



# TRATAMIENTO FARMACOLOGICO: CUÁNDO EMPEZAR Y CUÁNDO ACABAR

Pedro Abizanda Soler  
Hospital Perpetuo Socorro Albacete



III CONGRESO  
NACIONAL DE  
ALZHEIMER  
.....  
VIGO 2008  
2, 3 y 4 DE OCTUBRE

# LA REALIDAD

## FÁRMACOS: ¿Cuándo empezar?

---

- Donepezilo
  - Enfermedad de Alzheimer leve
- Rivastigmina
  - Enfermedad de Alzheimer leve
- Galantamina
  - Enfermedad de Alzheimer leve
- Memantina
  - Enfermedad de Alzheimer MMSE < 20



¿Son útiles los fármacos?

---

¿Son coste – eficaces?

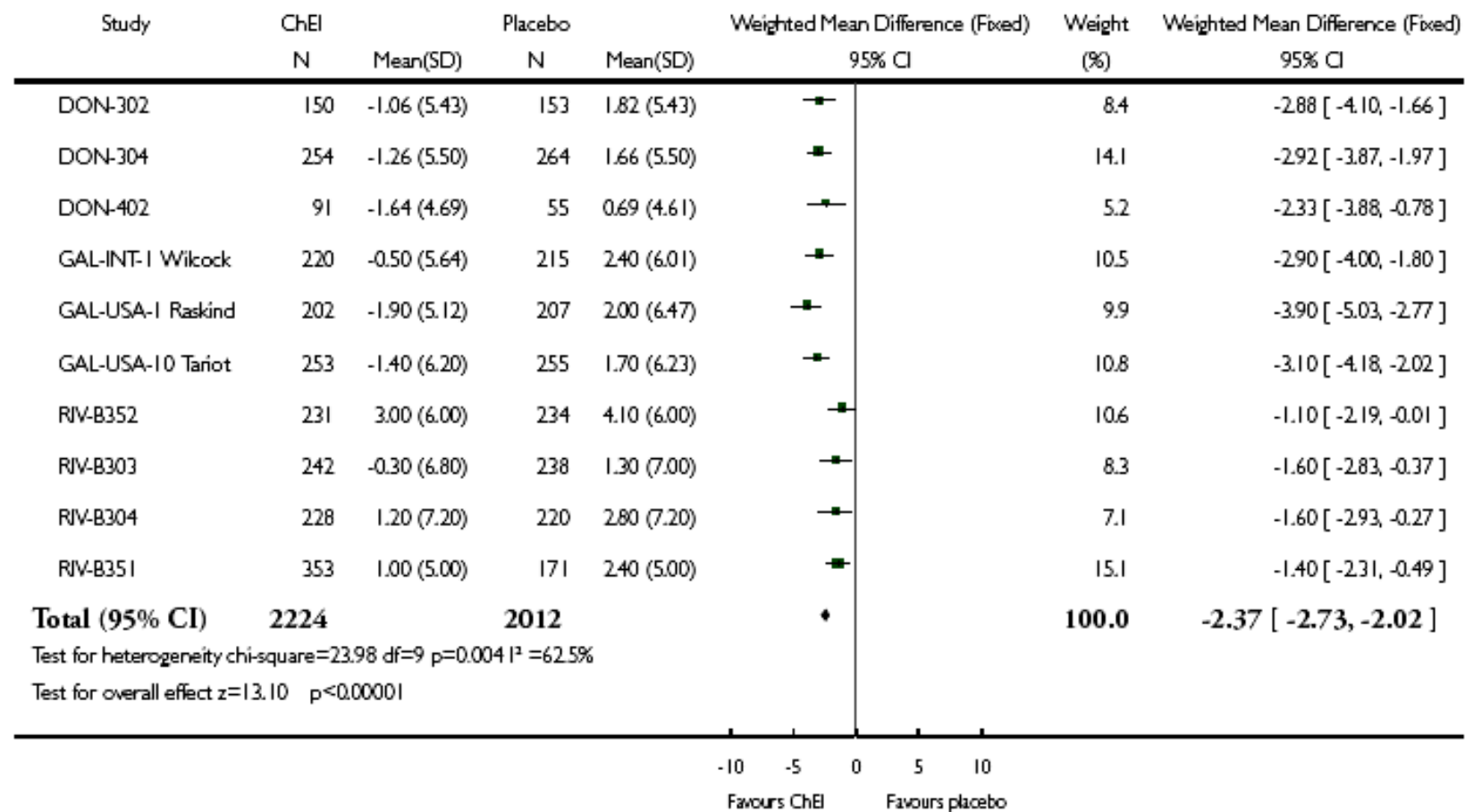


# ¿QUÉ EXPECTATIVAS DEBEMOS TENER CON LOS FÁRMACOS?

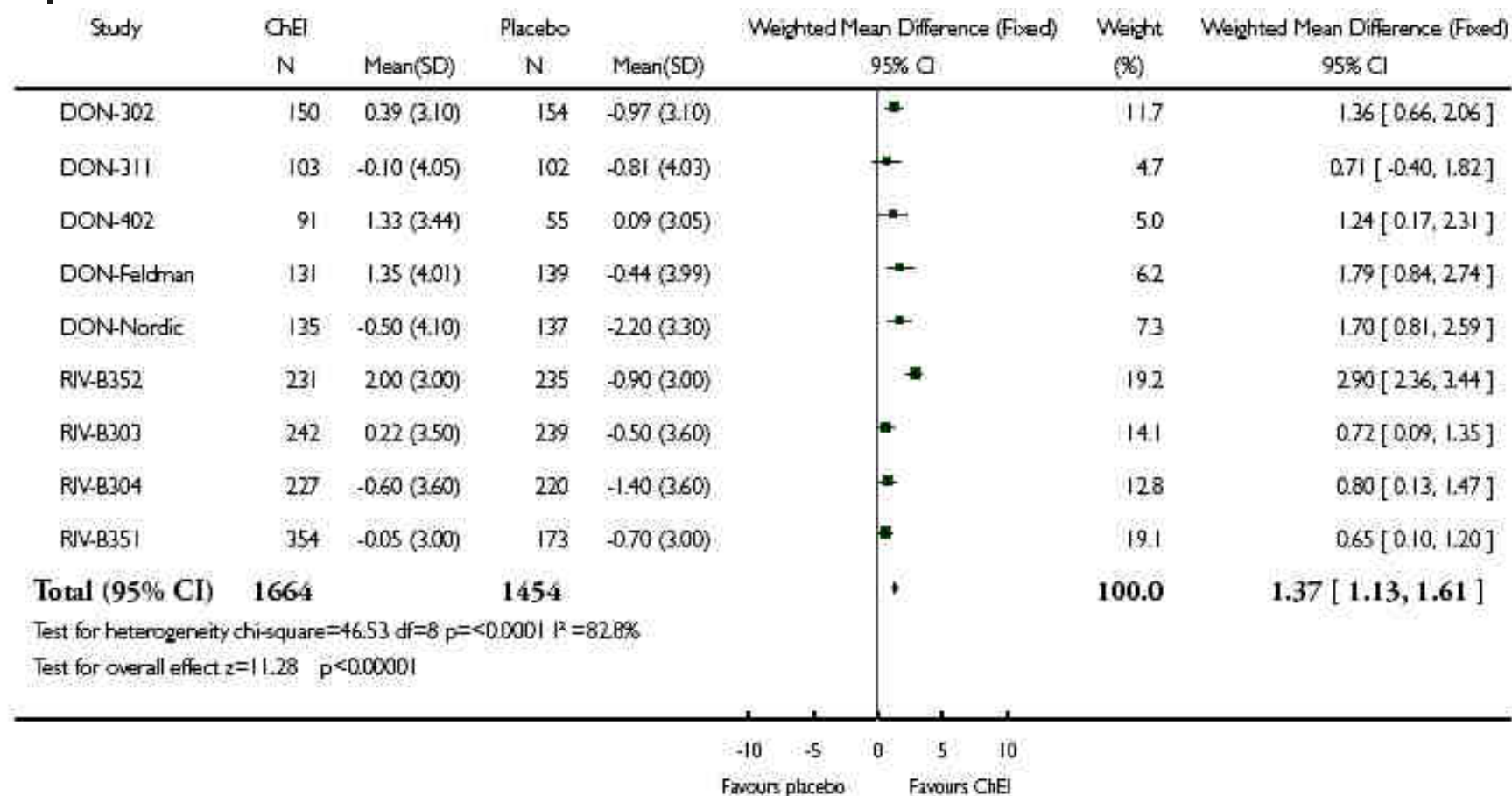
---

- **BENEFICIOS PRIMARIOS**
  - Mantenimiento del nivel de funcionamiento diario o enlentecimiento de la pérdida funcional
  - Mantenimiento del nivel cognitivo o enlentecimiento del declinar natural en la EA
  - Reducción de la aparición de SCP asociados a la EA
- **BENEFICIOS SECUNDARIOS**
  - Reducción de la sobrecarga y distrés del cuidador
  - Reducción del coste total sanitario de la enfermedad
  - Retraso en la institucionalización
- **EXPECTATIVAS DEL MÉDICO Y DEL CUIDADOR**
  - La “ausencia de cambio” implica mejoría

