personalidad o el estado de ánimo, abulia, depresión, labilidad emocional, y

otras alteraciones subcorticales como enlentecimiento psicomotor y alteración de funciones ejecutivas.

ANTICOLINESTERÁSICOS EN DEMENCIA VASCULAR

Múltiples estudios han demostrado la utilidad de los IACEs en DV, como se recoge en el meta-análisis de Chen et al (9) en el que se analizan 134 estudios realizados con estos fármacos, tras una exhaustiva criba acerca de la suficiente cantidad y calidad de datos recogidos como para ser utilizados en meta-análisis se quedan en 12 estudios. Solo dos usaban rivastigmina y fueron inconsistentes, el resto usaron Galantamina o Donepezilo, dando como resultado mejorías en ADAs-Cog iguales y en algunos casos superiores a las encontradas en Enfermedad de Alzheimer, no se apreciaron mejorías en MMSE (se consideró un problema de sensibilidad de este test que en realidad es un test de screening), también se obtuvieron mejorías en conducta y en actividades de la vida diaria. La revisión de la Cochraine Library acerca de Galantamina en DV (10) concluye que en los distintos estudios se aprecia un efecto débil de los grupos de tratamiento respecto a los de placebo, con un aumento de efectos adversos gastrointestinales, al igual que en la Enfermedad de Alzheimer y que esto hace que se precisen estudios más a largo plazo para decantarse por una recomendación clara como en Alzheimer puro o con cerebrovascular asociada. Por otra parte, en un artículo de revisión de *Najaendran Kandiah* sobre la acción dual de la rivastigmina (11) hace hincapié en la utilidad de inhibir no solo a la acetilcolinesterasa, sino también la butiril-colinesterasa en el caso particular de las demencias subcorticales como la demencia vascular por infartos múltiples de sustancia blanca, donde la patología no se encuentra a nivel sináptico sino a nivel subcortical que es donde la butiril-colinesterasa puede tener su papel. Esta acción dual, hasta el día de hoy, solo la presenta rivastigmina. En febrero de 2003 el tratamiento de la demencia vascular mereció un *Editorial de la Revista Stroke* (12), donde el editor nos recuerda que la mejor estrategia en el tratamiento de la demencia vascular es la prevención de los factores de riesgo cardiovascular para disminuir el número de ictus, pero tiene en consideración el uso de anticolinesterásicos en la demencia vascular y en la enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular asociada. Refiere que desde un punto teórico los tres anticolinesterásicos comercializados pueden tener su utilidad pero se haya mejor demostrada su eficacia en el caso de Donepezilo y

galantamina. Según estudios de coste-efectividad (13) realizado en la *Universidad de Toronto en Canadá* en el año 2009, de todos los anticolinesterásicos usados en Demencia vascular el más coste-efectivo es el donepezilo a dosis de 10 mg/día. Debe tenerse en cuenta que no se analizó la rivastigmina transdérmica, solo la oral, por no estar comercializada todavía ese año y que los precios que reportan en ese artículo son aproximadamente el doble de los que se manejan hoy día en España con la llegada de los fármacos genéricos. Según los criterios de consenso de la *Asociación Británica de Psicofarmacología* (14) el uso de anticolinesterásicos en demencia vascular, tiene un nivel de evidencia tipo I y un grado A de recomendación respecto a la mejoría cognitiva obtenida que, aunque sea débil sí resulta clara. No obstante debido a los posibles efectos adversos observados y a las dudas respecto al mantenimiento de su efecto a largo plazo hacen que no se pueda recomendar su uso generalizado en esta indicación, debiéndose individualizar cada caso.

MEMANTINA

En la última guía de consenso de la *British Association for Psychopharmacology* de 2017 (14) refiere que el efecto de memantina en demencia vascular es débil aunque es muy variable según los estudios, pero aun así alcanza un nivel de evidencia tipo I y un grado A de recomendación. Por otro lado en un estudio de coste/efectividad *Canadiense* (13) hablan de que memantina en demencia vascular tiene un efecto débil pero claro y que ante la ausencia de alternativas puede usarse, aunque resulte más caro que no usar ningún fármaco. Debe añadirse que memantina presenta además actividad antiglutamatérgica, reduciendo el estrés oxidativo y la apoptosis, lo que puede entenderse como un efecto añadido beneficioso tanto en demencia tipo Alzheimer como en demencia vascular.

