



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Título: “Retirada de medicación en demencias:
un futuro no tan lejano. Ensayo clínico
aleatorizado triple ciego”**

Alumno: María Martínez Zarco

Tutor: Carmen Díaz Marín

Curso: Máster Universitario en Investigación en Medicina
Clínica, 2020-2021.

ÍNDICE

I.	Resumen	Pág 3
II.	Abstract	Pág 4
III.	Introducción	Pág 5
	Interés científico del tema elegido	Pág 6
	Marco teórico	Pág 7
IV.	Hipótesis	Pág 9
V.	Objetivos	Pág 10
VI.	Material y métodos	Pág 11
	Diseño	Pág 11
	Ámbito	Pág 11
	Tiempo de ejecución	Pág 11
	Población a estudio	Pág 11
	Criterios de inclusión	Pág 12
	Criterios de exclusión	Pág 12
	Muestreo	Pág 12
	Variables a estudio	Pág 13
	Variables sociodemográficas basales	Pág 13
	Variables clínicas basales	Pág 13
	Variables resultado	Pág 13
	Recogida de variables	Pág 15
	Análisis de datos	Pág 16
	Dificultades y limitaciones	Pág 17
VII.	Aspectos éticos	Pág 19
VIII.	Plan de trabajo	Pág 20
	Equipo investigador	Pág 20
	Experiencia del equipo	Pág 21
	Cronograma del proyecto	Pág 21
IX.	Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados	Pág 24
X.	Presupuesto	Pág 25
XI.	Contribución del alumno	Pág 26
XII.	Bibliografía	Pág 27
XIII.	Anexos	Pág 29

I. RESUMEN

Introducción: El uso de inhibidores de acetilcolinesterasa (IACE) ha demostrado eficacia en estadios leves-moderados en demencias y la memantina para estadios moderados-graves, pero no hay estudios que demuestren su eficacia en estadios graves. El objetivo de este estudio es determinar si la retirada del tratamiento específico en demencias avanzadas no produce un empeoramiento clínico respecto al esperable por el avance de la propia enfermedad.

Material y métodos: ensayo clínico aleatorizado, paralelo, triple ciego, unicéntrico, de 3 años de duración, que incluirá una muestra de 173 pacientes con demencia en estadio grave o muy grave en tratamiento con algún IACE y/o memantina, siendo randomizados al grupo intervención (placebo) y el grupo control, que mantendría su mismo tratamiento sin cambios. Se seguirá a los pacientes un total de 12 meses, evaluando su empeoramiento clínico (objetivo principal) con la escala IDDD, y como objetivos secundarios: aparición de eventos adversos, valoración de estado cognitivo, síntomas neuropsiquiátricos y capacidad física y necesidad de mayor medicación neuroléptica.

Plan de trabajo y relevancia: Se recogerán las variables socio-demográficas y clínicas basales en el momento de inclusión en el estudio, y a los 6 y a los 12 meses las variables resultado. Si los resultados de este estudio demuestran que el placebo es por lo menos no inferior al tratamiento estándar, sin que por otro lado se produzca el empeoramiento en los síntomas conductuales, se podrán realizar recomendaciones de retirada de medicación en demencias basadas en la evidencia científica, disminuir los efectos secundarios de la medicación y los derivados de su interacción con medicaciones concomitantes.

Palabras clave: Demencia, Inhibidores de la Colinesterasa, Memantina, Deprescripciones, Ensayo Clínico Controlado Aleatorio.

II. ABSTRACT

Introduction: The use of acetylcholinesterase inhibitors (ACEI) has demonstrated efficacy in mild-moderate stages of dementia and memantine for moderate-severe stages, but there are no studies that demonstrate its efficacy in severe stages. The objective of this study is to determine if the withdrawal of specific treatment in advanced dementias does not produce a clinical worsening compared to what is expected due to the progression of the disease itself.

Material and methods: randomized, parallel, triple-blind, single-center, clinical trial lasting 3 years, which will include a sample of 173 patients with severe or very severe stage dementia under treatment with some IACE and / or memantine, being randomized to the group intervention (placebo) and the control group, which would maintain the same treatment without changes. The patients will be followed for a total of 12 months, evaluating their clinical worsening (main objective) with the IDDD scale, and as secondary objectives: appearance of adverse events, assessment of cognitive status, neuropsychiatric symptoms and physical capacity and need for more neuroleptic medication.

Work plan and relevance: The baseline sociodemographic and clinical variables will be collected at the time of inclusion in the study, and the outcome variables at 6 and 12 months. If the results of this study show that the placebo is at least not inferior to the standard treatment, without otherwise causing the worsening of behavioral symptoms, recommendations to withdraw medication in dementia based on scientific evidence can be made, decrease the side effects of the medication and those derived from its interaction with concomitant medications.

Keywords: Dementia, Cholinesterase inhibitors, Memantine, Deprescription, Randomized controlled trial.