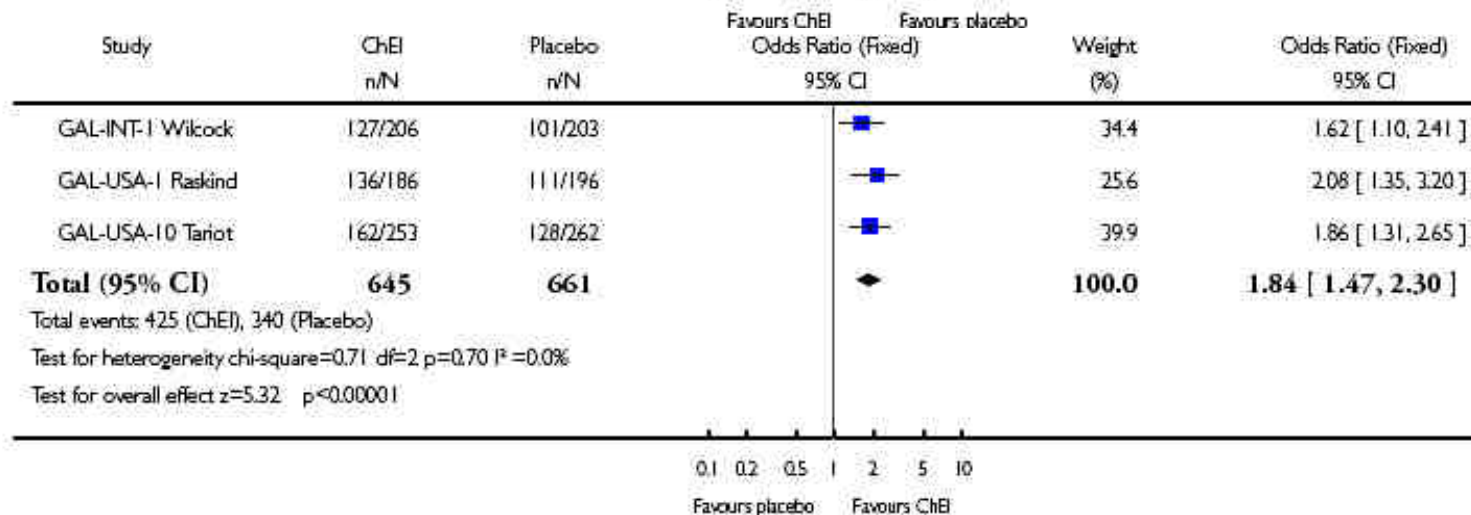
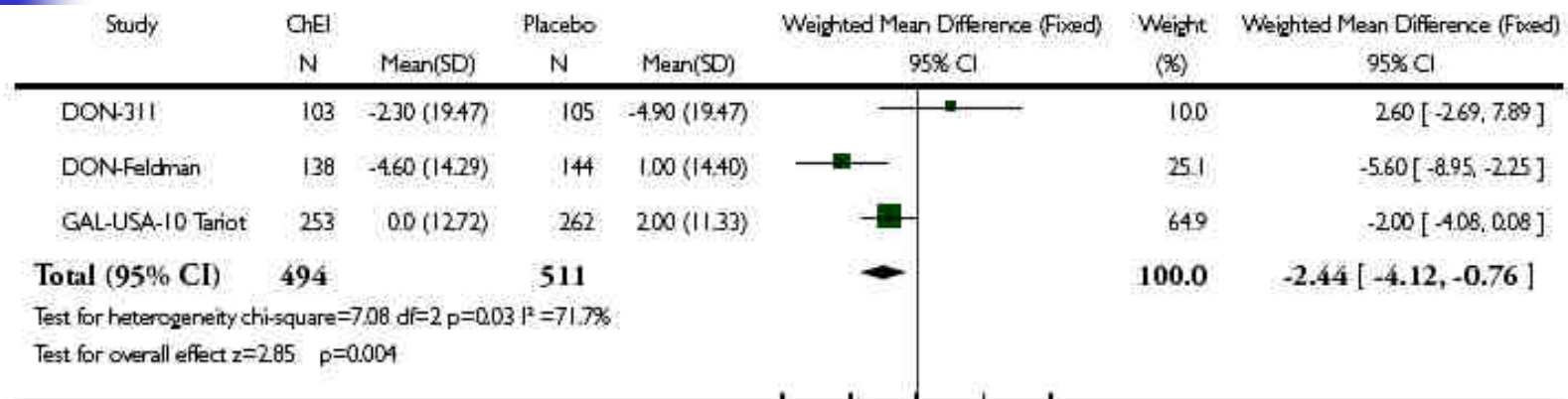
# Comparación IACE-placebo en la puntuación ADAS-Cog a los 6 meses



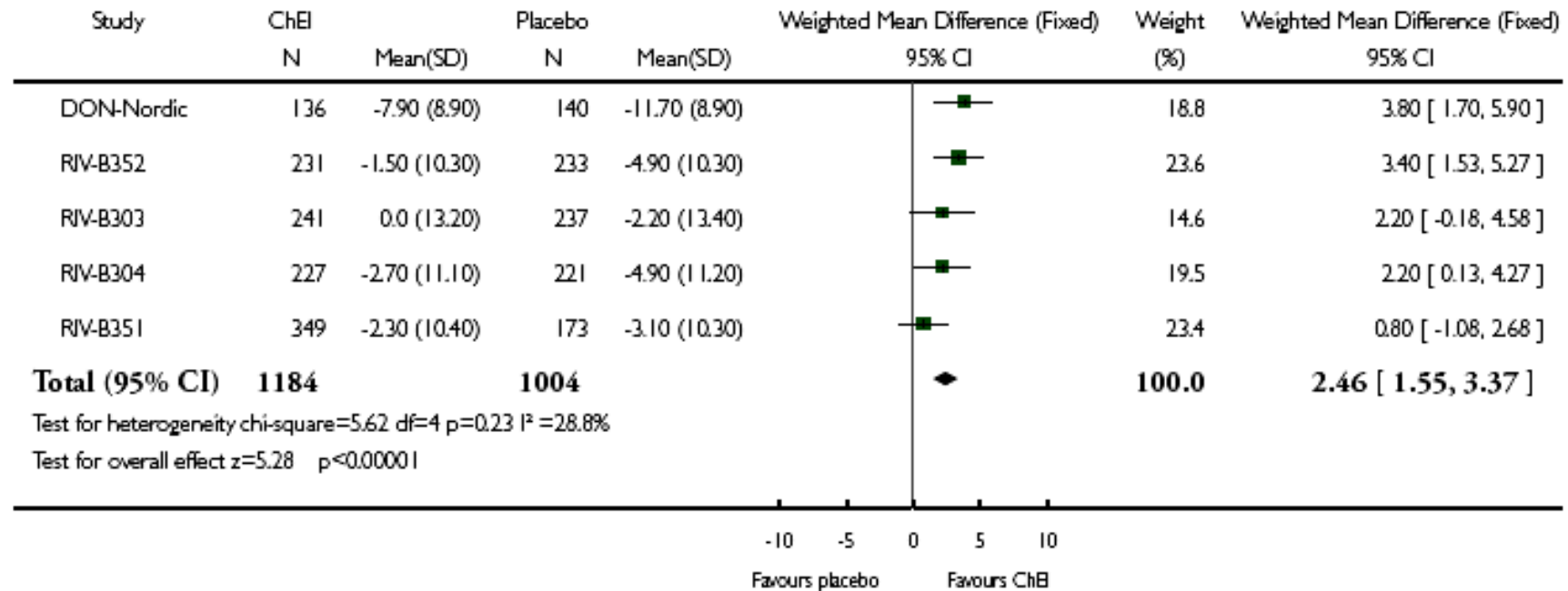
# Comparación IACE-placebo en la puntuación MMSE a los 6 meses



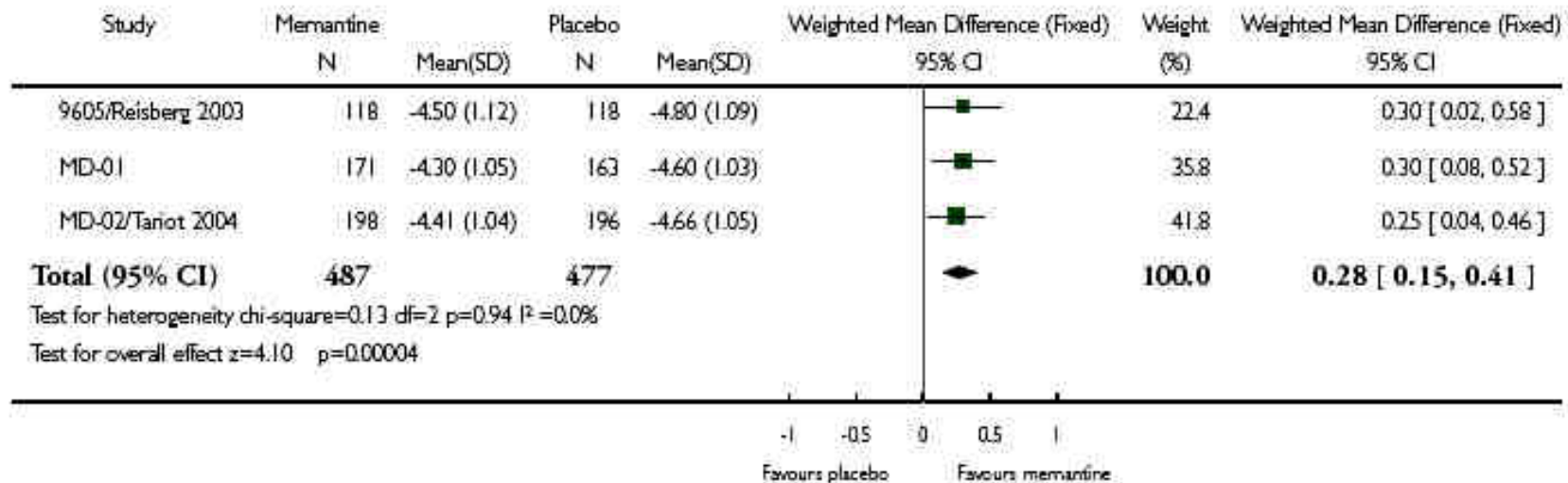
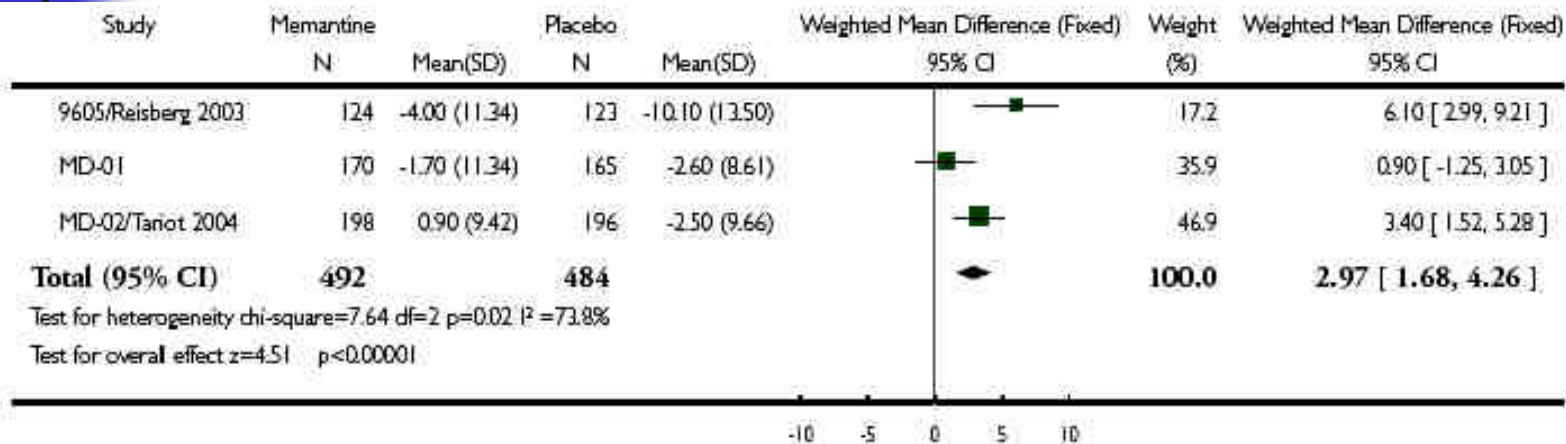
# Comparación IACE-placebo en la puntuación NPI y CIBIC-plus a 6 meses



