

Tratamiento farmacológico. Cuándo empezar y cuándo acabar

III CONGRESO
NACIONAL DE
ALZHEIMER

VIGO 2008
2, 3 y 4 DE OCTUBRE

CENTRO SOCIAL Y CENTRO
CULTURAL DE CAIXANOVA

Alzheimer
Un reto compartido



Extracción de la piedra de la locura.
Jan Sanders van Hemessen (1500-1566)

Óleo sobre lienzo. 1550
Museo Nacional del Prado. Madrid

NEUROCIRUGÍA

Y AHORA ¿QUÉ LE PISA?

QUE CUANDO YA ME IBA HE ESTORNUDADO
EN EL ASCENSOR Y BE ME HA VUELTO
A CAER



JESÚS;
¿QUE
OPERATORIO
MAS
BIENO

[Handwritten signature]



La loca
Théodore
***Géricault* (1791-**
1824)
Óleo sobre lienzo.
1822
Musée du Louvre.
París

- **Psicofármacos: IACE y memantina**
- **Nutrición**
- **Antibióticos**

Uso de psicofármacos en ancianos

- ¿Cuál es el síntoma principal que queremos tratar?
- ¿Está el paciente correctamente tratado de la enfermedad demenciante?
- ¿Es necesario el fármaco?
- ¿No pueden emplearse terapias no farmacológicas?
- ¿Los efectos adversos son más frecuentes en ancianos?

Uso de psicofármacos en ancianos

- ¿Es la elección con mejor relación coste-efectividad?
- ¿Cuál es la dosis de inicio adecuada?
- ¿Cuál es la dosis mínima eficaz?
- ¿Mejorará algún síntoma al suspender el tratamiento?
- ¿Es posible evitar el empleo de varias sustancias?
- ¿Cada cuanto tiempo y con qué criterios se valorará la necesidad de mantener el tratamiento?

¿Cuándo suspender IACE?

- **Intolerancia efectos secundarios**
- **Empeoramiento sostenido de la función mental**
- **Empeoramiento de síntomas conductuales**
- **Demencia grave**

Inhibidores de la AChE (IACE)

- **Efectos adversos**

- Comunes: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, pérdida de peso.
- Infrecuentes: síncope, calambres musculares, insomnio, confusión.

- **Contraindicaciones relativas:**

- enf con bloqueo del seno y tr de conducción supraventriculares, UGD activa, administración de AINES, adenoma prostático, trastornos miccionales, asma y EPOC, crisis epilépticas, anestesia

¿Cuándo suspender IACE?

- **Intolerancia efectos secundarios**
- **Empeoramiento sostenido de la función mental**
- **Empeoramiento de síntomas conductuales**
- **Demencia grave**

Treatment options in Alzheimer's disease: maximizing benefits, managing expectations

- Los medicamentos aprobados actualmente para el tratamiento de la EA (IACE y memantina) **ofrecen un modesto alivio sintomático...**

Dement Geriatr Cogn Disord 2008;25: 408-422.

Effectiveness of Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Treating Dementia: Evidence Review for a Clinical Practice Guideline

Parminder Raina, PhD; Pasqualina Santaguida, PhD; Afisi Ismaila, MSc; Christopher Patterson, MD; David Cowan, MD; Mitchell Levine, MD; Lynda Booker, BSc; and Mark Oremus, PhD

Background: The effectiveness of the 5 U.S. Food and Drug Administration–approved pharmacologic therapies for dementias in achieving clinically relevant improvements is unclear.

Purpose: To review the evidence for the effectiveness of cholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine, rivastigmine, and tacrine) and the neuropeptide-modifying agent memantine in achieving clinically relevant improvements, primarily in cognition, global function, behavior, and quality of life, for patients with dementia.

Data Sources: Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, PREMEDLINE, EMBASE, Allied and Complementary Medicine Database, CINAHL, AgeLine, and PsycINFO from January 1986 through November 2006.

Study Selection: English-language randomized, controlled trials were included in the review if they evaluated pharmacologic agents for adults with a diagnosis of dementia, did not use a crossover design, and had a quality score of at least 3 on the Jadad scale.

Data Extraction: Data were extracted on study characteristics and outcomes, including adverse events. Effect sizes were calculated and data were combined when appropriate.