III. INTRODUCCIÓN

Se entiende como demencia a un síndrome progresivo causado por una lesión o disfunción cerebral que conlleva un deterioro crónico y global de las funciones superiores (de la memoria y al menos otra, como lenguaje, gnosias, praxias o función ejecutiva). Estas funciones deben de estar adquiridas previamente a un nivel normal, el nivel de vigilancia debe de estar preservado y este deterioro global debe interferir en el rendimiento laboral o social del individuo hasta hacerle perder autonomía personal [1,2]. Su diagnóstico es clínico.

En los últimos años, debido al aumento de la esperanza de vida de la población, también se está produciendo un aumento de la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas, como las demencias, puesto que su incidencia y prevalencia aumenta con la edad [1,2]. Esto las ha convertido en un problema de salud pública que preocupa tanto a científicos, como a médicos y autoridades sanitarias. Se estima que menos del 1% de las personas por debajo de 50 años tienen demencia, subiendo al 5% en menores de 65 años, y a partir de los 65 años la prevalencia de demencia se duplica cada 5 años. Las proyecciones epidemiológicas concluyen que para el año 2050 la prevalencia de personas con demencia puede ser tres veces mayor que la actual, lo que supondría una carga sociosanitaria muy difícil de sostener [1,2].

Aunque no hay demostradas actuaciones o medicaciones para prevenir las demencias, el tratamiento antihipertensivo, suplementos de Omega-3, la actividad física y la estimulación cognitiva parecen tener un potencial efecto protector en su desarrollo [1-5]. En los pacientes con demencia no tratable etiológicamente, que son la mayoría, se deben tener presentes su cuidado sintomático y el apoyo psicológico y social a las familias [1,4,5]. En cuanto a la medicación específica, los tratamientos actuales se enfocan más al déficit colinérgico, pero los resultados son modestos ya que el sustrato neuroquímico del deterioro intelectual afecta a múltiples sistemas de neurotransmisión [1, 3-6].

Los medicamentos de primera línea indicados en el tratamiento sintomático de algunas demencias (Enfermedad de Alzheimer y demencia por cuerpos de Lewy) son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE), entre los que se incluyen donepezilo, galantamina y rivastigmina. Los IACE se asocian a mejoras moderadas en la función

cognitiva, comportamiento y capacidad de realizar actividades de la vida diaria, pero sólo se ha demostrado su eficacia en estadios leves-moderados de las mismas [4-9]. Para estadios moderados-graves está aprobada la memantina, un antagonista del receptor N-metil D-aspartato o NMDA, sólo o en combinación con IACE, con mejoría modesta a corto plazo en la cognición, conducta y capacidad de realizar actividades de la vida diaria, aunque sus beneficios sobre una mejoría clínica significativa son controvertidos [4-9].

Estas medicaciones no están exentas de efectos secundarios, que incrementan con la dosis administrada, siendo los más comunes náuseas, vómitos, diarrea, mareos, cuadros confusionales y arritmias cardíacas, estando los pacientes con demencia en mayor riesgo de sufrir reacciones adversas que aquellos pacientes sin demencia [1, 4-11]. En la práctica clínica habitual estos fármacos están más enfocados a retrasar la progresión de la enfermedad y disminuir la necesidad de asociar otros fármacos (como los neurolépticos) que controlen los síntomas conductuales, que, a modificar la enfermedad, puesto que la propia neurodegeneración hace que no haya neurotransmisión que modificar [5,6,8]. Además, la combinación de fármacos, muy habitual dado que la mayoría de afectados son personas de edad avanzada con otras patologías, nos lleva a una polifarmacia que sólo incrementa el riesgo de padecer efectos secundarios [11].

Cada vez son más las dudas que se plantean sobre la indicación de medicación enfocada a retrasar el avance de las demencias cuando los pacientes se encuentran en estados de dependencia absoluta, encontrándonos en una fase terminal con el enfermo encamado, mutista, incontinente y con incapacidad para tragar, donde claramente el riesgo de desarrollar efectos secundarios supera los beneficios [1, 7, 8, 11]. En la práctica clínica habitual existe un consenso basado en Guías de Práctica Clínica sobre la retirada de la medicación cuando se llega a un estadio 7 de la Escala de Deterioro Global de Reisberg (GDS) [4,12,13], ayudando a identificar a los individuos candidatos a dicha discontinuación, dándole la categoría de ensayo clínico individual en el caso de llevarla a cabo [14]. Estos candidatos serían aquellos en los que la indicación no sea la apropiada, los que nunca han llegado a experimentar un beneficio, los que han dejado de beneficiarse y los que estén en un estadio muy severo de demencia [4, 13-16]. La decisión debe ser compartida con la familia o su cuidador principal, discutiendo los riesgos y beneficios del cese de la medicación, siempre con un seguimiento posterior y

teniendo presente que el deterioro global seguirá su avance tras la discontinuación del tratamiento [4, 14-16].