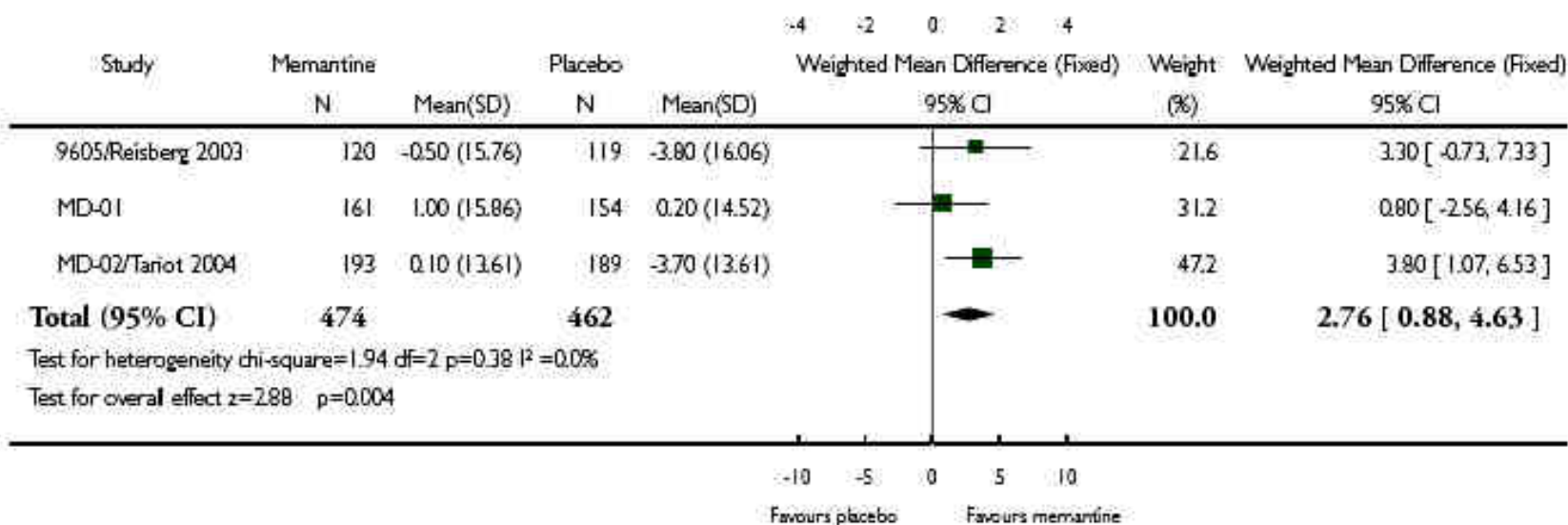
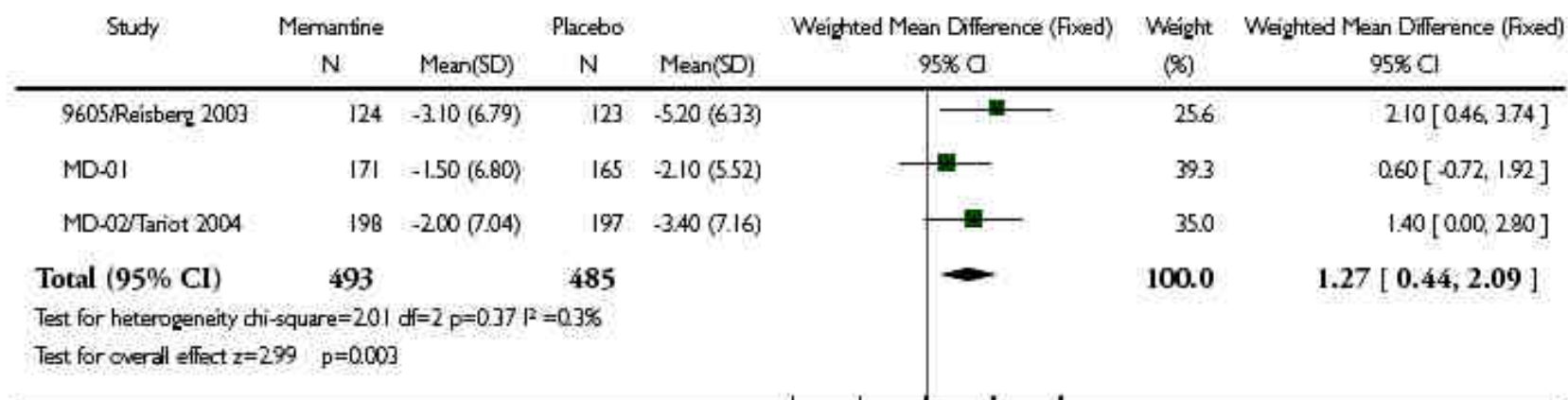
# Comparación IACE-placebo en la realización de AVDs a los 6 meses



# Comparación Memantina-placebo SIB y CIBIC-Plus

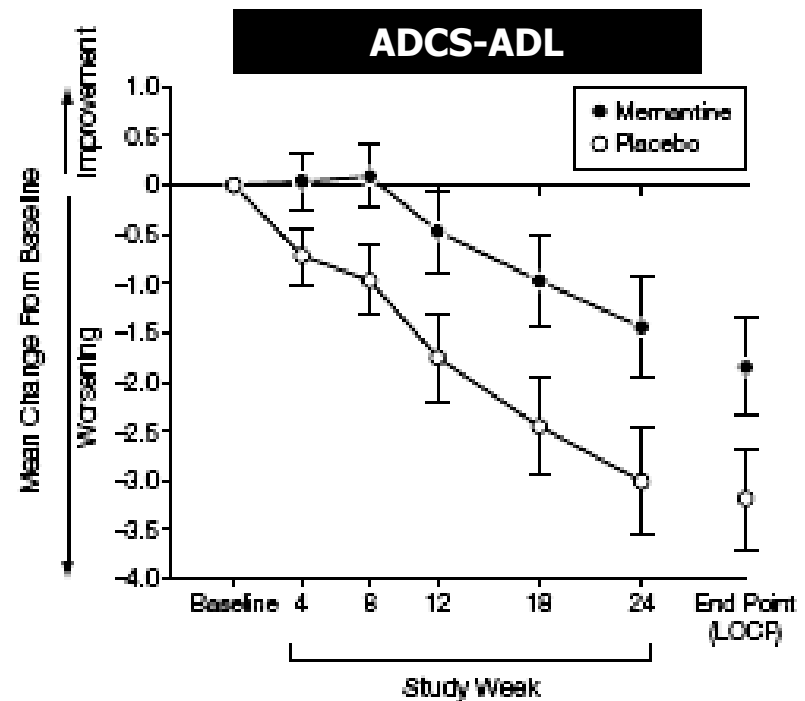
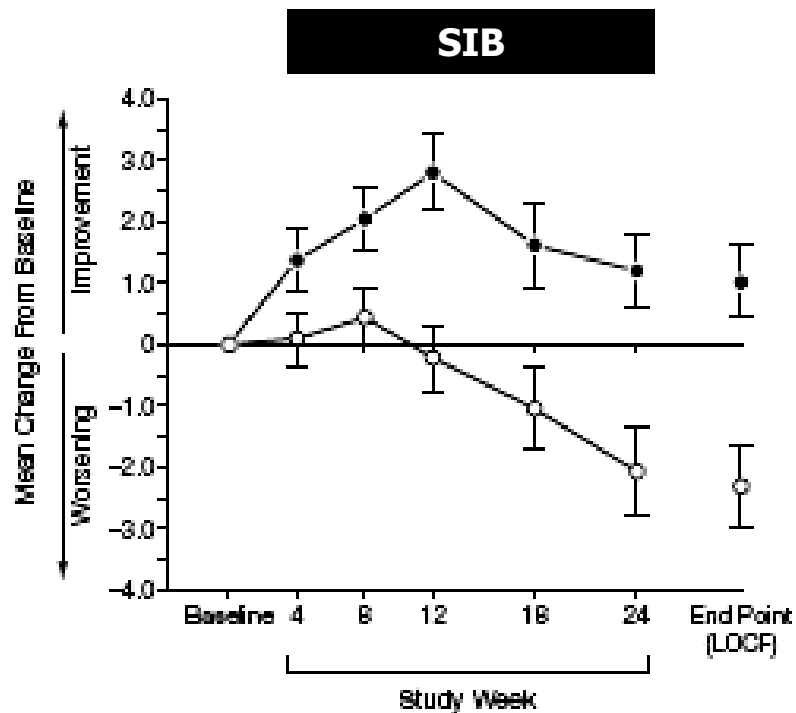


# Comparación Memantina-placebo ADCS-ADL y NPI




# Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil

A Randomized Controlled Trial



La terapia combinada con IACE y Memantina tiene un beneficio leve-moderado sobre el declinar cognitivo y funcional de pacientes con EA, que aumenta con el tiempo de tratamiento y se mantiene durante años.



# Impact of Donepezil Use in Routine Clinical Practice on Health Care Costs in Patients with Alzheimer's Disease and Related Dementias Enrolled in a Large Medicare Managed Care Plan: A Case-Control Study

Table IV. Health care costs and utilization adjusted for patient characteristics (N = 687).\*

Parameter	Donepezil (n = 229)	Control (n = 458)	Savings (95% CI)	P
Costs, US \$				
Total	6188	8688	2500 (330 to 4671)	0.024
Medical services	5105	8430 <sup>†</sup>	3325 (1163 to 5486)	<0.003
Hospital	2878	5472	2594 (846 to 4341)	<0.004
Physician's office	1217	941	-276 (-471 to -80)	<0.006
Outpatient hospital	285	145	-140 (-243 to -36)	<0.009
Postacute SNF	184	1196	1012 (444 to 1579)	<0.001
Home health care	160	292	132 (-24 to 288)	<0.098
Ambulatory surgery	96	55	-41 (-101 to 18)	<0.173
Emergency room	87	112	25 (-59 to 109)	<0.562
Other <sup>‡</sup>	198	216	18 (-68 to 106)	<0.672
Prescription drugs	1083	258	-825 (-936 to -713)	<0.001



# ¿Cuándo empezar?

---

CUANTO ANTES

# ¿Efecto de los IACE en la progresión de la enfermedad?

- Evaluar el cambio en cognición a las 26 semanas de pacientes tratados con Rivastigmina 6-12 mgrs/día o placebo en 3 ensayos clínicos que suspendieron prematuramente el tratamiento con placebo o Rivastigmina.
- MMSE (Novartis US Pivotal Trial)

placebo	-8,2	(68 días sin tt <sup>o</sup> )
rivastigmina	-3.0	(102 días sin tt <sup>o</sup> )

- MMSE (3 ensayos)

placebo	-5,69	(66 días sin tt <sup>o</sup> )
rivastigmina	-2,5	(95 días sin tt <sup>o</sup> ).