Data Synthesis: 96 publications representing 59 unique studies were eligible for this review. Both cholinesterase inhibitors and

memantine had consistent effects in the domains of cognition and global assessment, but summary estimates showed small effect sizes. Outcomes in the domains of behavior and quality of life were evaluated less frequently and showed less consistent effects. Most studies were of short duration (6 months), which limited their ability to detect delay in onset or progression of dementia. Three studies directly compared different cholinesterase inhibitors and found no differences in cognition and behavior.

Limitations: Limitations of available studies included short duration, inclusion of only patients with mild to moderate Alzheimer disease, poor reporting of adverse events, lack of clear definitions for statistical significance, limited evaluation of behavior and quality-of-life outcomes, and limited direct comparison of different treatments.

Conclusions: Treatment of dementia with cholinesterase inhibitors and memantine can result in statistically significant but clinically marginal improvement in measures of cognition and global assessment of dementia.

Pérdida de eficacia: es una realidad

- Después de un año de tratamiento, aparece **declinio en la funcionalidad** (mental y física)
- La ventaja sobre el placebo se mantiene **a lo sumo durante 3-4 años**

Ensayos clínicos y placebo

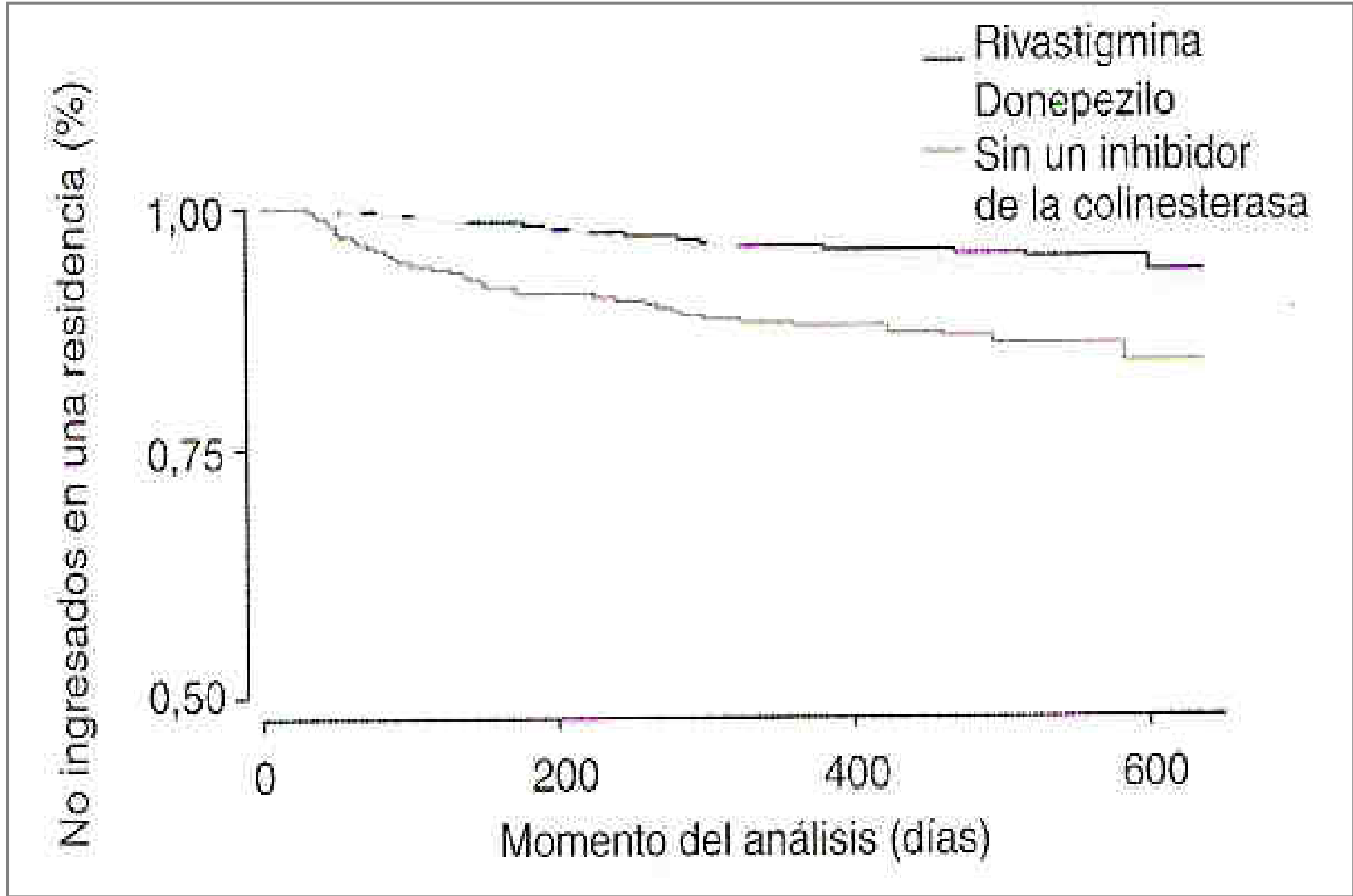
- Todos los ensayos clínicos de precomercialización tienen resultados positivos en el grupo placebo