MARCO TEÓRICO

En la literatura no hay evidencia científica respecto a la duración recomendable del tratamiento específico para las demencias [5-8,16], estando la mayoría de estudios de eficacia de los IACE realizados durante 12 meses de tratamiento, por lo que no hay evidencia de la que extraer recomendaciones sobre si mantener o no el tratamiento más allá de lo que han durado los ensayos clínicos [5-9].

Scarpini *et al* se aventuraron en el 2011 a probar mediante un ensayo clínico controlado con placebo la eficacia de galantamina (un IACE) tras 24 meses de tratamiento. Se incluyeron pacientes con enfermedad de Alzheimer leve-moderada y el diseño se realizó en dos fases: una fase de ensayo abierto donde se trató a los pacientes con galantamina durante 12 meses seguida de una fase de retirada comparada con placebo, randomizada y doble-ciego, de 24 meses de duración. Los sujetos que entraron a la segunda fase fueron aquellos que presentaron deterioro cognitivo entendido como pérdida de 4 puntos en la ADAS-cog/11 (escala de evaluación cognitiva de la enfermedad de Alzheimer). En cuanto a los resultados comprobaron que aquellos sujetos que se habían respondido a la galantamina en los primeros 12 meses de tratamiento se beneficiaban de continuarla hasta los 36 meses en total que duraba el estudio, siendo efectiva retrasando el deterioro cognitivo (pérdida de más de 4 puntos en la ADAS-cog), aunque el estudio presentó un número alto de pérdidas, afectando a su potencia [18].

En una revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento en demencias, se vio que los IACE no presentaban beneficios en pacientes mayores de 85 años con demencias en fases avanzadas, añadiendo además que tanto los IACE como la memantina pierden efecto después de varios meses de tratamiento [8]. Sin embargo, sí hay multitud de artículos que describen el empeoramiento en el humor y la cognición al abandonar la medicación cuando no está indicado, la mayoría de ocasiones por motivos no médicos [7-10, 19].

Un metanálisis de ensayos clínicos de 2015 sobre los efectos de la discontinuación de los IACE en pacientes con enfermedad de Alzheimer, donde se incluyeron 5 estudios randomizados, doble-ciego, controlados con placebo, obtuvo como resultado que la

discontinuación de IACE se asociaba de forma estadísticamente significativa con un empeoramiento en la cognición (media estandarizada de diferencias en la puntuación en el MMSE: -0'29, IC 95% (-0'13 - -0'45)), pero sólo uno de los estudios incluía pacientes con demencia severa (considerando pacientes con demencia severa aquellos que habían obtenido menos de 10 puntos en el Mini Mental State Examination Test). La mayoría de estos estudios incluían la cognición como resultado primario, no teniendo en cuenta otros resultados como la capacidad funcional (realización de actividades de la vida diaria) o síntomas neuropsiquiátricos, por lo que la falta de consistencia en cuanto a los objetivos secundarios hace difícil obtener conclusiones robustas sobre el perjuicio de retirar los IACE [20]. A pesar de que estos estudios lanzaron recomendaciones sobre la discontinuación, la multiplicidad de diseños y de objetivos propuestos y la ausencia de un hallazgo consistente ponen en tela de juicio las conclusiones generales sobre si los medicamentos deben o no discontinuarse.

Herrmann et al, en 2016, publicaron los resultados de un ensayo clínico randomizado controlado con placebo, sobre la discontinuación de los IACE en pacientes institucionalizados con enfermedad de Alzheimer de moderada a severa. Se incluyeron 40 pacientes con una puntuación en el Mini-Mental Status Examination (test que evalúa la presencia de deterioro cognitivo) menor o igual a 15 puntos y tratados con algún IACE al menos dos años, siendo randomizados a continuar con el IACE o recibir placebo, durante 8 semanas. El resultado fue que no hubo diferencias significativas en el objetivo primario (empeoramiento clínico medido con la escala Clinician's Global Impression of Change) entre el grupo que continuó con los IACE y el grupo placebo (OR 1'58, IC 95% 0'38-6'55, $p = 0'53$), ni en los objetivos secundarios (seguridad, eficacia y tolerabilidad) [21].

Niznik *et al* analizaron en el Reino Unido en 2019 factores relacionados con la desprescripción de IACE en pacientes con demencias en estadios avanzados a través de un estudio de cohortes retrospectivas, concluyendo que la edad avanzada (mayor o igual a 75 años), el medio rural, tratamientos con IACE de más de un año o esperanza de vida esperable menor a 6 meses influían en la decisión de retirar la medicación por parte de los facultativos a cargo de los pacientes [9]. Estos factores fueron también analizados por Maclagan *et al* en 2018 en Canadá, mediante otro estudio de cohortes retrospectivas, concluyendo que los pacientes que habían presentado síncope durante el tratamiento con IACE, mayor nivel de fragilidad y mayor deterioro cognitivo tenían

más probabilidad de discontinuación del tratamiento que aquellos que eran más mayores (mayor o igual a 75 años) y estaban más tiempo tomando los IACE [17], al contrario de lo hallado por Niznik *et al.*

Así mismo hay proyectos de investigación prometedores en este campo, como el de Soler *et al* [22], en el que se intenta evaluar los efectos en la funcionalidad y cognición de la discontinuación de IACE a través de un ensayo clínico randomizado, comparado con placebo, aún en fase de realización.