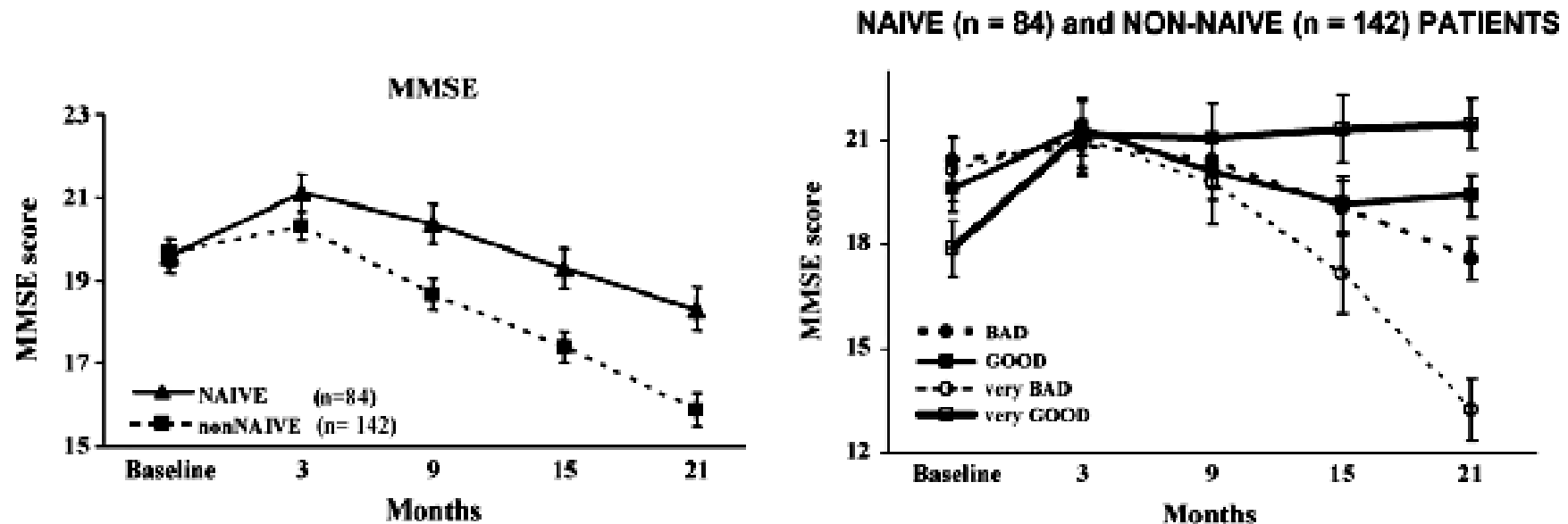
# COMPARACIÓN DEL CAMBIO MEDIO ACUMULADO EN ADAS-Cog DESDE BASAL

	1 año	2 años	3 años
301: Placebo (fármaco iniciado en semana 15)	3,89	11,28	13,28
Donepezilo 5 mg/d	2,11	9,14	10,49
Donepezilo 10 mg/d	0,70	7,94	11,65
302: Placebo (fármaco iniciado en semana 30)	6,56	12,90	17,97
Donepezilo 5 mg/d	2,55	7,42	10,17
Donepezilo 10 mg/d	2,72	9,69	12,18



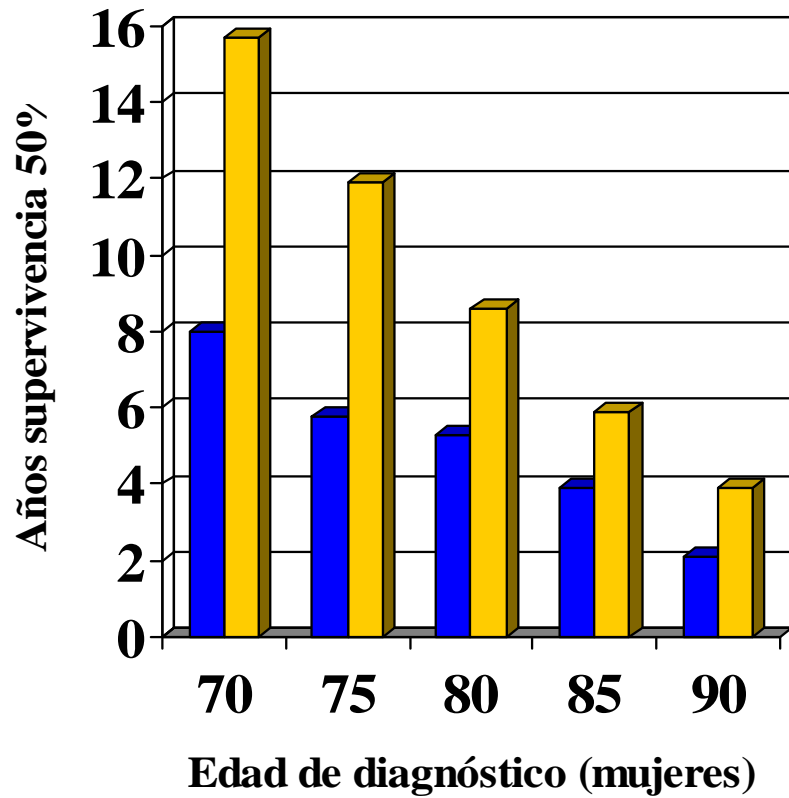
## Efficacy of acetyl-cholinesterase-inhibitor (ACHEI) treatment in Alzheimer's disease: A 21-month follow-up "real world" study

Marco Calabria, Cristina Geroldi, Giulia Lussignoli, Federica Sabbatini, Orazio Zanetti \*

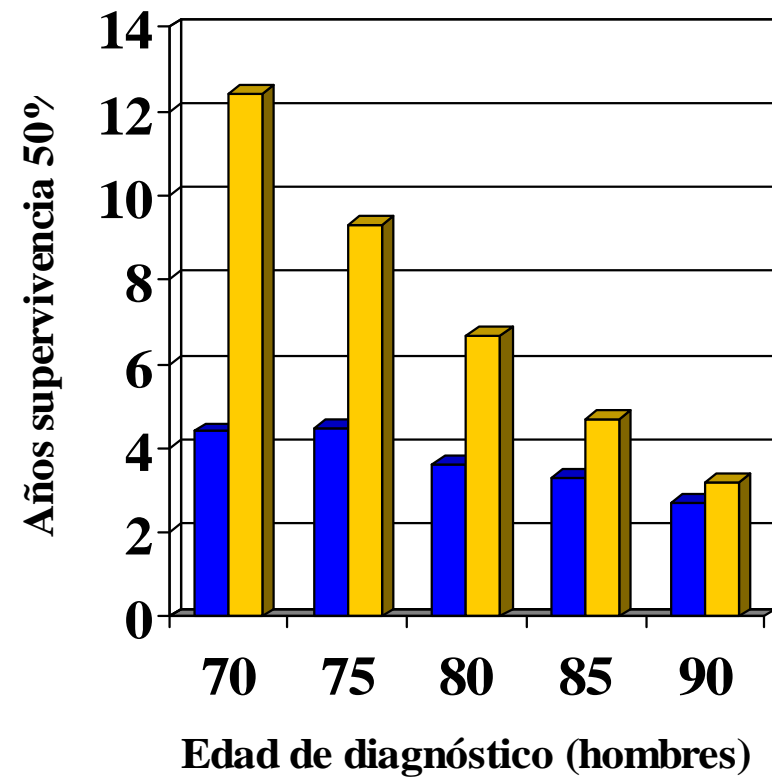


# Survival after Initial Diagnosis of Alzheimer Disease

Eric B. Larson, MD, MPH; Marie-Florence Shadlen, MD; Li Wang, MS; Wayne C. McCormick, MD, MPH; James D. Bowen, MD; Linda Teri, PhD; and Walter A. Kukull, PhD



■ EA ■ Controles



■ EA ■ Controles

# ¿Cuándo es cuanto antes?





# ¿Quién tiene EA leve? Demencia

---

- Evidencia demostrable de alteración de la memoria de fijación, reciente y remota.
- Al menos uno de los siguientes:
  - Alteración del pensamiento abstracto.
  - Alteración de la capacidad de juicio.
  - Otras alteraciones de funciones corticales superiores:
    - Afasia
    - Apraxia
    - Agnosia
    - Alteración de la actividad constructiva
- Los déficit cognitivos de los criterios a) y b) provocan deterioro significativo de la actividad laboral y social y representa una merma importante en el nivel previo de actividad.
- Los déficit no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.
- Evidencia por historia/exploración/datos complementarios de uno o más factores orgánicos, y en ausencia de estos se supone un factor orgánico si el disturbio no puede ser achacado a una enfermedad mental no orgánica.



# ¿Quién tiene EA leve? EA

---

## ■ Criterios NINCDS/ADRDA

- Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el MMSE, la escala de Blessed, u otras similares, y confirmada con tests neuropsicológicos
- Déficit en 2 o más áreas cognitivas
- Empeoramiento progresivo de memoria y otras funciones cognitivas
- No alteración del nivel de conciencia
- Comienzo entre los 40-90 años, con mayor frecuencia después de los 65
- Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas



# ¿Quién tiene EA leve? GDS 4

---

- Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa en las áreas siguientes:
  - Conocimiento disminuido de los acontecimientos actuales y recientes.
  - El paciente puede presentar cierto déficit en el recuerdo de su propia historia personal.
  - Defecto de concentración puesto de manifiesto en la sustracción seriada de sietes.
  - **Capacidad disminuida para viajes, finanzas, etc.**
  - Frecuentemente no hay defectos en las áreas siguientes:
    - Orientación en tiempo y persona.
    - Reconocimiento de personas y caras familiares.
    - Capacidad de desplazarse a lugares familiares.
  - **Incapacidad para realizar tareas complejas.**
  - La negación es el mecanismo de defensa dominante.
  - Disminución del afecto y abandono en las situaciones más exigentes.



# Dementia and Geriatric Cognitive Disorders

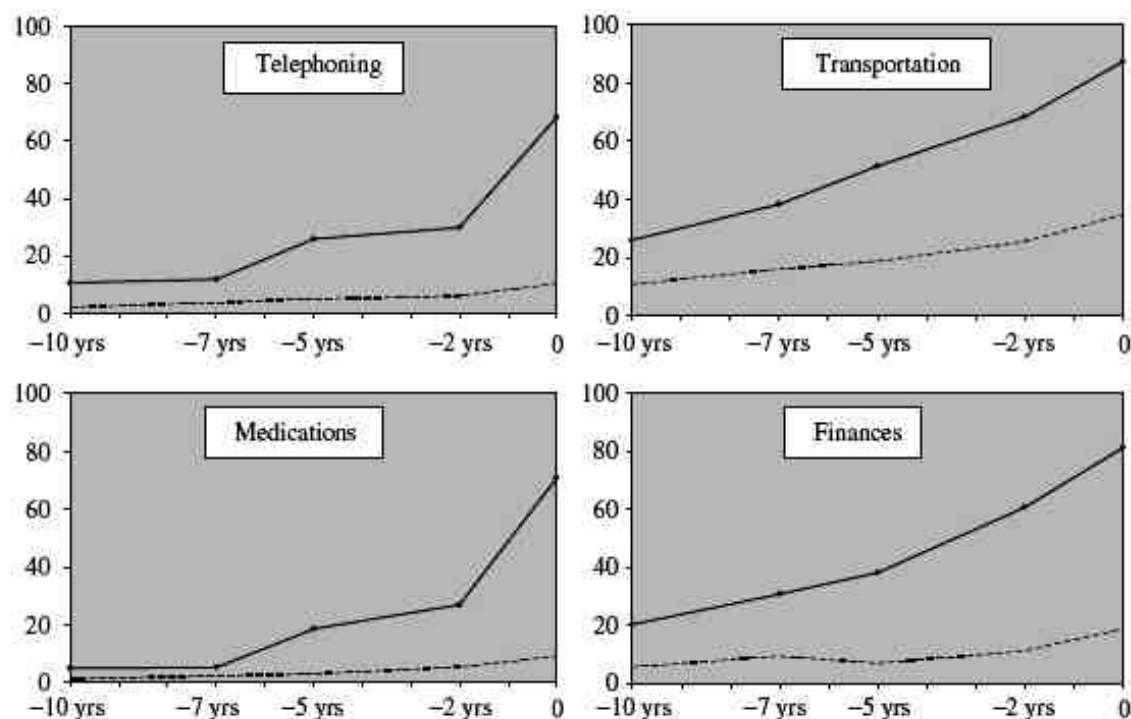
---

Park KW, Pavlik VN, Rountree SD, Darby EJ, Doody RS:  
**Is Functional Decline Necessary for a Diagnosis of  
Alzheimer's Disease?**

*Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:375-379.