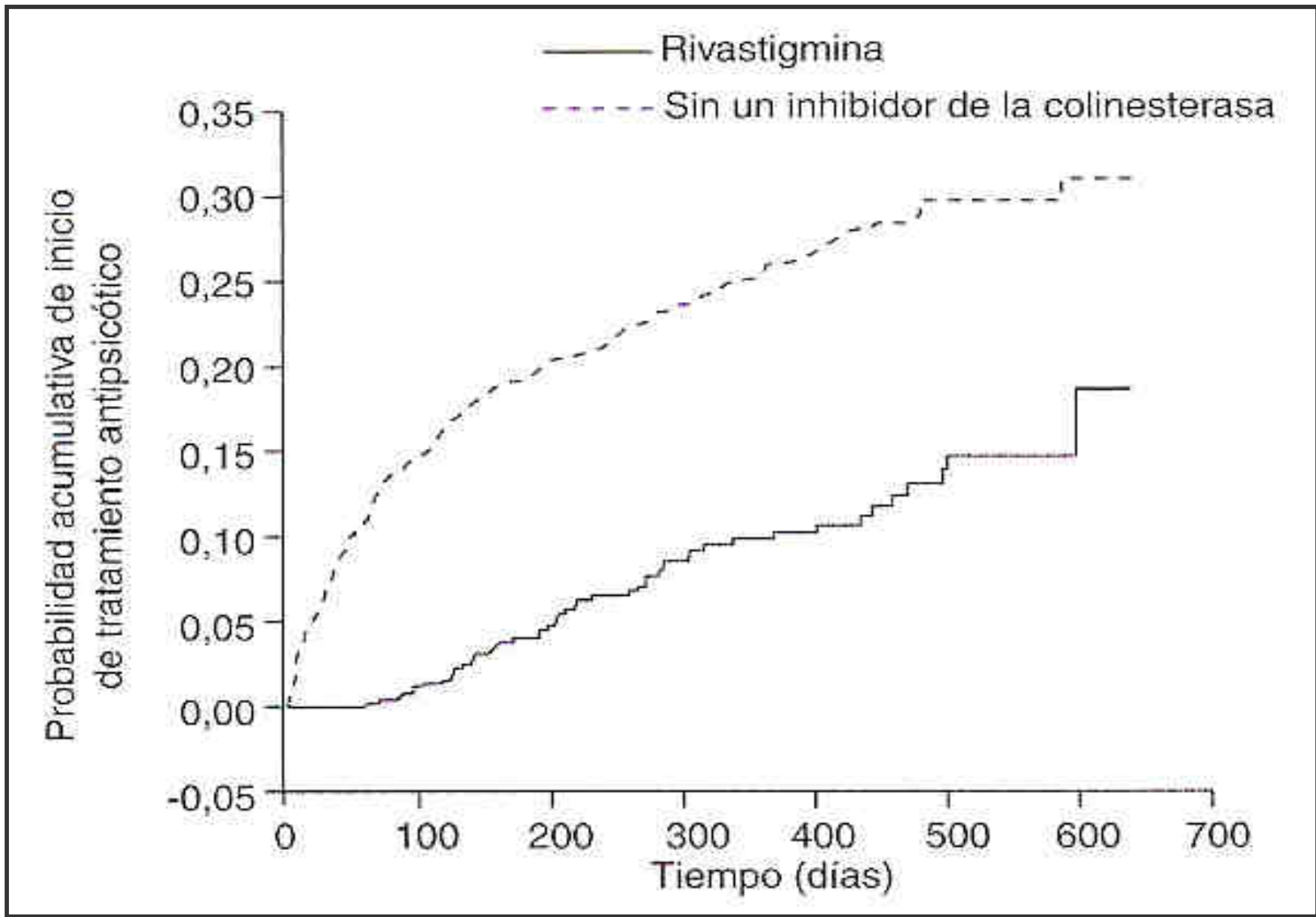
EFNS TASK FORCE/CME ARTICLE