Dada la falta de evidencia sobre la duración recomendable del tratamiento con IACE y/o memantina, sus efectos moderados en la mejora de la cognición de los pacientes, el escaso número de ensayos clínicos en la materia y la falta de inclusión de pacientes en estadios avanzados de demencias, el objetivo de este estudio es presentar un proyecto de investigación para proporcionar evidencia mediante un ensayo clínico bien diseñado de retirada de los IACE y/o memantina en situaciones de deterioro cognitivo grave, comparando su efecto respecto a placebo, en el mantenimiento de la cognición y una buena situación basal. Mediante esta evidencia científica se podrían realizar protocolos de discontinuación del tratamiento basados en la evidencia científica, que reduzcan los potenciales efectos adversos de esta medicación y de su interacción con otros tratamientos, sin suponer un perjuicio para el mismo.

IV. HIPÓTESIS

En la práctica clínica habitual surge la duda de cuándo sería considerable retirar el tratamiento específico para las demencias, puesto que no hay muchos estudios que demuestren su eficacia más allá de los 12 meses, y cuando se llega a situaciones de dependencia absoluta su eficacia a efectos de mantenimiento de la puntuación en tests cognitivos no se traduce en efectos clínicos relevantes para el paciente en el mantenimiento de una buena situación basal.

-Hipótesis general: La retirada de IACE y/o memantina en estadios avanzados de demencia no supone un empeoramiento clínico mayor al esperable por el avance de la propia enfermedad.

-Hipótesis específica: En estadios avanzados de demencia el tratamiento con placebo no muestra diferencias significativas respecto a IACE y/o Memantina en la valoración del estado cognitivo, los síntomas neuropsiquiátricos o la capacidad física funcional.

V. OBJETIVOS

Objetivo principal: Determinar si la retirada de tratamiento específico de demencia (IACE y/o memantina) en pacientes en estadios avanzados no produce un empeoramiento clínico respecto al esperable por el avance de la propia enfermedad.

-Objetivos específicos:

- Recoger la aparición de efectos secundarios del tratamiento.
- Evaluar el estado cognitivo de los pacientes tras la intervención mediante la validación española del test MMSE [23].
- Valorar el aumento de síntomas psiquiátricos tras la intervención, mediante el test de síntomas psiquiátricos Neuropsychiatric Inventory [24].
- Registrar la necesidad de añadir o aumentar dosis de medicación neuroléptica para el control de los síntomas conductuales.
- Medir la capacidad física de independencia de realizar actividades básicas de la vida diaria mediante el índice de Barthel [25].

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño

Este estudio de evaluación de retirada del tratamiento en demencias se trata de un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, triple ciego, unicéntrico, que incluirá una muestra de pacientes diagnosticados de demencia en estadio grave o muy grave y que estén en tratamiento con algún IACE y/o memantina en el momento de inclusión del estudio, realizándose dos grupos de tratamiento, siendo estos pacientes asignados a cada uno de ellos de forma randomizada en el momento de inclusión en el estudio. Estos grupos serán el grupo intervención, en el que se cambiaría la medicación que estén tomando por un placebo con el mismo formato y con las mismas pautas de administración; y el grupo control, que mantendría su mismo tratamiento sin cambios. Desde el momento de inclusión en el estudio se seguirá a los pacientes un total de 12 meses, evaluando los variables establecidas para alcanzar el objetivo primario y los secundarios en el momento de inclusión en el estudio, a los 6 meses y a los 12 meses, queriendo demostrar que el placebo es al menos no inferior en este tipo de pacientes que el tratamiento estándar.

2. Ámbito

El estudio será llevado a cabo en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia (Área VII de Salud de la Región de Murcia), incluyendo pacientes que atiendan a las consultas externas del Servicio de Neurología de dicho hospital que cumplan los criterios de inclusión, hasta completar el tamaño muestral establecido.

3. Tiempo de ejecución

Se propone un período de realización de 3 años, dedicando 25 meses para la planificación, reclutamiento de pacientes, a los que a partir del momento de inclusión del estudio se les someterá a la intervención y seguimiento de los mismos; y finalmente se podrán contar con otros 11 meses para el análisis y redacción de los resultados.