# Natural History of Decline in Instrumental Activities of Daily Living Performance over the 10 Years Preceding the Clinical Diagnosis of Dementia: A Prospective Population-Based Study

Karine Pérès, PhD,\*† Catherine Helmer, MD, PhD,\*† Hélène Amieva, PhD,\*†  
 Jean-Marc Orgogozo, MD,\*† Isabelle Rouch, MD, PhD,† Jean-François Dartigues, MD, PhD,\*†  
 and Pascale Barberger-Gateau, MD, PhD\*†

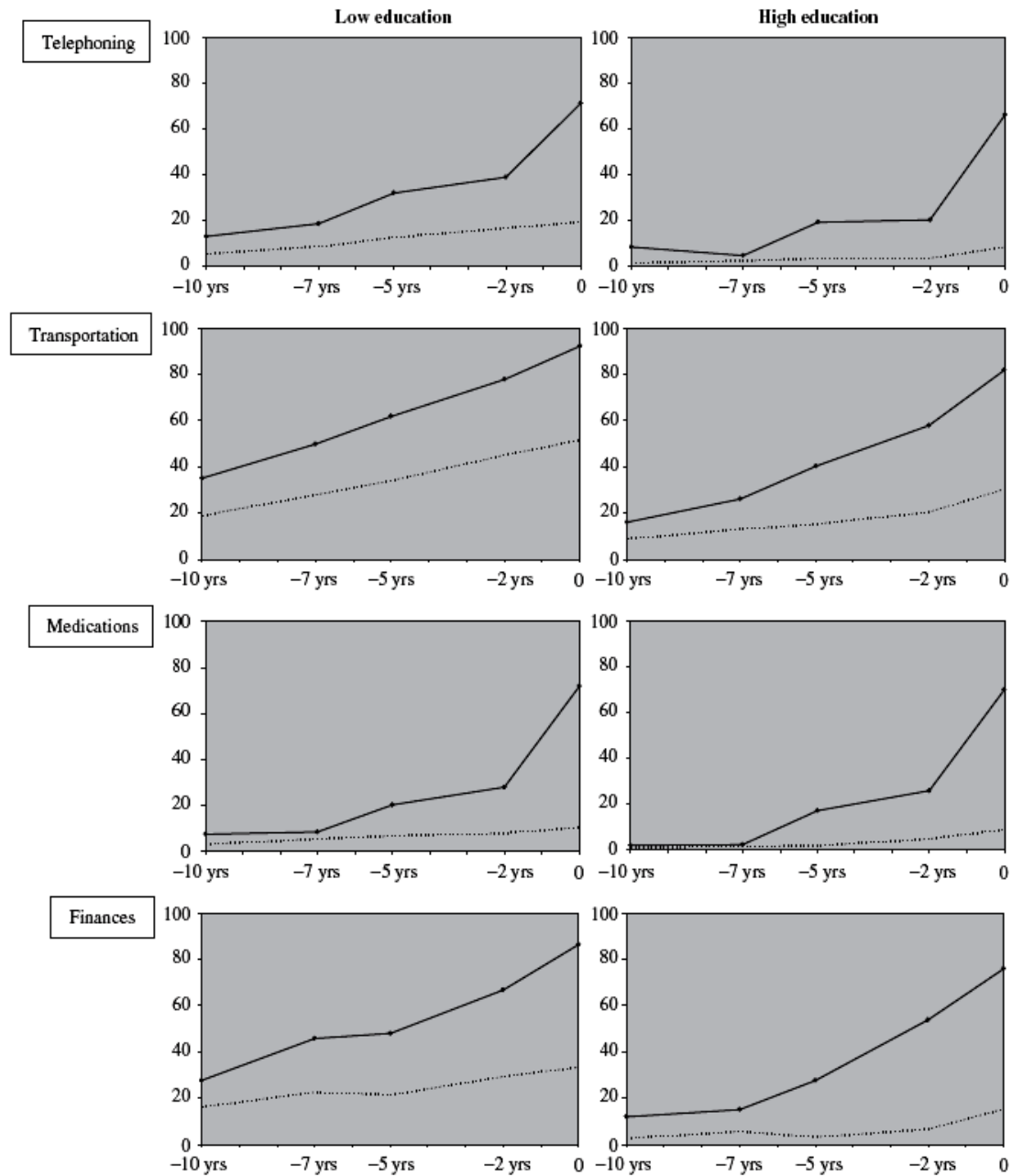


Estudio PAQUID  
 104 EA incidentes  
 882 controles  
 10 años seguimiento

Restricción en 2 AIVDs  
 OR 2.59 (1.24-5.38)

Restricción finanzas  
 OR 2.15 (1.13-4.08)

**Figure 2.** Cross-sectional prevalence of restriction in the four specific instrumental activities of daily living over the 10 years preceding dementia, at each time of follow-up available—the PAQUID Cohort. — Incident dementia cases at the T10 visit (0). - - - Subjects free of dementia at the T10 visit (0). On the abscissa: time before the clinical diagnosis of dementia (0), i.e., 2, 5, 7, and 10 years.



**Figure 3.** Cross-sectional prevalence of restriction in the four specific IADLs over the 10 years preceding dementia, at each time of follow-up available by level of education—the PAQUID Cohort. — Incident dementia cases at the T10 visit (0). - - - Subjects free of dementia at the T10 visit (0). On the abscissa: time before the clinical diagnosis of dementia (0), i.e., 2, 5, 7, and 10 years.



**American Journal of  
Geriatric Psychiatry**

Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry

---

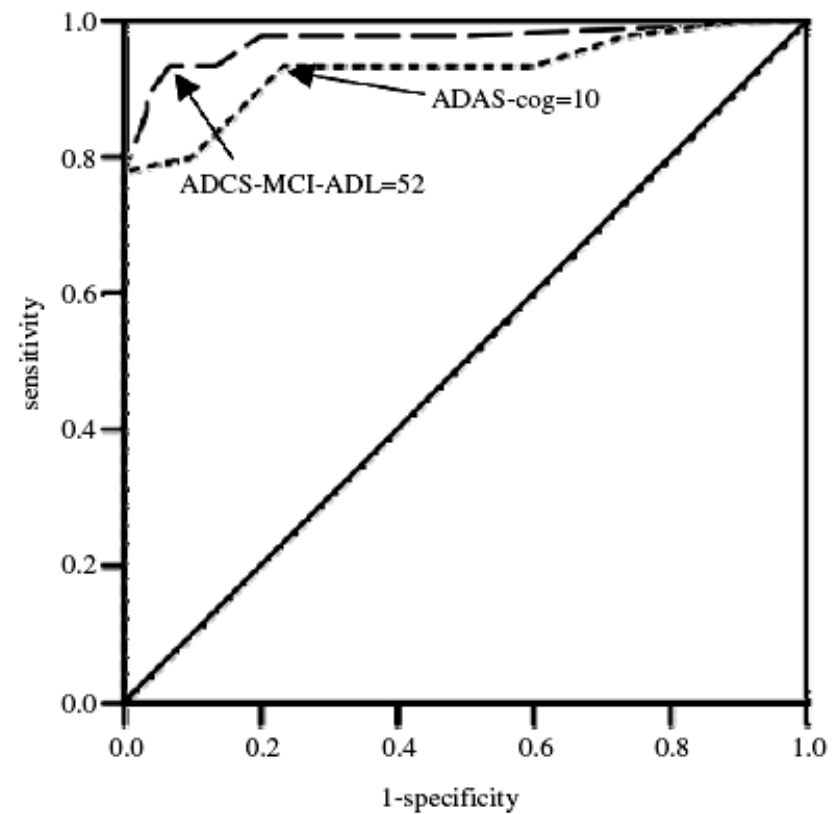
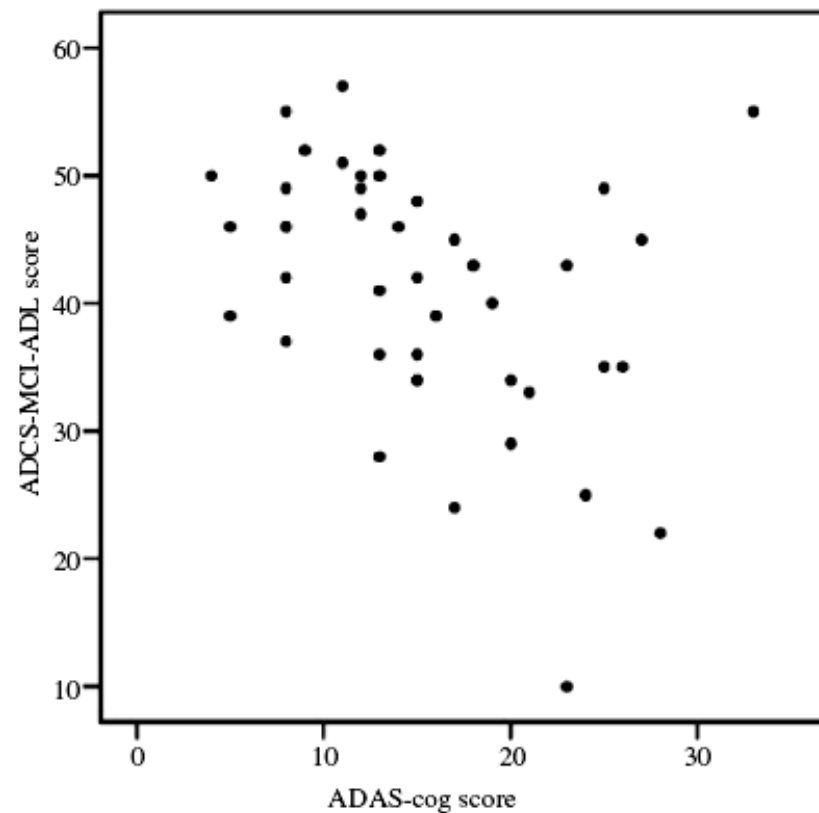
**Mild Cognitive Impairment and Everyday  
Function: Evidence of Reduced Speed in  
Performing Instrumental Activities of Daily  
Living**

Virginia G. Wadley, Ph.D., Ozioma Okonkwo, M.A., Michael Crowe, Ph.D., and Lesley A.  
Ross-Meadows, Ph.D.