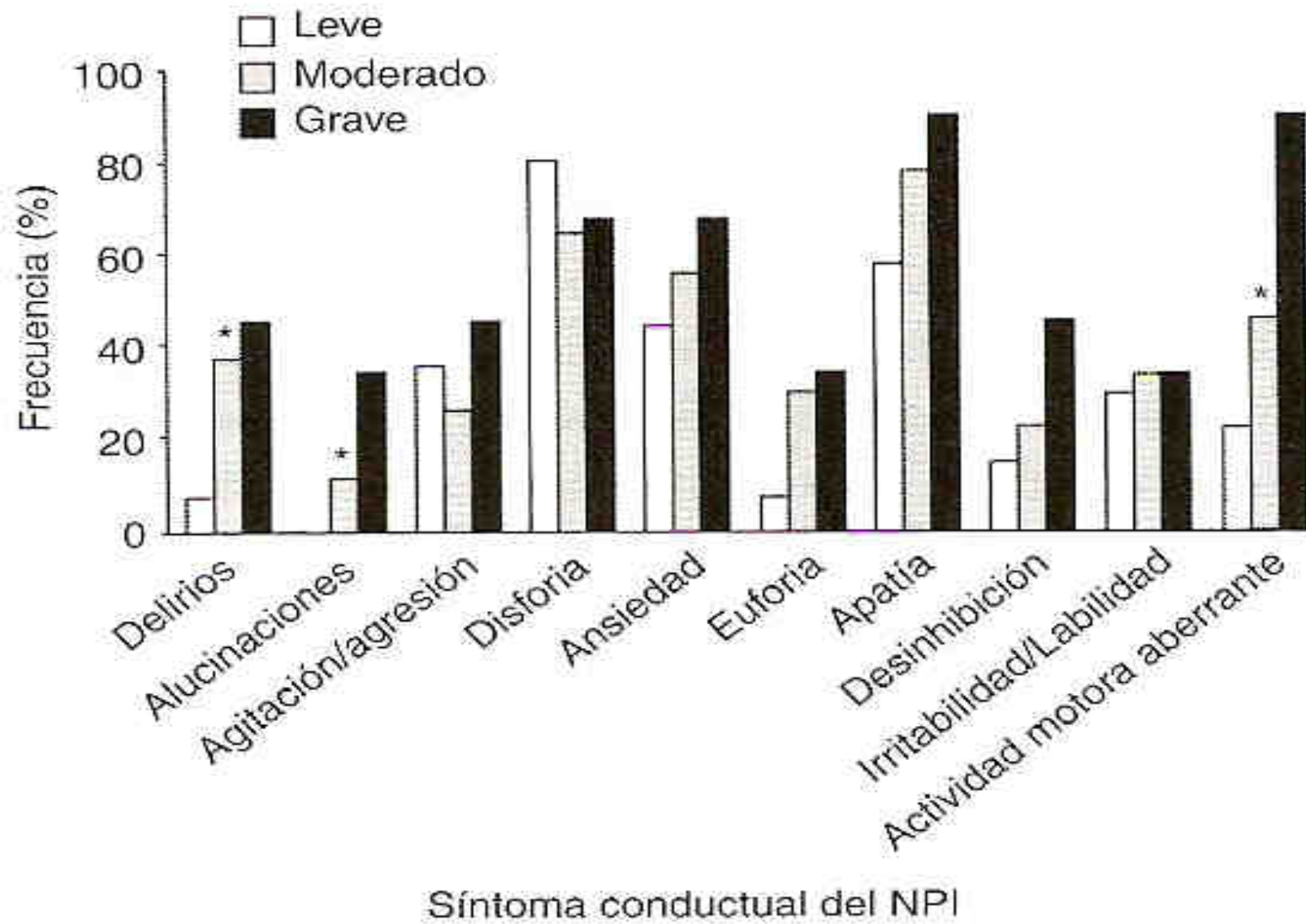
Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline

- ... en caso de rápido empeoramiento o aparente falta de eficacia se debe considerar la suspensión del tratamiento en base a los estudios.
- ... se debe monitorizar a estos pacientes y reiniciar la medicación en caso de comprobarse empeoramiento que pueda relacionarse con la suspensión.

European Journal of Neurology 2007;14: e1-e26.







Problemas metodológicos en la valoración del meta-análisis

- Clasificación de las demencias y niveles de severidad
- Registro de efectos adversos
- Definición clara de cambios clínicamente significativos para las medidas de resultados
- Falta de consenso en las medidas a valorar

Influencia de la fase de la enfermedad sobre la respuesta clínica

- Fase inicial: mejorar el estado cognitivo y enlentecer la progresión de la enfermedad
- Fase media: preservar la función (AVD), mantener la seguridad, y retrasar la institucionalización
- Fase avanzada: manejo de alteraciones conductuales (farmacoterapia y modificación entorno físico y social)

- **Psicofármacos: IACE y memantina**
- **Nutrición**
- **Antibióticos**

Hidratación/nutrición vs otras técnicas de soporte vital

- Retirada de H/N: connotaciones negativas
- Hidratación y soporte nutricional: ¿medida terapéutica alternativa o cuidado básico e innegable a todo paciente?
- Diferencias entre culturas: anglosajona vs mediterránea
- NES: medida extraordinaria que debe ser omitida en situaciones sin expectativas de recuperación o precaria calidad de vida
- Hidratación y nutrición artificial como parte del cuidado mínimo/básico, humanitario (como la higiene o manejo de excretas)

Nutrición artificial o medidas extraordinarias de nutrición e hidratación

- La NA **no mejora** los parámetros nutricionales, **no evita** el deterioro nutricional ni mejora la supervivencia, y con relativa frecuencia **provoca** complicaciones incluso mortales

Finucane TE et al. Jama 1999; 282(14): 1365-1370.
Kim Y. Nutr Rev 2001; 59(3, parte I): 86-88.

Mitchell SL et al. The risk factors and impact on survival of feeding tube placement in nursing home residents with severe cognitive impairment.

Arch Intern Med 1997;157:327-332.

- 1386 ancianos residentes > 65 a. co det. cognitivo severo
- 10% NE por sonda; factores asociados: < 87 a., aspiración, probl. deglución, UPP, ictus, menor det. basal, ausencia de órdenes de no resucitación, ausencia de demencia.
- 24 meses: no diferencia de supervivencia entre NE y vo.

Sanders DS et al. Survival analysis in percutaneous endoscopic gastrostomy feeding: a worse outcome in patients with dementia. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1472-1475.

- 361 pacientes de 2 hospitales; retrospectivo
- 4 categorías: cáncer ORL, ictus agudo con disfagia, demencia, misceláneo
- Seguimiento 110 días
- **Mortalidad** global del 28% al mes y 63% al año; **54% y 90% en demencia**

Age and Ageing 2005; **34**: 353–357 © The Author 2005. Published by Oxford University Press on behalf of the British Geriatrics Society.
doi:10.1093/ageing/af085 All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oupjournals.org
Published electronically 18 May 2005

Percutaneous endoscopic gastrostomy; evidence of different prognosis in various patient subgroups

EPHRAIM RIMON^{1,2}, NADYA KAGANSKY¹, SHMUEL LEVY¹

¹Department of Geriatrics, ²Gastroenterological Division, Kaplan-Harzfeld Medical Center, Rehovot. Affiliated to the Hebrew University and Haddassah Medical School, Jerusalem, Israel

Address correspondence to: E. Rimon, Harzfeld Medical Center, PO Box 48 Gedera, Israel 70750. Fax: (+972) 8 8595 227.
Email: efrain_r@clalit.org.il

Table 1. Indications for PEG insertion ($n=674$)

	Number (%) ^a
Dysphagia due to stroke	362 (53.7)
Feeding difficulty	280 (41.5)
Recurrent aspiration	76 (11.3)
Stupor, coma	24 (3.6)
Head & neck malignancy	14 (1.9)

^aBecause some patients had more than one condition, the number of patients across all of the indications is more than the total number of patients.