4. Población a estudio

Los sujetos susceptibles de ser incluidos en este estudio serán pacientes diagnosticados de demencia en estadio grave o muy grave que atiendan a las consultas externas del

Servicio de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia durante el período establecido para el desarrollo del estudio y que cumplan los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

-Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cualquier tipo de demencia (según los criterios de la Asociación Americana de Psiquiatría) [26] en estadio grave o muy grave determinado por la Escala de Deterioro Global de Riesberg, GDS 6 o 7 respectivamente [27].
- Uso de algún IACE y/o Memantina en los últimos 12 meses.
- Mantenimiento de la misma dosis de IACE y/o Memantina en los últimos 3 meses.
- Firma del consentimiento informado por el tutor legal o cuidador principal.

-Criterios de exclusión:

- Pacientes con esperanza de vida inferior a la duración del estudio.
- Pacientes que no puedan realizar el seguimiento en los tiempos establecidos por el estudio.
- Pacientes que no puedan venir acompañados siempre por el mismo cuidador.
- Pacientes con intervenciones u hospitalizaciones programadas durante el tiempo de seguimiento del estudio.

-Muestreo y tamaño muestral

Se realizará un muestreo no probabilístico tipo consecutivo, incluyéndose todos los sujetos elegibles hasta alcanzar el tamaño muestral deseado.

Se calcula el tamaño muestral para un diseño de no inferioridad, utilizando el software SampSize, con una ratio de sujetos 1:1, potencia del 80%, precisión del 5%, con una media y desviación estándar de la respuesta en cuanto a deterioro funcional en el grupo control, extraída de Hager *et al* [30], de 8'16 y 17'25 respectivamente, y un límite de no inferioridad establecido en 0'8. El cálculo arroja un tamaño muestral adecuado de 138 sujetos, que, asumiendo una tasa de pérdidas del 20%, finalmente quedaría en 173 sujetos.

5. Variables a estudio

5.1 Variables sociodemográficas basales:

- Edad (en años)
- Sexo (hombre/mujer)

5.2 Variables clínicas basales:

- Estadio en la Escala GDS (grave (6) o muy grave (7)) (Anexo 1).
- Tipo de tratamiento sintomático para demencia usado (rivastigmina, galantamina, donepezilo o Memantina).
- Evento adverso previo de la medicación (sí/no). Se considerará como evento adverso la aparición de cualquiera de los siguiente: náuseas, vómitos, diarrea, mareos, cuadro confusional, bradicardia, bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.
- Uso de algún neuroléptico concomitante (sí/no).
- Puntuación en la escala IDDD (33-99) (Anexo 2).
- Puntuación en el test MMSE (0-30) (Anexo 3).
- Puntuación en el test Neuropsychiatric Inventory (0-120) (Anexo 4).
- Puntuación en el índice de Barthel (0-100) (Anexo 5).

5.3 Variables resultado

Para el objetivo primario, empeoramiento clínico, se utilizará la validación española de la escala IDDD (Interview for Deterioration in Daily Living), construida con el fin de evaluar las actividades instrumentales y básicas de la vida diaria en pacientes con demencia. Su principal ventaja es la detección, gradación y seguimiento evolutivo funcional del paciente con demencia [28]. Es una escala sencilla que puede ser administrada de forma rápida por el personal sanitario y cuyos ítems son valorados por el cuidador principal del paciente. Contiene 33 ítems divididos en dos apartados: cuidado personal y actividades complejas. Cada ítem puntúa de 1 a 3. La puntuación total va de 33 a 99, siendo mayor la discapacidad cuanto mayor sea la puntuación [29]. Se considerará empeoramiento clínico, que será recogido como variable cualitativa dicotómica (Sí/No) la pérdida de 9 o más puntos en la escala.

Para los objetivos secundarios:

-Registro de eventos adversos. Se recogerá como variable cualitativa dicotómica (Sí/No), incluyéndose como evento adverso la aparición de cualquiera de los siguientes: náuseas, vómitos, diarrea, mareos, cuadro confusional, bradicardia, bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

-Valoración del estado cognitivo: realizada mediante la adaptación española del test MMSE, ya que se trata de una prueba ampliamente usada en la práctica clínica puesto que es breve y no requiere de ningún material específico para su administración, pudiendo ser administrado por cualquier personal sanitario. Cuenta con 10 ítems que evalúan diferentes funciones cognitivas: información ya aprendida, funciones visoespaciales simples, funciones ejecutivas, funciones básicas del lenguaje y fluidez semántica simple. Su puntuación varía desde 0 (mínimo) a 30 (máximo) [23]. Esta variable se medirá en el momento de inclusión del estudio, a los 6 meses de la intervención y a los 12 meses de la intervención.

-Valoración de síntomas psiquiátricos: para ello se utilizará la traducción al español del test Neuropsychiatric Inventory, que se realiza al cuidador principal del paciente y evalúa los síntomas neuropsiquiátricos de los pacientes, teniendo en cuenta la frecuencia y gravedad de los mismos según la percibe el cuidador. Su puntuación varía desde 0 (mínimo) a 120 (máximo) [24]. Esta variable se medirá en el momento de inclusión del estudio, a los 6 meses de la intervención y a los 12 meses de la intervención.