Recomendaciones de tratamiento con medicamentos anticolinesterásicos y memantina en la demencia vascular:

- El tratamiento con anticolinesterásicos se usará en los pacientes con demencia vascular a las mismas dosis que en la enfermedad de Alzheimer.
- Se evaluará a los pacientes en tratamiento con anticolinesterásicos a los tres meses, para conocer la respuesta al mismo y la tolerancia, y si esta

relación no es buena puede cambiarse a otro anticolinesterásico. En fases avanzadas de la enfermedad se valorará su suspensión.

- Memantina se añadirá en pacientes con demencia moderada o avanzada, o bien antes en caso de intolerancia a fármacos anticolinesterásicos. Deberá valorarse la tolerancia al fármaco para decidir mantenerlo.

4.3 Demencia por cuerpos de Lewy

La demencia con cuerpos de Lewy (DCL), constituye el segundo tipo más frecuente de demencia degenerativa. Según los criterios diagnósticos de consenso (15), además de la demencia, los rasgos centrales de la DCL son alucinaciones visuales, parkinsonismo y fluctuaciones cognitivas. Son rasgos sugestivos de esta patología los trastornos de conducta del sueño REM, la fuerte sensibilidad a los neurolépticos y la disminución en la captación en ganglios basales de dopamina en SPECT con Datscan o PET. Son rasgos que apoyan el diagnóstico la disautomomía: los síncope, la hipocaptación cardiaca en la gammagrafía miocárdica de inervación simpática, la presencia de alucinaciones de otras modalidades, delirios, y la ausencia de atrofia en hipocampos en RM.

La diferenciación entre la demencia en la enfermedad de Parkinson (DP) y la demencia con cuerpos de Lewy tiene interés en estudios de investigación y menos en la práctica clínica diaria, de hecho se consideran ambas entidades como distintos fenotipos de la misma alfa-sinucleinopatía. En contextos de ensayo clínico se suele considerar una diferencia de un año entre el inicio de la demencia y el inicio del parkinsonismo para el diagnóstico de demencia por Cuerpos de Lewy. Si aparece antes de un año o incluso antes de la demencia se clasifica mejor como demencia asociada a Enfermedad de Parkinson Idiopática (16)

ANTICOLINESTERÁSICOS EN DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY

Un estudio multicéntrico asignó al azar a 120 pacientes con DCL a rivastigmina (6 a 12 mg /día) o placebo durante 20 semanas (17). Los pacientes tratados con rivastigmina mostraron una reducción significativa de la ansiedad, delirios y alucinaciones, y especialmente se observó un rendimiento significativamente mejor en una batería de pruebas neuropsicológicas, sobre todo en aquellas tareas en las que se requiere una atención sostenida. Los efectos secundarios gastrointestinales esperados, así como sialorrea, lagrimeo y frecuencia urinaria

se observaron con mayor frecuencia en el grupo de rivastigmina, aunque en general el fármaco fue bien tolerado.

Un estudio aleatorizado a 12 semanas de tratamiento con donepezilo (5 mg o 10 mg), se asociaron con mejoras significativas en las medidas cognitivas y de comportamiento, así como en la carga del cuidador en comparación con el placebo (18) Posteriormente los pacientes pudieron participar en la extensión en abierto con donepezilo a dosis de 3 mg que a las dos semanas se subió a 5 mg, durante 52 semanas. El fármaco demostró seguridad a largo plazo y las mejoras obtenidas en cognición, alteraciones conductuales y actividades de la vida diaria se mantuvieron en el tiempo. En ambos estudios se apreció descenso en la sobrecarga del cuidador mantenida en el tiempo (19).

Según los criterios de consenso de la asociación británica de Psicofarmacología (14) existe evidencia tipo I y grado de recomendación A para el uso de los anticolinesterásicos, en particular rivastigmina y donepezilo, en demencia por cuerpos de Lewy (DCLw).

MEMANTINA

En un estudio abierto controlado con 23 pacientes distribuidos en un grupo con memantina 20 mg/d y 11 de control, en seguimiento durante 16 semanas, los pacientes tratados presentaron mejoría en las baterías cognitivas (MMSE >1.5puntos), principalmente debido a mejoría en capacidad de atención y de control; mejoraron la severidad de las fluctuaciones en el estado mental, la agresividad, la pérdida de espontaneidad y la desinhibición. La severidad de los síntomas psicóticos y de los síntomas motores no cambió. La tolerancia fue buena. Solo dos pacientes abandonaron el tratamiento por episodio de confusión durante el periodo de titulación (20).