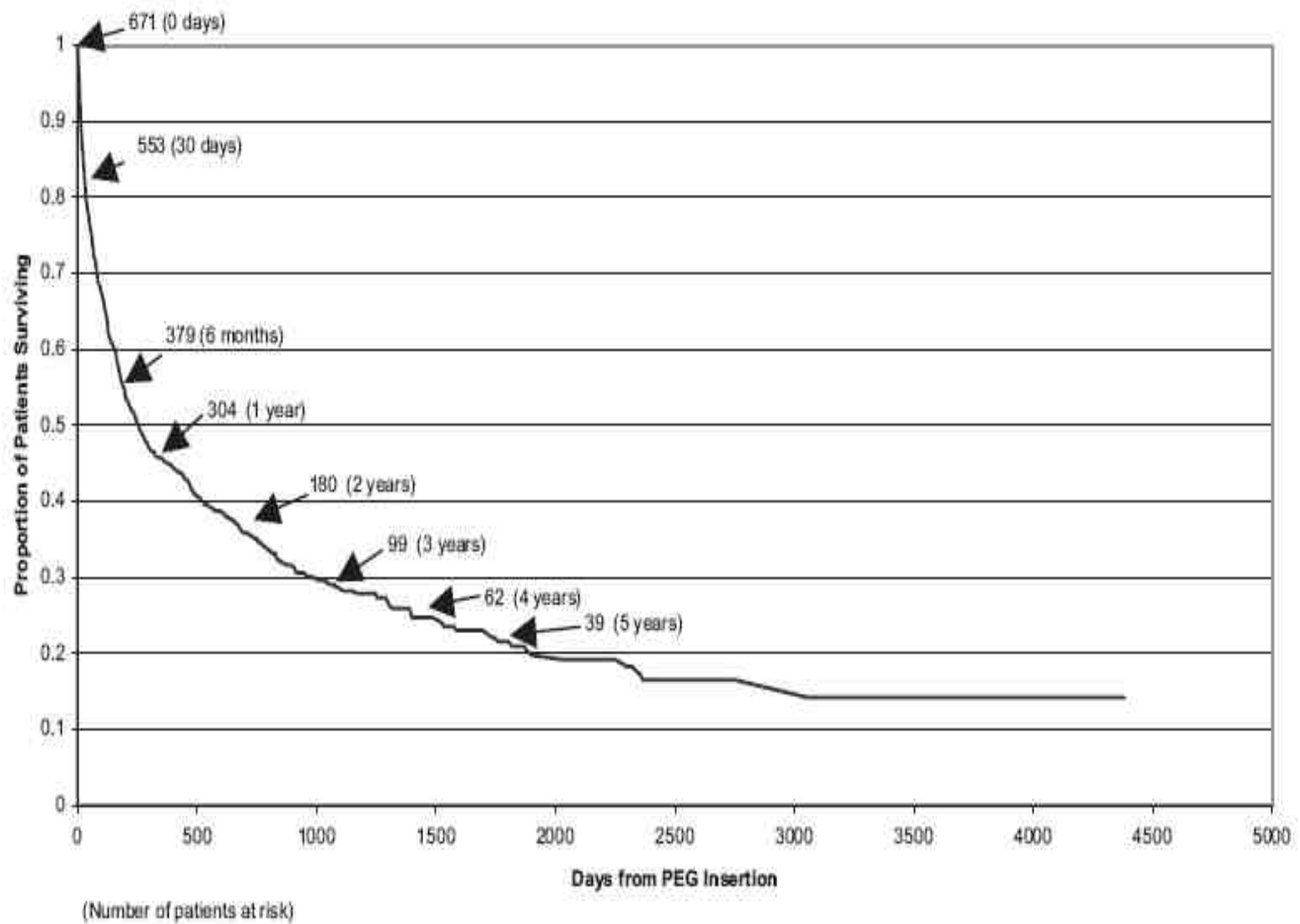


Figure 1. Kaplan–Meier survival curve of patients undergoing gastrostomy insertion.