-Necesidad de mayor medicación neuroléptica para el control conductual: se recogerá como variable cualitativa dicotómica (sí/no), entendiéndose como necesidad de esta medicación tanto el aumento de dosis de un neuroléptico previo como la adición de un nuevo neuroléptico. Esta variable se medirá en el momento de inclusión del estudio, a los 6 meses de la intervención y a los 12 meses de la intervención.

-Valoración de la capacidad física de independencia de realizar actividades básicas de la vida diaria: se utilizará el Índice de Barthel, que mide la capacidad física de la persona para la realización de diez actividades básicas de la vida

diaria, obteniéndose una estimación cuantitativa del grado de dependencia del sujeto enfocada en la discapacidad física. Su puntuación varía de 0 (mínimo, totalmente dependiente) a 100 (máximo, totalmente independiente) [25]. Esta variable se medirá en el momento de inclusión del estudio, a los 6 meses de la intervención y a los 12 meses de la intervención.

6. Recogida de variables

El estudio será llevado a cabo en las Consultas Externas del Servicio de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, tratándose de consultas de neurología general donde acuden pacientes con todo tipo de patología neurológica. El neurólogo responsable de cada consulta será el encargado de identificar a aquellos pacientes que acudan a la consulta y que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Una vez identificados estos pacientes, se les informará verbalmente de la posibilidad de participar en este ensayo clínico, de la naturaleza y voluntariedad de este, de los riesgos y beneficios del estudio, y de la confidencialidad del mismo, complementándolo con una hoja de información (Anexo 6). Una vez conscientes de la información recibida, en el caso de aceptar participar en el proyecto de investigación, el paciente o su representante legal firmarán el consentimiento informado (Anexo 7), formando el paciente a partir de este momento parte de la población a estudio y recibiendo un código de identificación de seis cifras que se utilizará para recoger y analizar sus datos durante el desarrollo del proyecto.

En esta primera visita se rellenará un cuestionario al paciente o su representante legal por parte del médico responsable del paciente e investigador del proyecto, que incluirá las variables clínico-demográficas del paciente, así como las variables resultado (Anexo 8), y que pasará a formar parte de una base de datos creada para el proyecto de investigación, sólo accesible por el personal autorizado.

Una vez identificada la elegibilidad del paciente y firmado el consentimiento de participación, el investigador reclutador (médico encargado del paciente) solicitará su aleatorización a la Unidad de Investigación del Hospital General Universitario Reina Sofía, que procederá a la randomización del paciente a uno de los dos grupos de tratamiento. Para ello se generará una secuencia de números aleatorios con el programa

Epilat realizándose una aleatorización por bloques para asegurar que haya el mismo número de pacientes en cada brazo de tratamiento. El proceso de aleatorización se registrará mediante el código de identificación del paciente, el número aleatorio asignado y el brazo de tratamiento correspondiente. Esta asignación será además conocida por el Servicio de Farmacia Hospitalaria, encargado, a partir de ese momento, de suministrar el tratamiento, que tendrá el mismo formato y las mismas pautas de administración en ambos grupos, para asegurar el enmascaramiento. El paciente (o su representante legal), deberá comprometerse a recoger el tratamiento una vez al mes o a recibirlo en casa por correo postal si así lo elige. Las pautas de administración seguirán siendo las mismas al momento de inclusión en el estudio.

A los 6 y a los 12 meses de inicio del tratamiento el paciente (y su representante legal) acudirán nuevamente a la consulta de Neurología para su seguimiento, donde se recogerá una nueva hoja de datos (Anexo 9), que recogerá las variables establecidas para la obtención de resultados, registrándose en la base de datos del proyecto, pasando a la fase de análisis de datos.

7. Análisis de datos

Para el análisis de datos se creará una base de datos anónima, identificando a cada paciente con el código asignado. El análisis se realizará con el programa estadístico IBM SPSS Statistics, estableciéndose la precisión estadística mediante los intervalos de confianza del 95%.

La evaluación de valores atípicos, la detección y etiquetado de valores perdidos y/o no aplicables y la distribución de variables se evaluarán mediante pruebas de normalidad y diagramas de dispersión. Se estudiará la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas continuas con el test de Kolmogórov-Smirnov.

Se hará un análisis descriptivo de las variables socio-demográficas y clínicas basales. Las variables cualitativas se expresarán como valor absoluto y porcentaje y las cuantitativas como mediana y rango intercuartílico. Estas variables se compararán posteriormente usando la prueba Chi-Cuadrado en el caso de las cualitativas y con la prueba *t* de Student o análisis de la varianza (ANOVA) en el caso de las variables

cuantitativas con distribución normal. En el caso de que las variables cuantitativas no sigan una distribución normal ($p > 0'05$ en la prueba de Kolmogórov-Smirnov) se utilizarán test no paramétricos.