Según los criterios de consenso de la asociación británica de Psicofarmacología (14) existe evidencia tipo I y grado de recomendación B de que memantina produce mejoría global en los pacientes con Demencia por cuerpos de Lewy, sin poderse haber constatado mejoría en los trastornos de conducta de estos pacientes.

Recomendaciones terapéuticas en la demencia por cuerpos de Lewy:

- Los fármacos inhibidores de la colinesterasa se deben utilizar a la misma dosis que en el tratamiento de la EA.

Se iniciarán en la fase leve o moderada de la enfermedad.

- Se reevaluará la tolerancia a los 3 meses, especialmente los síntomas extrapiramidales, para ajustar los tratamientos antiparkinsonianos.
 - Si la tolerancia es buena se elegirá aquél fármaco que consiga el mejor beneficio sintomático para el paciente.
 - En la fase avanzada se reconsiderará su utilidad.
- En la fase moderada se añadirá memantina.
 - Se valorará usar antes en pacientes que no toleran ningún anticolinesterásico
 - Se evaluará a los 3 meses su tolerancia.

4.4 Demencia asociada a enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología neurodegenerativa progresiva que cursa con un trastorno del sistema motor y con diversas características clínicas que incluyen manifestaciones neuropsiquiátricas. Las características clínicas fundamentales de la EP son temblor, bradicinesia, rigidez. Es bastante común la aparición de deterioro cognitivo en los pacientes con EP, aumentando su prevalencia conforme avanza la enfermedad. Aunque la enfermedad de Parkinson puede coexistir con otras causas comunes de demencia, como la enfermedad de Alzheimer o la demencia vascular.

Las características principales de la DP incluyen lo siguiente (21):

- Diagnóstico de enfermedad de Parkinson firmemente establecido.
- Síndrome de demencia con inicio insidioso y progresión lenta, que se desarrolla en el contexto de la enfermedad de Parkinson establecida, diagnosticada a través de la historia clínica, examen clínico y mental, definido como deterioro en más de un dominio cognitivo (atención, función ejecutiva, función visuoespacial, memoria) respecto al nivel premórbido. Este deterioro debe ser lo suficientemente grave como para deteriorar la

vida diaria (social, laboral o personal), independientemente de la discapacidad atribuible a síntomas motores o autonómicos.

- Las características conductuales como apatía, cambios en la personalidad o en el estado de ánimo, alucinaciones, delirios y somnolencia diurna excesiva, apoyan el diagnóstico aunque no son patognomónicos.

ANTICOLINESTERÁSICOS EN DEMENCIA PARKINSON:

Rivastigmina puede usarse con esta indicación según ficha técnica, por lo que no se precisa el documento para medicamentos fuera de indicación. La mayoría de los estudios en estas patologías se han realizado con rivastigmina (22), apreciándose mejoría de síntomas conductuales como la apatía y las alucinaciones (lo que condujo a una disminución en el consumo de neurolépticos atípicos), así como de los síntomas cognitivos centrales de esta patología como son las fluctuaciones en nivel de atención y memoria. También se apreció mejoría en el desempeño de sus actividades de la vida diaria. Respecto a los estudios realizados con donepezilo (23 y 24) se presentan dos estudios controlados con placebo de 14 y 22 pacientes. En ambos se aprecia mejoría en MMSE y en escalas de impresión de mejoría clínica global sin empeorar los síntomas parkinsonianos en UPDRS. En ambos el fármaco fue bien tolerado presentando los efectos secundarios habituales en los estudios descritos para EA.

En un estudio aleatorizado llevado a cabo con 550 pacientes con DP (25), se estudió la eficacia y seguridad de donepezilo (5 mg o 10 mg versus placebo), se observó, tras 24 semanas de tratamiento, que el tratamiento con donepezilo producía un beneficio cognitivo significativo, sobre todo a nivel de atención y de función ejecutiva, medidos con baterías específicas y con MMSE, pero no en ADAS-cog. No se apreció mejoría funcional en escala ADL ni mejoría en alteraciones conductuales. La impresión clínica global medida con CIBIC-plus sí mostró diferencias significativas. Los pacientes no presentaron empeoramiento de los síntomas motores. Los efectos adversos tales como náuseas y vómitos fueron leves o moderados.