Am J Geriatr Psychiatry 16:416-424, May 2008

# Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues

ROBERT PERNECZKY<sup>1</sup>, CORINA POHL<sup>1</sup>, CHRISTIAN SORG<sup>1</sup>, JULIA HARTMANN<sup>1</sup>, KATJA KOMOSSA<sup>1</sup>, PANAGIOTIS ALEXOPOULOS<sup>1,3</sup>, STEFAN WAGENPFEIL<sup>2</sup>, ALEXANDER KURZ<sup>1</sup>





# Función: Niveles complejidad

---

## ■ ABVD

- Baño
- Aseo
- Vestido
- Continencias
- Transferencias
- Movilidad
- Alimentación
- Cuidar la casa

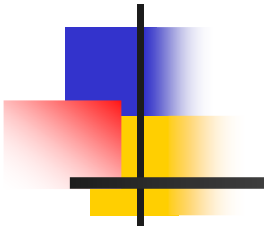
## ■ AIVD

- Necesidades personales
- Cuidar la propia salud
- Relacionarse con otros
- Preparar comidas
- Finanzas caseras
- Hacer recados
- Cuidar la casa

## ■ AAVD

- Acudir lugares públicos
- Visitar amigos
- Cuidar a otros
- Realizar programas ejercicios
- Invitar gente a casa
- Organizar actividades sociales
- Viajar a otra ciudad
- Trabajo - Negocios
- Ocio activo

¿Hay problemas de  
tratamiento precoz?



# Facing Dementia Survey

## Dificultad para reconocer EA precoz

Año 2004

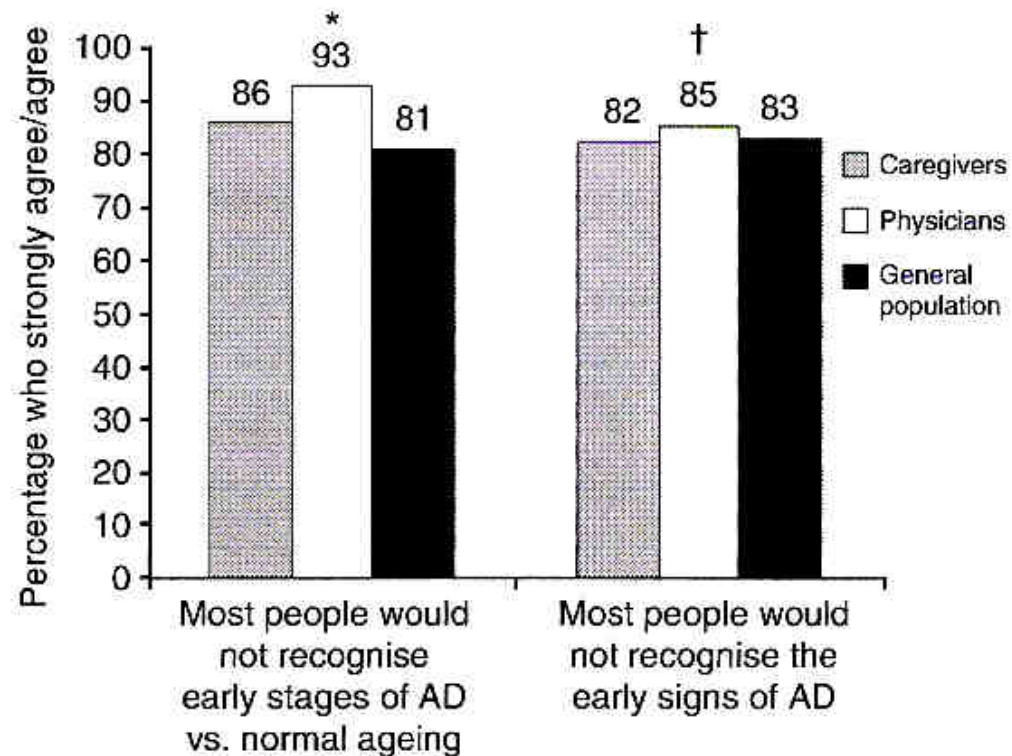
2500 personas

6 Países

- España
- Francia
- Reino Unido
- Italia
- Alemania
- Polonia

Entrevistados

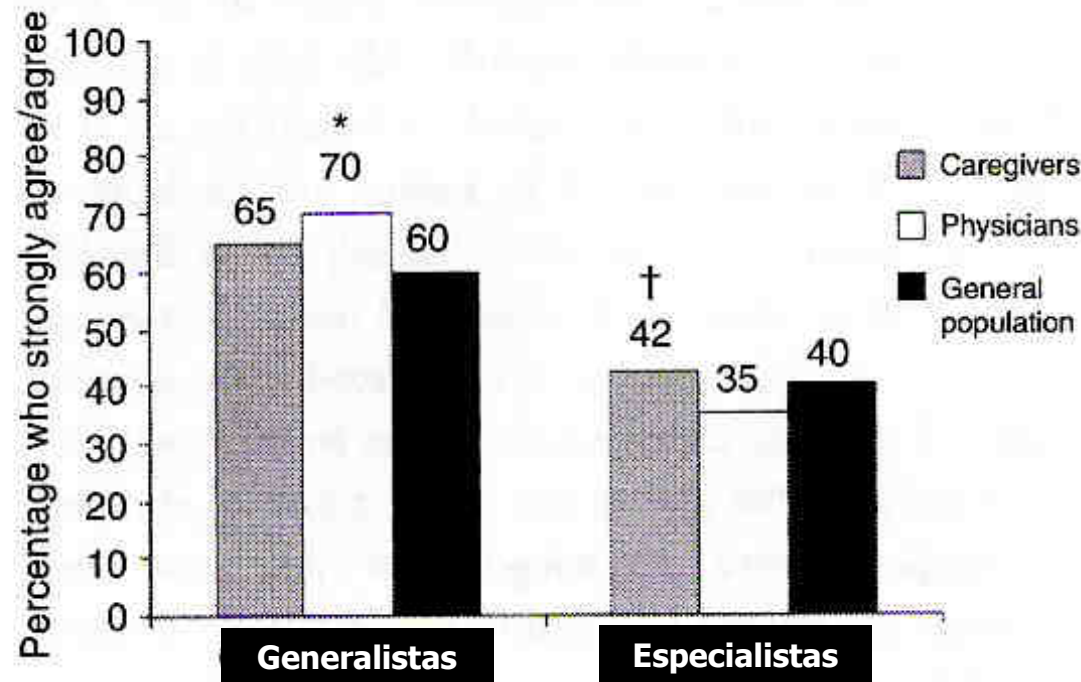
- 600 Cuidadores
- 1200 Población general
- 600 Médicos
- 100 Pacientes EA
- 60 Políticos



**Figure 1** Survey respondents who reported difficulty in recognising early Alzheimer's disease (AD). \* $p < 0.05$  vs. caregivers and general population; † $p < 0.05$  vs. general population.

# Facing Dementia Survey

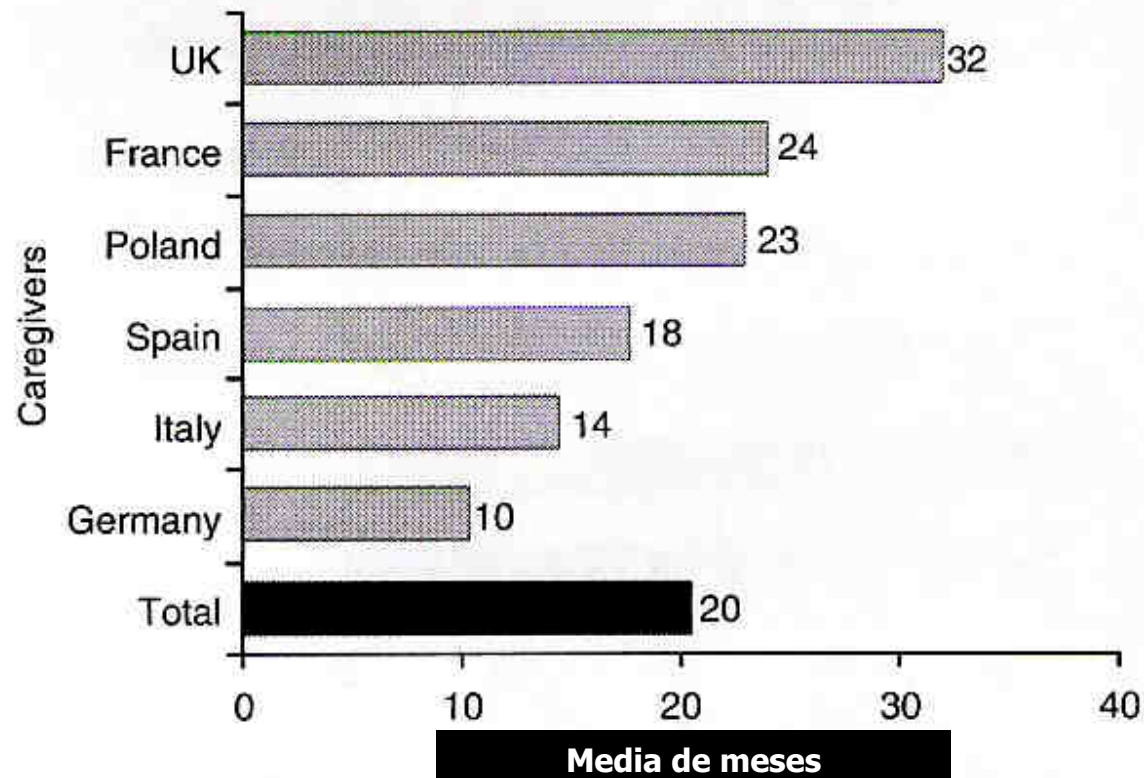
## Capacidad de diagnóstico



**Figure 2** Ability of generalists and specialists to identify early symptoms of Alzheimer's disease. GP, general practitioner; PCP, primary care physician. \* $p < 0.05$  vs. general population; † $p < 0.05$  vs. physicians.

# Facing Dementia Survey

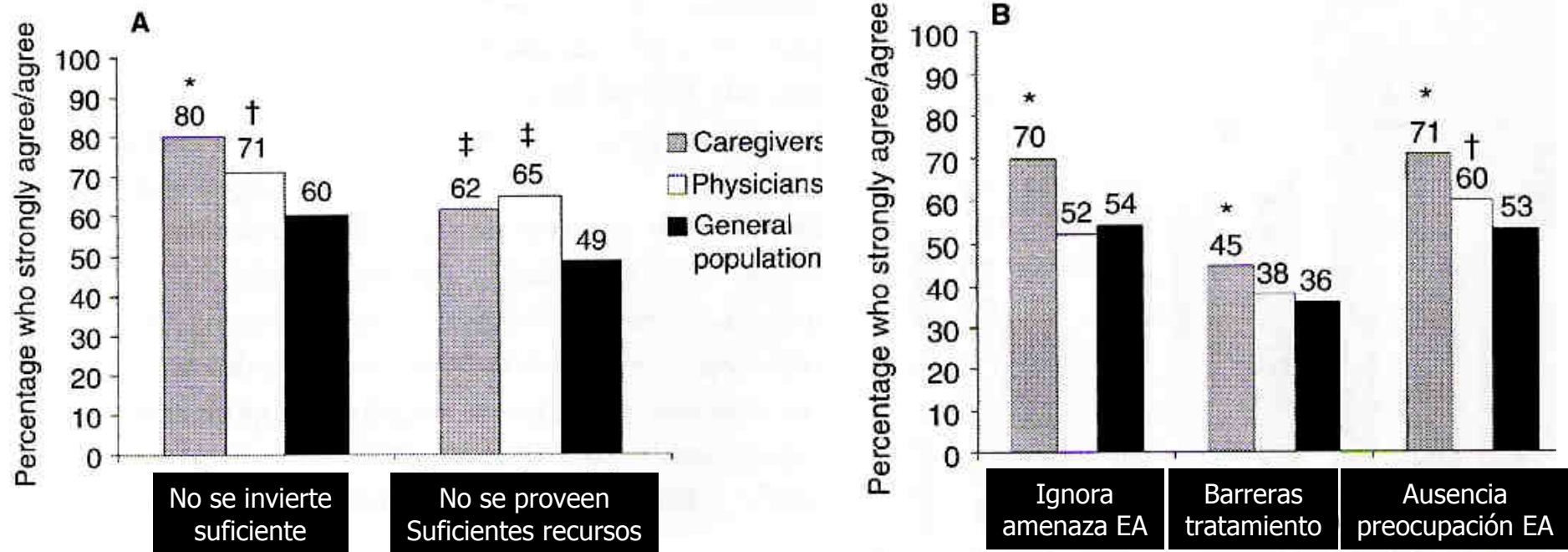
## Tiempo para el diagnóstico



**Figure 3** Time taken to diagnosis of Alzheimer's disease after symptoms were first noticed.

# Facing Dementia Survey

## Problemas de salud pública



Alzheimer's disease (AD). A) \* $p < 0.05$  vs. physicians and general population; † $p < 0.05$  vs. general population; ‡ $p < 0.05$  vs. general population. B) \* $p < 0.05$  vs. physicians and general population; † $p < 0.05$  vs. general population.