Para el contraste de hipótesis de las variables resultado, dado que se trata de un diseño de no inferioridad, utilizaremos un contraste de hipótesis unilateral o de una cola, con un valor de significación menor de $0'05$ ($p < 0'05$) y un límite de no inferioridad del 20%, es decir, la intervención deberá conseguir al menos el 80% del beneficio que consigue el control. Se utilizarán los mismos tests para variables cualitativas o cuantitativas, según corresponda, descritos previamente en las variables sociodemográficas y clínicas.

Por último, se realizará un análisis multivariante siendo las variables independientes la edad, el sexo, estadio en la escala GDS, tipo de tratamiento sintomático de demencia previo usado y uso de medicación neuroléptica concomitante.

Los análisis se realizarán tanto por protocolo como por intención de tratar.

8. Dificultades y limitaciones

El diseño del estudio intenta reducir al máximo la presencia de sesgos como el sesgo de selección mediante la aleatorización, el sesgo de clasificación mediante un diseño triple ciego, el sesgo por factor de confusión mediante un análisis multivariante y el sesgo de atrición mediante un análisis por intención de tratar. Además, utiliza como variable principal un resultado clínicamente relevante para el paciente como es la capacidad de realizar actividades básicas e instrumentales de la vida diaria evaluadas mediante una escala que contesta el cuidador principal del paciente, ya que en este tipo de pacientes (estadios avanzados de demencias) el grado de dependencia es alto por lo que otros tests quedan limitados por falta de colaboración del paciente.

Aún así el estudio presenta dificultades derivadas, en primer lugar, del tipo de paciente. Dada la limitación funcional de los pacientes puede que técnicamente sea difícil acudir físicamente al hospital para las visitas sucesivas en las consultas. El hecho de que se incluyan pacientes con cualquier tipo de demencia, ya que todos son candidatos a

recibir tratamiento sintomático para la misma, hace que, dependiendo del tipo de demencia, se tomen más o menos fármacos concomitantes que pueden alterar los resultados en cuanto a la variable efectos adversos o necesidad de medicación neuroléptica. Además, dada la avanzada edad esperable en la mayoría de pacientes, puede ocurrir la muerte del paciente durante el tiempo del estudio por otras causas naturales. Ambas situaciones nos llevarían a pérdidas durante el seguimiento, situación a tener en cuenta en el análisis estadístico.

Otra limitación es que se haya planteado como un estudio unicéntrico limitado al Área VII de Salud de la Región de Murcia, lo que puede derivar en características basales de los pacientes que difieran de pacientes pertenecientes a otras áreas de salud, limitando la extrapolación de los resultados a la población general.

Por último, puede que la principal limitación del estudio sea que la intervención se realiza con placebo, lo que puede derivar en dilemas éticos al tener que aleatorizar a una parte de los pacientes a dejar de recibir un tratamiento que ha demostrado eficacia, aunque modesta y en estudios a corto plazo, en pacientes con demencia en estadios moderados (no en el tipo de pacientes incluidos en el estudio), aunque su retirada ya se recoge en diversas Guías de Práctica Clínica en determinados supuestos.

VII. ASPECTOS ÉTICOS

En primer lugar, este proyecto de investigación será presentado y deberá de ser aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Los participantes habrán sido debidamente informados mediante una hoja de información (Anexo 6) con los objetivos e implicaciones de participar en el proyecto, la naturaleza anónima de la investigación, así como de su voluntariedad y posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento sin ninguna consecuencia negativa. Los participantes o sus representantes legales habrán de firmar el Consentimiento Informado (Anexo 7).

Este estudio seguirá los principios descritos en la Declaración de Helsinki (con la enmienda de Tokio 2004) de principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Todo el equipo participante en el estudio se compromete a salvaguardar la confidencialidad de los pacientes incluidos en el estudio, sus datos serán codificados y dicho código de identificación será eliminado de la base de datos una vez se obtengan los resultados.

VIII. PLAN DE TRABAJO

1. Equipo investigador

Investigador principal

María Martínez Zarco. Médico Interno Residente del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Investigadores colaboradores

Alba María Martínez Soto. Farmacéutico Interno Residente del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Alberto González Romero. Médico Interno Residente del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Ester Marín Conesa. Médico Interno Residente del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Juan Antonio Valera Iniesta. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

María Luisa Martínez Navarro. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Ana María García Medina. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

José Manuel Rodríguez García. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

José Marín Marín. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Pedro Antonio Sánchez Ayaso. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

María Purificación Salmerón Ato. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Verónica Giménez de Béjar. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Esther Hernández Hortelano. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

2. Experiencia y distribución de tareas del equipo investigador

Todos los miembros del equipo investigador son licenciados o graduados en Medicina o Farmacia, cuentan con amplia experiencia en la práctica clínica en el campo de la neurología y farmacia hospitalaria y desarrollan su actividad asistencial en el ámbito de realización del estudio. Además cuentan con experiencia en el ámbito de la investigación tanto por el desarrollo y tutela de tesis doctorales, publicaciones científicas en revistas nacionales e internacionales y comunicaciones a congresos nacionales e internacionales en el campo de la neurología y farmacología.