En estudio comparativo entre pacientes con DCLw y DP concretamente en capacidad de atención simple y sostenida, en 22 pacientes con Demencia asociada a EPI y 23 con DCLw antes y después de ser tratados donepezilo durante 20 semanas para ver en qué medida se acercaban a los parámetros de

183 sujetos control con misma edad y nivel educativo. Las respuestas se movieron hacia la normalidad en 38 y 56% para atención simple y lo hicieron en 22 y 10% para la atención sostenida en DCLw y DP, respectivamente (26).

En la revisión sistemática de la Cochrane Library (27) se analizan todos los estudios hasta 2006 acerca de anticolinesterásicos en Demencia Parkinson y concluye que en el caso de Rivastigmina se aprecia un beneficio moderado para la cognición de los pacientes y que en el caso del resto de anticolinesterásicos, con un menor grado de evidencia, también se aprecia esa tendencia, pero que para establecer la indicación habría que estudiar el impacto económico y social real en cuanto a necesidad de cuidados presentan estos tratamientos con esta nueva indicación. Según los criterios de consenso de la asociación británica de Psicofarmacología (14) existe evidencia tipo I y grado de recomendación A para el uso de los anticolinesterásicos en Demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson (DP).

MEMANTINA

En un estudio con 51 pacientes con PD o DCLw, randomizados respecto a memantina versus placebo, para valorar el nivel de atención y la memoria episódica, se obtuvo mejoría en ambos parámetros (28). En un estudio con 74 pacientes con DP o DCLw en tratamiento con memantina *versus* placebo doble ciego aleatorizado hasta semana 24 y con seguimiento en abierto dando a todos el tratamiento activo hasta 36 meses, los pacientes que habían respondido en los cuestionarios de valoración clínica global con mejoría a las 24 semanas tuvieron un mayor índice de supervivencia a los 36 meses que los calificados como no respondedores. Los que habían estado 24 semanas con placebo y se unieron después al estudio abierto tuvieron una menor tasa de respondedores y una menor supervivencia, aunque mayor que los no respondedores en este seguimiento abierto. Este resultado se atribuyó al efecto modificador sobre la evolución de la enfermedad que presenta memantina a nivel experimental (29). En un estudio controlado y randomizado de 22 semanas de duración, realizado con 25 pacientes con diagnóstico de DP, fueron asignados a dos grupos de tratamiento: placebo *versus* memantina (20 mg/día). Las dosis de anticolinesterásicos, si los llevaban, y las de los tratamientos usados para tratar los síntomas motores no se modificaron. Las primeras 16 semanas tomaron el medicamento del ensayo y fueron reevaluados de nuevo pasadas 6 semanas tras

la terminación de la fase de tratamiento. Se observó que aquellos que habían sido tratados con memantina habían experimentado un mayor declive funcional con la privación que los tratados con placebo. Este estudio apoya la idea de que los pacientes tratados con memantina de manera continuada mantienen mejor sus actividades básicas de la vida diaria que los no tratados (30).

Recomendaciones terapéuticas en la demencia asociada a enfermedad de Parkinson:

- Los fármacos inhibidores de la colinesterasa se deben utilizar a la misma dosis que en el tratamiento de la EA.
 - Se iniciarán en la fase leve o moderada de la enfermedad.
 - Se reevaluará la tolerancia a los 3 meses, especialmente los síntomas extrapiramidales, para ajustar los tratamientos antiparkinsonianos.
 - Si la tolerancia es buena se elegirá aquel fármaco que consiga el mejor beneficio sintomático para el paciente.
 - En la fase avanzada se reconsiderará su utilidad.
- En la fase moderada se añadirá memantina.
 - Se valorará usar antes en pacientes que no toleran ningún anticolinesterásico.
 - Se evaluará a los 3 meses su tolerancia.
- En el caso de rivastigmina se usa el informe de visado habitual. En el resto de anticolinesterásicos o memantina se usará según el Anexo I.