# DIAGNÓSTICO PRECOZ EA

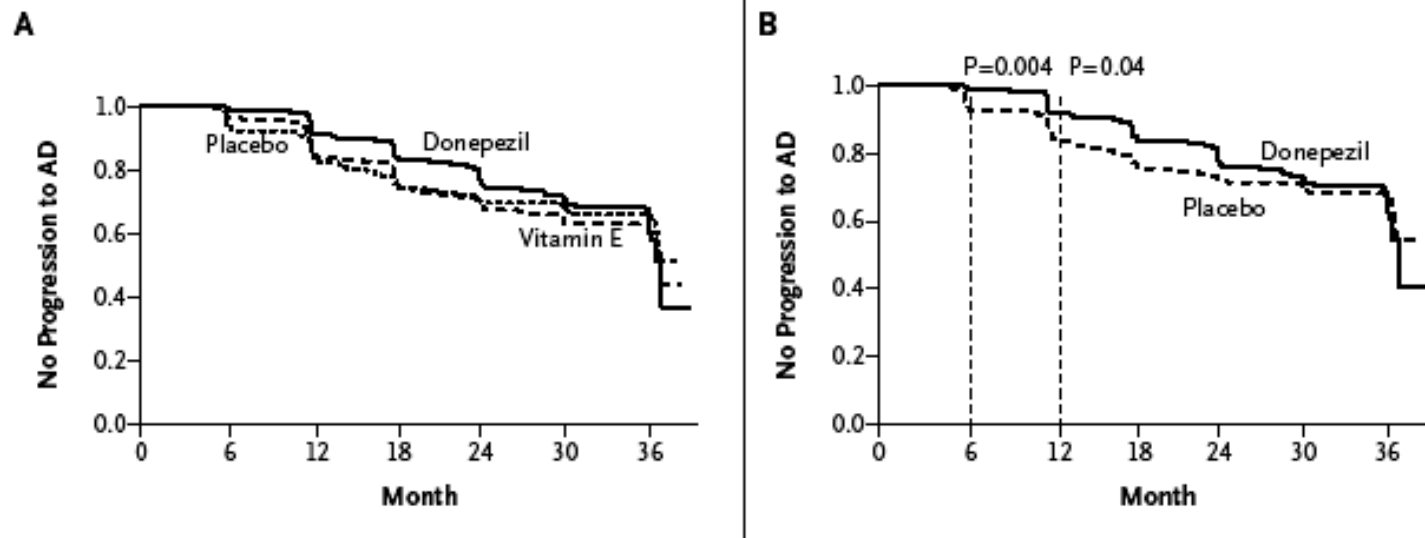
---

- CRIBADO DETERIORO COGNITIVO

- Quejas subjetivas de memoria
- Deterioro funcional no explicado
- Trastorno depresivo de inicio en la vejez
- Cuadro confusional durante un ingreso

# DCL: ¿Hay que tratar?

## Vitamin E and Donepezil for the Treatment of Mild Cognitive Impairment

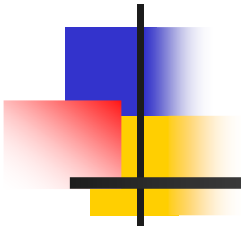


**Figure 1.** Kaplan-Meier Estimates of the Rate of Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease (AD). Panel A shows the survival estimates in all three groups during the three-year study. Panel B shows the results of pre-specified comparisons involving z-tests at 6 months ( $P=0.004$ ) and 12 months ( $P=0.04$ ). Panel C shows the effect of

**Table 3: Classes of drugs that have shown no benefit\* on primary outcome measures for the prevention of progression to dementia in patients with mild cognitive impairment**

Drug class	Study	No. of patients	Outcome	Quality of study†	Comments
<b>Cholinesterase inhibitors</b>					
Donepezil	Salloway et al. <sup>119</sup>	270	No significant effect on primary outcome	4/5	Analyses performed according to intention-to-treat principle; significant effect on secondary outcomes; rate of adverse events and discontinuation higher in treatment group
Donepezil	Petersen et al. <sup>120</sup>	769	No significant effect on primary outcome	4/5	Analyses performed according to intention-to-treat principle; some positive effects on secondary outcomes; rate of adverse events and discontinuation higher in treatment group
Rivastigmine	Feldman et al. <sup>121</sup>	1018	No significant effect on primary outcome	5/5	Analyses performed according to intention-to-treat principle; rate of adverse events and discontinuation higher in treatment group
Galantamine	Loy et al. <sup>122</sup>	1903	No significant effect on primary outcome	4/5	Increased mortality in treatment group
<b>Nonsteroidal anti-inflammatory drug</b>					
Rofecoxib	Thal et al. <sup>123</sup>	1457	No significant effect on primary outcome	5/5	Analyses performed according to intention-to-treat principle; rate of adverse events and discontinuation did not differ between groups
Estrogen replacement therapy	Shumaker et al. <sup>124</sup>	4532	No significant effect on primary outcome	5/5	Increased risk of dementia in treatment group
<b>Other</b>					
Ginkgo biloba	Van Dongen et al. <sup>125</sup>	214	No significant effect on primary outcome	5/5	Analyses performed according to intention-to-treat principle; slightly more adverse events and discontinuations in treatment group

El tratamiento de la  
demencia no es solo el  
manejo de los fármacos





# Manejo global de la demencia

---

- Diagnóstico precoz correcto valorando severidad
- Evaluación exhaustiva de comorbilidad y alteraciones psiquiátricas
- Revisión de los tratamientos actuales
- Visitas regulares cada 3-6 meses
- Educación de familiares y cuidadores
  - Seguridad, conducción
  - Conflictos familiares
  - Mejorar eficacia de los cuidados
  - Cuidado del cuidador
- Referencia a Organizaciones de Ayuda Mutua
- Referencia al Trabajador Social
- Despistaje de abuso y negligencia
- Planificación de los cuidados futuros y al final de la vida
- Valoración de inclusión en bases de datos



# OTROS PROBLEMAS

---

- Tratamiento comorbilidad
- Convulsiones, mioclonías
- Parkinsonismo y síntomas extrapiramidales
- Incontinencia Urinaria
- Síndrome de Poliuria Nocturna
- Estreñimiento e incontinencia fecal
- Úlceras por presión
- Infecciones urinarias y respiratorias (aspiraciones)
- Disfagia
- Trastornos de la alimentación
- Cuadros confusionales
- Dolor
- Cuidados en fase terminal

# MEDIDAS PREVENTIVAS

## FACTORES DE RIESGO DE EA

Systolic hypertension > 160 mm/Hg	RR: 1.5 (1.0-2.3) <sup>4</sup> OR: 2.3 (1.0-5.5) <sup>5</sup>
Serum cholesterol > 6.5 mmol/L	RR: 2.1 (1.0-4.4) <sup>5</sup> RR: 3.1 (1.2-8.5) <sup>6</sup>
Moderate wine consumption (250-500 mL/d) compared with more or less than this amount	RR: 0.53 (0.3-0.95) <sup>7</sup>
High level of physical activity* compared with little or no regular exercise	RR: 0.5 (0.28-0.90) <sup>8</sup> RR: 0.55 (0.34-0.88) <sup>9</sup> RR: 0.69 (0.5-0.96) <sup>10</sup>
Smoking, current	RR: 1.74 (1.21-2.50) <sup>11</sup> RR: 1.99 (1.33-2.98) <sup>12</sup>
Head injury, with loss of consciousness	
Moderate	HR: 2.32 (1.04-5.1) <sup>13</sup>
Severe	HR: 4.51(1.77-11.47) <sup>13</sup>
Education > 15 yr (v. < 12 yr)	RR: 0.48 (0.27-0.84) <sup>14</sup>
Statin drugs	RR: 0.82 (0.46-1.46) <sup>15</sup> HR: 1.19 (0.35-2.96) <sup>16</sup>
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	RR: 0.42 (0.26-0.66) <sup>17</sup> RR: 0.51 (0.37-0.70) <sup>18</sup>



# MEDIDAS PREVENTIVAS

---

- Tratamiento de la HTA sistólica (nivel A)
- Ejercicio (nivel C)
- Activación mental (nivel C)

# Physical Activity, Physical Function, and Incident Dementia in Elderly Men: The Honolulu–Asia Aging Study

Dennis R. Taaffe,<sup>1</sup> Fumiko Irie,<sup>2</sup> Kamal H. Masaki,<sup>3,4,5</sup> Robert D. Abbott,<sup>3,6,7</sup> Helen Petrovitch,<sup>3,4,5</sup> G. Webster Ross,<sup>3,4,8</sup> and Lon R. White<sup>3,4,5</sup>

Table 3. Hazard Ratios of Incident Dementia by Level of Physical Activity, Stratified by Physical Function

Physical Function Score	Physical Activity Level		
	Low	Moderate	High
		HR (95% CI)	HR (95% CI)
Low (<10), (n = 580, incident cases = 76)			
Age-adjusted	1.0 (Referent)	0.57 (0.33–0.99)*	0.48 (0.27–0.85)*
Multivariate-adjusted <sup>†</sup>	1.0 (Referent)	0.57 (0.32–0.99)*	0.50 (0.28–0.89)*
Moderate (11–12), (n = 712, incident cases = 48)			
Age-adjusted	1.0 (Referent)	1.25 (0.61–2.54)	0.78 (0.36–1.69)
Multivariate-adjusted	1.0 (Referent)	1.23 (0.60–2.54)	0.84 (0.38–1.85)
High (13–16), (n = 971, incident cases = 49)			
Age-adjusted	1.0 (Referent)	0.58 (0.26–1.27)	1.28 (0.67–2.42)
Multivariate-adjusted	1.0 (Referent)	0.49 (0.21–1.10)	1.10 (0.57–2.13)

Notes: \* $p < .05$ .