Table 2. Complications after PEG insertion (*n*=674)

	Number (%)
Early complications	
Severe wound infection	3 (0.4)
Peritonitis	4 (0.6)
Mortality	2 (0.3)
Reversible apnoea	4 (0.6)
Total number of patients	11 (1.6) ^a
Late complications	
Self-extubation	79 (11.7)
Local irritation	43 (6.4)
Leakage	35 (5.1)
Tube obstruction	28 (4.2)
Haematemesis	14 (2.1)
Buried bumper	5 (0.7)
Total number of patients	176 (26.1) ^a

^aThe total number of patients is less than the total sum of complications because some patients had more than one complication.

Table 3. Cox regression of survival after PEG insertion in 674 patients

	Number of patients	Hazard ratio	Confidence interval	<i>P</i> values
Male	365	1.22	1.00–1.47	<0.05
Feeding difficulty	280	1.22	1.00–1.49	<0.05
Referral from hospital	244	1.44	1.19–1.74	<0.001
Diabetes mellitus	98	1.40	1.09–1.80	<0.01
Age >80 years	365	1.39	1.15–1.68	<0.001

Key points

- There is a great difference in survival of subgroups of demented patients.
 - Demented patients with stroke or over the age of 80 have a median survival of less than six months.
 - 'Younger' demented patients (under age 80) or those referred from nursing homes have a median survival of a year or more.
-

Downloaded from bmj.com on 8 December 2006

Analysis and comment

Controversy

Tube feeding in advanced dementia: the metabolic perspective

L John Hoffer

Problems with the procedure do not fully explain its ineffectiveness



ALEXANDER/REX

Elderly demented patients often eat enough for their diminished energy requirements

Summary points

Patients with advanced dementia should be weighed at four week intervals

Constant body weight rules out starvation even if the patient is disinclined to eat what seems to be an adequate amount of food

Medically stable patients who lose weight require attention to the characteristics, quality, and presentation of their food

A patient who continues to lose weight despite optimisation of the diet but whose body mass index remains greater than 18.5 is more likely to be harmed than helped by tube feeding

Nutrición enteral y demencia

- La alimentación por SNG a largo plazo ha supuesto una pobre o nula mejoría en el estado nutricional de los pacientes, así como en el pronóstico gral de la enfermedad
- La SNG y la PEG no ↓ el riesgo de neumonía por aspiración en pac con demencia muy severa ni en la evolución ni prevención de UPP (Finucane 1999, Gillick 2000, Hua 2000)

Nutrición enteral y demencia II

- El empleo de estas técnicas produce molestias en los pacientes
- Puede perderse capacidad de relación con cuidadores a través de la alimentación y sentido del gusto

**Jiménez Rojas C. Aspectos éticos en la asistencia a los pacientes con demencia.
En: El anciano con demencia. SEMEG, Madrid 2007.**

Tratamiento antibiótico

- 52 pacientes con demencia y necropsia: 46.1% la infección respiratoria fue la causa de muerte (Fu C et al, 2004)
- Un estudio demostró no mejorar supervivencia en dementes que ya no hablan, no caminan o que requieren ayuda para deambular (Fabiszewski KJ et al, JAMA 1990)
- Otro estudio no encontró diferencias en supervivencia en estadios por encima del FAST 7c (Luchins DJ et al, JAGS 1997)

THE JOURNAL OF NUTRITION, HEALTH & AGING ©

**GOALS OF CARE IN ADVANCED DEMENTIA: QUALITY OF LIFE,
DIGNITY AND COMFORT**

L. VOLICER

School of Aging Studies, University of South Florida, Tampa, FL

- Advanced dementia should be considered a terminal illness, similar to terminal cancer...
- Palliative care may be the most appropriate strategy for management and its goals are maintenance of quality of life, dignity and comfort...
- It should be considered that antibiotic treatment for lower respiratory tract infections in individuals with terminal dementia does not increase their comfort and lifespan
- Tube feeding in individuals with advanced progressive dementia does not promote quality of life, dignity or comfort