4.5 Demencia frontotemporal y sus variantes

Las demencias frontotemporales (DFT) son un grupo de trastornos neurodegenerativos clínica y neuropatológicamente heterogéneos, caracterizados por cambios prominentes en el comportamiento social y la personalidad o afasia acompañada de degeneración de los lóbulos frontales y/o temporales. Algunos pacientes con DFT también desarrollan un síndrome motor concomitante como el parkinsonismo o la enfermedad de las neuronas motoras. La DFT es una de las causas más comunes de demencia, de inicio a una edad temprana (sexta década). El término FTD engloba una serie de presentaciones clínicas: DFT-, Variante conductual (DFTvc), Afasia primaria progresiva disgramatical o no fluente (APPNF) y demencia semántica o afasia primaria progresiva Fluente (APPF). La patología que subyace a la FTD clínicamente

definida es heterogénea. El término degeneración lobular frontotemporal (FTLD) se refiere a este grupo de diagnósticos neuropatológicos, categorizados además por inclusiones proteicas anormales debidas a tau, TDP-43 y otras proteínas. La clara distinción entre terminología clínica y neuropatológica es importante en estos trastornos, ya que las series clinicopatológicas han determinado que los síndromes clínicos a menudo no logran predecir la patología subyacente. (31).

Ninguna de estas patologías tiene tratamiento etiológico. Solo disponemos de tratamientos para los síntomas psicológico-conductuales, pero no de los cognitivos.

ANTICOLINESTERÁSICOS EN DEMENCIA FRONTO-TEMPORAL:

Los fármacos anticolinesterásicos junto a memantina se emplean con frecuencia en la DFT en la práctica clínica diaria según un estudio a base de entrevistas a Neurólogos (32), debido a su acción en la EA y por los datos procedentes de ensayos clínicos no controlados, abiertos y de pequeño tamaño. Sin embargo, los resultados desfavorables con donepezilo junto con los controvertidos de galantamina y rivastigmina (33-35), han conducido a la recomendación general de evitar los anticolinesterásicos en la DFT.

MEMANTINA

La identificación de 3 casos de DFTvc (36) que mejoraron los resultados en el test NPI tras tratamiento con memantina impulsó la realización de ensayos clínicos. Se han llevado a cabo 2 ensayos clínicos, abiertos no controlados con memantina. En el primero de ellos, realizado en 16 pacientes con DFTvc (37), memantina no mostró beneficio de síntomas conductuales a dosis de 20 mg/kg/día. En el segundo estudio, se administró el fármaco a la misma dosis a 21 pacientes con DFTvc, 13 pacientes con DS y 9 con APPNF (38). Los pacientes con DFTvc presentaron una mejoría inicial transitoria en el test NPI, aunque en el seguimiento posterior no se apreciaron otros beneficios. Los pacientes DS y APPNF no mostraron ninguna mejoría.

Recomendaciones terapéuticas en la demencia frontotemporal y variantes:

- Según los criterios de consenso de la Asociación Británica de Psicofarmacología (British Association for Psychopharmacology) (14), el uso de anticolinesterásicos

y/o de memantina en la demencia frontotemporal en todas sus variantes, no estaría recomendado con una evidencia tipo I y un grado de recomendación A.

- Serían necesarios nuevos ensayos clínicos para determinar la utilidad de los anticolinesterásicos o memantina en las distintas formas de degeneración lobar frontotemporal.

4.6 Otras demencias:

Existen múltiples enfermedades neurodegenerativas para las cuales no existe evidencia de que el uso de los medicamentos anti-Alzheimer sea de utilidad: parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, atrofia multisistémica, enfermedad de Huntington. Asimismo múltiples demencias secundarias también se encuentran en la actualidad sin tratamiento: demencia pugilística, demencia alcohólica, enfermedades priónicas, síndrome de Korsakoff, enfermedades infecciosas, desmielinizantes, carenciales, metabólicas, postquimioterapia, postradioterapia.

En todos estos casos se necesitan más estudios para establecer una recomendación.

5. Información y obtención del consentimiento informado

En todos los casos en los que se indique el tratamiento con medicamentos inhibidores de la acetilcolinesterasa así como de memantina, se comunicará e informará al paciente de la posibilidad de tratamiento y sus alternativas, se le presentará el documento de **Solicitud de uso de medicamentos fuera de indicación** y **Consentimiento Informado para tratamiento con medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas** (Anexo 1), obteniendo la firma de ambos de acuerdo con el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