<sup>†</sup>Adjusted for age, education, apolipoprotein E  $\epsilon 4$  allele status, Cognitive Abilities Screening Instrument score, body mass index, midlife systolic and diastolic blood pressure, smoking status, cholesterol, hypertension, diabetes, coronary heart disease, and depression.

HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

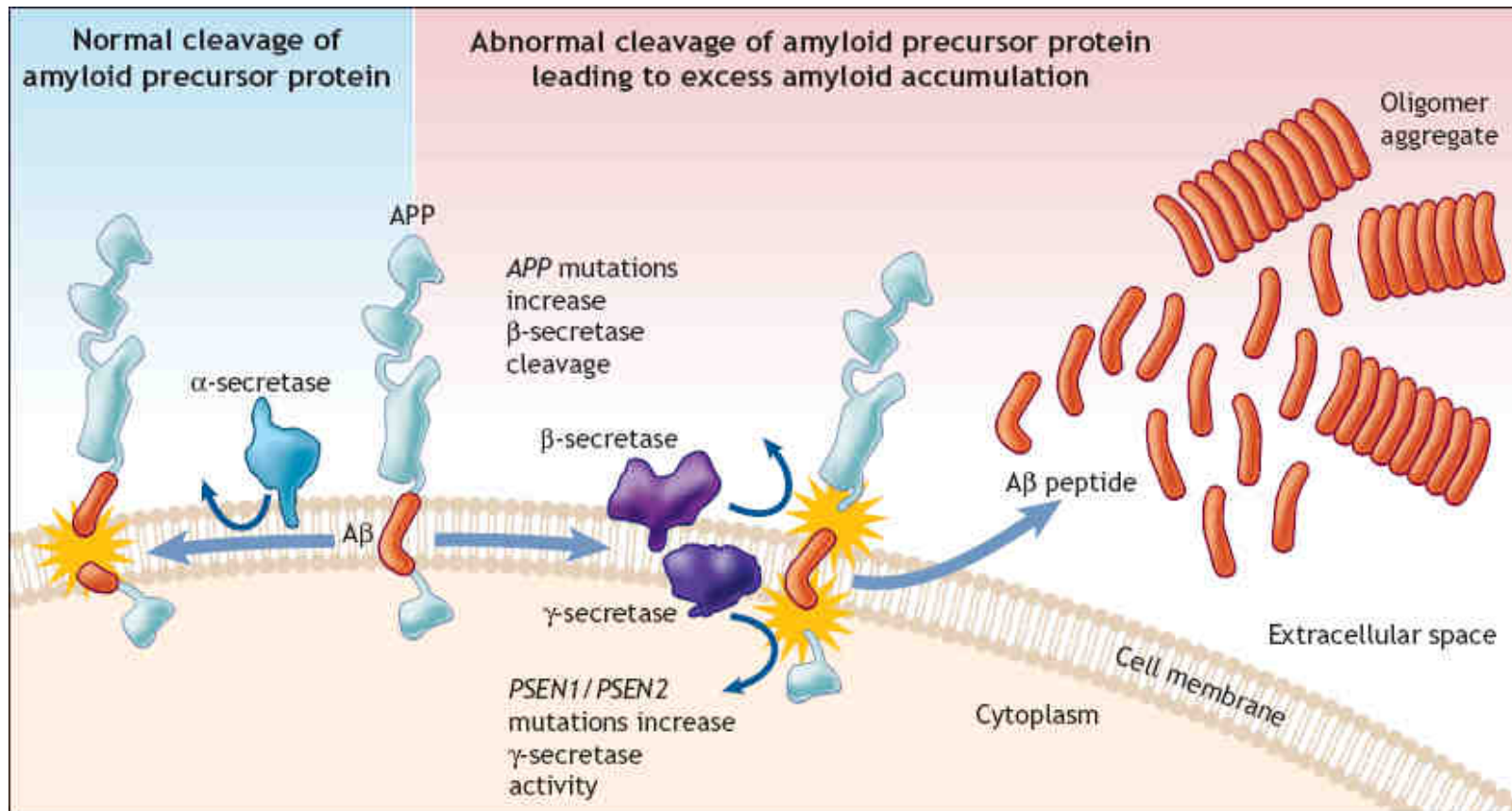
# Effect of Physical Activity on Cognitive Function in Older Adults at Risk for Alzheimer Disease

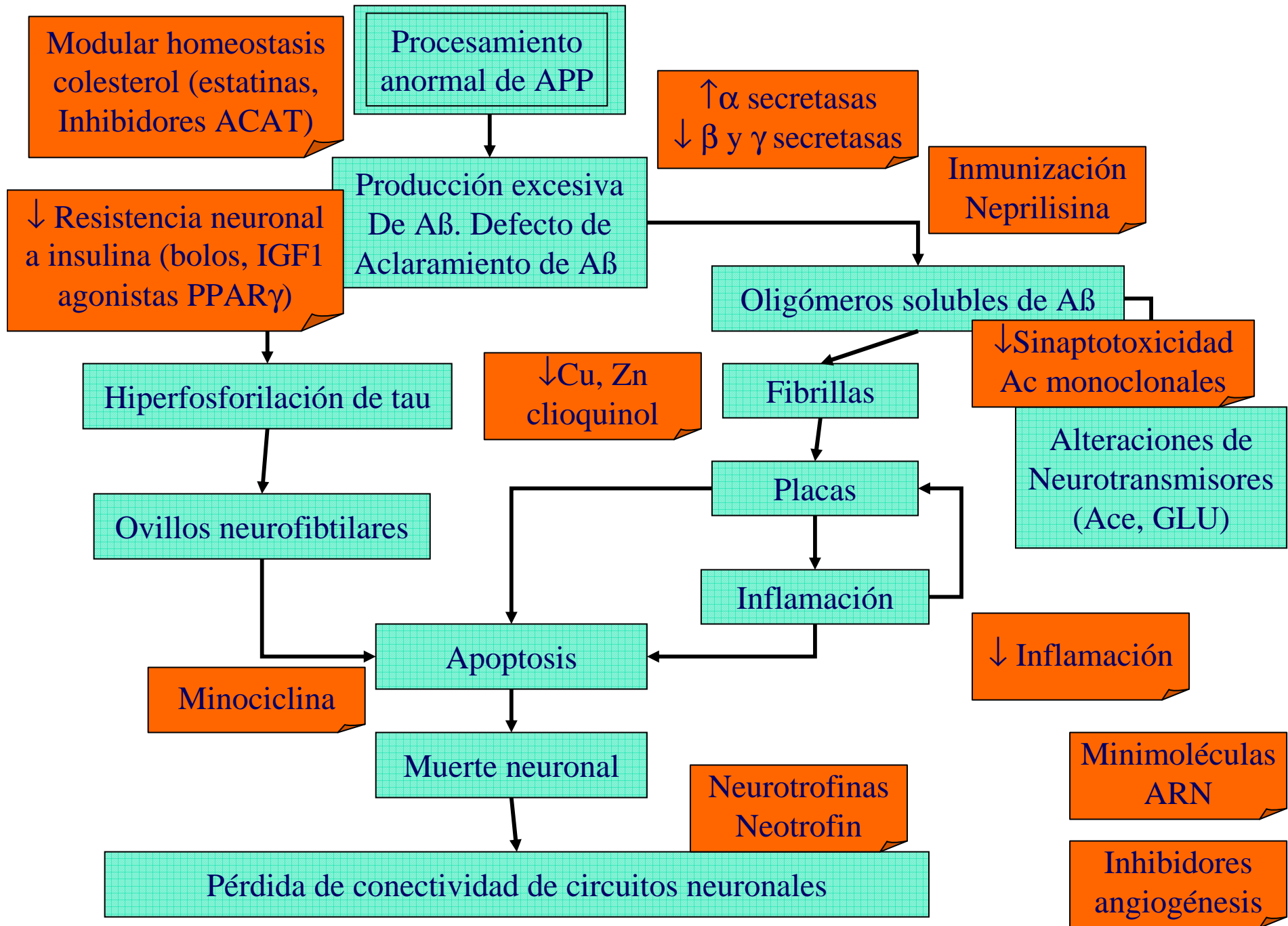
## A Randomized Trial

**Table 2.** Effects of the Intervention and Time on Cognitive Outcomes, Mood, and Quality of Life of Participants (Intention-to-Treat Method Using Multiply Imputed Data)<sup>a</sup>

Measure, mo	Mean Difference From Baseline (95% CI)		P Value ANCOVA for Repeated Measures <sup>b</sup>	
	Exercise Group (n = 85)	Control Group (n = 85)	Between Participants	Within Participants
Total ADAS-Cog score				
6	-0.26 (-0.89 to 0.54)	1.04 (0.32 to 1.82)	.04	.54
12	-0.55 (-1.15 to 0.20)	0.04 (-0.66 to 0.64)		
18	-0.73 (-1.27 to 0.03)	-0.04 (-0.46 to 0.88)		
Word list total immediate recall				
6	1.09 (0.42 to 1.77)	0.91 (0.21 to 1.61)	.48	.18
12	1.20 (0.40 to 2.00)	1.17 (0.49 to 1.84)		
18	1.56 (0.88 to 2.23)	1.19 (0.5 to 1.88)		
Word list delayed recall				
6	0.45 (0.03 to 0.87)	0.38 (-0.01 to 0.77)	.02	.10
12	0.37 (-0.07 to 0.82)	-0.22 (-0.66 to 0.22)		
18	0.76 (0.41 to 1.10)	-0.02 (-0.36 to 0.32)		
Digit symbol coding total				
6	2.62 (1.15 to 4.08)	3.43 (1.96 to 4.91)	.19	.22
12	2.75 (1.31 to 4.18)	3.89 (2.45 to 5.34)		
18	3.72 (2.26 to 5.18)	3.02 (1.47 to 4.56)		
Verbal fluency total score				
6	1.88 (0.20 to 3.72)	0.43 (-1.24 to 1.69)	.13	.78
12	2.77 (1.28 to 4.28)	0.88 (-1.09 to 2.02)		
18	1.90 (0.13 to 3.74)	1.42 (-0.86 to 3.29)		
CDR sum of boxes				
6	-0.16 (-0.32 to 0.01)	0.03 (-0.13 to 0.18)	.05	.05
12	-0.21 (-0.36 to -0.05)	-0.02 (-0.17 to 0.13)		
18	-0.33 (-0.46 to -0.2)	-0.20 (-0.33 to -0.03)		

# Esperando nuevos tratamientos





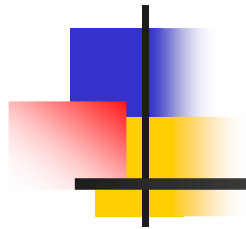


# Conclusiones

---

- Estar alerta a síntomas precoces de demencia: pérdida de función y cognición en mayores.
- Diagnosticar cuanto antes y tratar cuanto antes.
- Emplear todo el arsenal terapéutico posible.
- Hacer ejercicio regular, mantener la mente activa y controlar la PA como medidas preventivas.

# Muchas gracias



Pedro Abizanda Soler  
Hospital Perpetuo Socorro Albacete



III CONGRESO  
NACIONAL DE  
ALZHEIMER  
.....  
VIGO 2008  
2, 3 y 4 DE OCTUBRE