6. Bibliografía

1. Ficha técnica de Rivastigmina. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/98066002/FT_98066002.pdf [Consultado: 18 de octubre de 2017].
2. Ficha técnica de Donezepilo. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/61870/FichaTecnica_61870.html. [Consultado: 18 de octubre de 2017].
3. Ficha técnica de Galantamina. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/74627/FichaTecnica_74627.html. [Consultado: 18 de octubre de 2017].
4. S. López-Pousa, P.E. Jiménez Caballero y H.J. Bueno Perdomo. Capítulo 26: tratamiento farmacológico de los síntomas cognitivos y los síntomas conductuales y psicológicos. En J Molinuevo y J Peña Casanova. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009.
5. Ficha técnica de Memantina. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/02218009/FT_02218009.pdf[Consultado: 18 de octubre de 2017].
6. F. Viñuela Fernández y J. Olazarán Rodríguez. Capítulo 1: Criterios para el diagnóstico del síndrome de demencia. En J Molinuevo y J Peña Casanova. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009.
7. J. Olazarán Rodríguez, F. Viñuela Fernández y M. Boada Rovira. Capítulo 2: Diagnóstico diferencial del síndrome de Demencia. En J Molinuevo y J Peña Casanova. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009.
8. Román GC et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-260.
9. Chen YD, Zhang J, Wang Y, Yuan JL, Hu WL. Efficacy of Cholinesterase Inhibitors in Vascular Dementia: An Updated Meta-Analysis. *Eur Neurol.*2016; 75(3-4):132-41. doi: 10.1159/000444253. Epub 2016 Feb 27. PubMed PMID: 26918649.
10. Birks J, Craig D. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25; (4):CD004746. doi: 10.1002/14651858.CD004746.pub2. Review. PubMed PMID: 23862185.
11. Kandiah N, Pai MC, Senanarong V, Looi I, Ampil E, Park KW, Karanam AK, Christopher S. Rivastigmine: the advantages of dual inhibition of

- acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and its role in subcortical vascular dementia and Parkinson's disease dementia. Clin Interv Aging. 2017 Apr 18; 12:697-707.*
12. *JV Bowler. Acetylcholinesterase inhibitors for vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease. Stroke. 2003; 34:584-586. PMID: 12574580.*
 13. *Wong CL, Bansback N, Lee PE, Anis AH. Cost-effectiveness: cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia. Can J Neurol Sci. 2009 Nov; 36(6):735-9. PubMed PMID: 19960752.*
 14. *O'Brien JT, Holmes C, Jones M, Jones R, Livingston G, McKeith I, Mittler P, Passmore P, Ritchie C, Robinson L, Sampson EL, Taylor JP, Thomas A, Burns A. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2017 Feb; 31(2):147-168. doi: 10.1177/0269881116680924. Epub 2017 Jan 20. PubMed PMID: 28103749.*
 15. *McKeith IG et al, Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. NEUROLOGY 2005; 65: 1863-1872.*
 16. *J.L. González Gutiérrez, M.S. Manzano Palomo y R. García-Ramos García. Capítulo 8: Enfermedad de Parkinson: demencia y trastornos cognitivos conductuales asociados. En J Molinuevo y J Peña Casanova. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009.*
 17. *McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo controlled international study. Lancet 2000; 356: 2031-6.*
 18. *Mori E, Ikeda M, Kosaka K, Donepezil-DLB Study Investigators. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. Ann Neurol 2012; 72:41.*
 19. *Ikeda M, Mori E, Kosaka K, et al. Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: results from a 52-week, open-label, multicenter extension study. Dement Geriatr Cogn Disord 2013; 36:229.*
 20. *O. S. Levin, L. A. Batukaeva, I. G. Smolentseva, and N. A. Amosova. Efficacy and Safety of Memantine in Lewy Body. Dementia Neuroscience and Behavioral Physiology, Vol. 39, No. 6, 2009*
 21. *Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22: 1689-1707.)*
 22. *Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med 2004; 351: 2509-18.*
 23. *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.*

24. Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, Gillespie M, Crawley A et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 934-9.
25. Dubois B, Tolosa E, Katzenschlager R, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord* 2012; 27:1230.
26. Elise Rowan, Ian G. McKeith, Brian K. Saxby, John T. O'Brien, David Burn, Urs Mosimann. Jane Newby, Sarah Daniel, Jonathan Sanders, Keith Wesnes. Effects of Donepezil on Central Processing Speed and Attentional Measures in Parkinson's Disease with Dementia and Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23:161-167.
27. Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 1. Art. No.: CD004747. DOI: 10.1002/14651858.CD004747.pub2.
28. Keith A. Wesnes, Dag Aarsland, Clive Ballard, Elisabet Londos. Memantine improves attention and episodic memory in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Geriatric Psychiatry*. 2015. Volume 30, Issue 1 January. Pages 46-54.
29. Stubendorff K, Larsson V, Ballard C, Minthon L, Aarsland D, Londos E. Treatment effect of memantine on survival in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: a prospective study. *BMJ open*. 2014 Jul 3. Vol: 4. Num: 7. Pág: e005158. PMID: 24993765
30. Leroi I, Overshott R, Byrne EJ, et al. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24:1217. PMID: 19370737
31. A. Lladó Plarrumani y R. Sánchez-Valle Díaz. Capítulo 9: Degeneración lobular frontotemporal. En J Molinuevo y J Peña Casanova. *Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones* 2009.
32. S. López-Pousa, L. Calvó-Perxas, S. Lejarreta, M. Cullell, R. Meléndez, E. Hernández, et al. Use of antidementia drugs in frontotemporal lobar degeneration. *Am J Alzheimers Dis Othe Demen*, 27 (2012), pp. 260-266
33. R. Moretti, P. Torre, R.M. Antonello, T. Cattaruzza, G. Cazzato, A. Bava. Rivastigmine in frontotemporal dementia: An open-label study. *Drugs Aging*, 21 (2004), pp. 931-937
34. A. Kertesz, D. Morlog, M. Light, M. Blair, W. Davidson, S. Jesso, et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 25 (2008), pp. 178-185
35. M.F. Mendez, J.S. Shapira, A. McMurtray, E. Licht Preliminary findings: Behavioral worsening on donepezilo in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 15 (2007), pp. 84-87
36. M.M. Swanberg Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: A case series. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 21 (2007), pp. 164-166

37. *J. Diehl-Schmid, H. Förstl, R. Perneczky, C. Pohl, A. Kurz. A 6-month, A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. Int J Geriatr Psychiatry, 23 (2008), pp. 754-759*
38. *A.L. Boxer, A.M. Lipton, K. Womack, J. Merrilees, J. Neuhaus, D. Pavlic, et al. An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. Alzheimer Dis Assoc Disord, 23 (2009), pp. 211-217*

Anexo I

*SOLICITUD ACCESO A MEDICAMENTOS PARA TRATAMIENTO DEMENCIAS EN CONDICIONES DE USO DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS

ETIQUETA

El paciente D./Dña..... de.....años de edad, con Nº Afiliación a la Seguridad Social.....y/o, en su caso, su representante D./Dña..... ha sido informado de que se le ha prescrito el medicamento: **DONEPEZILO** **GALANTAMINA** **MEMANTINA** **RIVASTIGMINA** , a las dosis y con la frecuencia abajo indicados para el tratamiento de la patología (**marcar**): **DEMENCIA VASCULAR** **DEMENCIA ASOCIADA A E. PARKINSON** **DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY** , no figurando la misma entre las indicaciones autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para el medicamento (RD 1015/2009 de 19 de junio; Reglamento CRFT, BORM 21/4/14).

El uso de este tratamiento está justificado por no existir alternativa terapéutica para el paciente y se ajusta al protocolo asistencial aprobado en la sesión de 15 de diciembre de 2017 de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica.

Se ha obtenido el consentimiento informado del paciente o, en su caso, de su representante después de haberle informado de las consecuencias relevantes del tratamiento, de los riesgos probables relacionados con su uso, de los relacionados con las circunstancias personales y profesionales del paciente, de las contraindicaciones del medicamento y de que puede revocar libremente por escrito dicho consentimiento en cualquier momento.

DATOS DE LA PRESCRIPCIÓN:

PRINCIPIO ACTIVO	DESCRIPCIÓN MEDICAMENTO	POSOLOGÍA	DURACIÓN ESTIMADA
DONEPEZILO ²			
GALANTAMINA ²			
MEMANTINA ¹			
RIVASTIGMINA ²			

(1) Memantina solo en formas moderadas y graves.

(2) Inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, galantamina y rivastigmina) solo en formas leves y moderadas.

DATOS DEL FACULTATIVO:

Nombre y apellidos:

Nº colegiado y CIAS:

SELLO y FIRMA

FECHA:

FIRMA DEL PACIENTE O DE SU REPRESENTANTE

FIRMA

Fdo: _____

DNI:

* El protocolo para uso de medicamentos para tratamiento de la Demencia en condiciones de uso diferentes a las autorizadas puede ser consultado en www.murciasalud.es.