Cada uno de los investigadores pertenecientes al servicio de Neurología se encargará del reclutamiento de pacientes y su seguimiento en consultas externas, suministrar la hoja de información (Anexo 6), proporcionar el consentimiento informado (Anexo 7) y recogida de variables mediante las hojas diseñadas para tal fin (Anexos 8 y 9). El investigador perteneciente al servicio de farmacia hospitalaria se encargará de suministrar el tratamiento según grupo asignado a los pacientes.

3. Cronograma de desarrollo del proyecto

-Fase preliminar: Octubre 2021.

Se comenzará manteniendo una reunión de todo el personal implicado en el estudio, desde los investigadores participantes hasta el personal sanitario no médico implicado, como enfermería de consultas externas, servicio de Farmacia, personal estadístico, representantes del Comité de Ética del hospital y gerencia para exponer los objetivos del estudio, tipo de paciente incluido, cronograma y cuestiones técnicas de realización. Se

expondrá a su vez el borrador de la hoja de información, el consentimiento informado y la hoja de recogida de datos, a fin de ser aprobado por todos los implicados en el estudio. En esta reunión se resolverán todas las dudas planteadas y se modificarán, si es necesario, los modelos de hoja de recogida de datos.

-Fase de reclutamiento, intervención y seguimiento de pacientes: Noviembre 2021-
Noviembre 2023.

Se dedicarán 2 años completos al reclutamiento de pacientes y desarrollo de la intervención y su seguimiento. Se comenzará con el normal desarrollo de las consultas externas de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía y según vayan atendiendo los pacientes, serán identificados como candidatos a participar en el estudio aquellos que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. En caso de que el paciente sea candidato a ser incluido en el estudio, en esta primera visita, se les explicará al paciente y su cuidador principal la naturaleza del estudio de forma verbal y por escrito mediante la hoja de información. En el caso de aceptar participar, el paciente si se encuentra capacitado, su tutor legal o su cuidador principal, en el caso de no haber llevado a cabo los trámites de incapacitación, firmarán el consentimiento informado pasando en ese momento a ser incluido en el estudio.

El investigador reclutador, que será el médico encargado de la consulta a la que atienda el paciente, una vez incluido dicho paciente, rellenará la hoja de datos diseñada para la primera visita (Anexo 8) e informará a la Unidad de Investigación del Hospital General Universitario Reina Sofía, que procederá a registrar al paciente como participante del ensayo, generar un código de identificación anonimizado del mismo, registrar la información de primera hoja de datos y a randomizar al paciente a uno de los dos grupos de tratamiento. Una vez conocido el grupo al que pertenece el paciente se informará al Servicio de Farmacia Hospitalaria, que se pondrá en contacto con el paciente o su cuidador principal, para suministrar el tratamiento de la forma que mejor convengan ambas partes. Las pautas de administración seguirán siendo las mismas al momento de inclusión en el estudio, hecho que será explicado en la misma primera visita donde fue reclutado el paciente por el investigador principal.

A los 6 y a los 12 meses de inicio del tratamiento el paciente (y su representante legal o cuidador principal) acudirán nuevamente a la consulta de Neurología para su

seguimiento, donde se recogerá una nueva hoja de datos (Anexo 9), que recogerá las variables establecidas para la obtención de resultados, registrándose en la base de datos del proyecto. El equipo investigador estará a disposición de resolver cualquier inconveniente que vaya surgiendo durante la fase de desarrollo a través del contacto preestablecido en la hoja de información. En la tercera visita, que se corresponde a los 12 meses de iniciado el tratamiento y una vez recogida la tercera hoja de datos (Anexo 9) la participación del paciente en la fase de intervención dará por finalizada, dándole la opción al paciente y/o su cuidador principal de continuar con el tratamiento previo o seguir con el tratamiento al que fueron randomizados.

Este procedimiento será repetido con cada uno de los pacientes incluidos, siendo el tiempo total individual de intervención y seguimiento de 12 meses, por lo que la fase de reclutamiento finalizará en noviembre de 2022 y la de intervención y seguimiento en Noviembre de 2023.

-Fase de análisis de datos y obtención de resultados: Diciembre 2023 – Octubre 2024.

Una vez completada la base de datos tras los dos años de reclutamiento y recogida de resultados, éstos serán analizados por un estadístico de la Unidad de Investigación del Hospital Reina Sofía, que desconocerá la asignación de cada paciente, obteniendo los resultados que serán comunicados en otra reunión a todos los investigadores participantes. Por último, la investigadora principal, con ayuda del equipo investigador, redactará los resultados y conclusiones del estudio, momento en el que se informará también a los pacientes y/o cuidador principal del paciente por el medio que ellos deseen (telefónico, correo postal o cita presencial), pudiendo continuar con su tratamiento habitual o abandonar la medicación si los resultados muestran la no inferioridad del placebo. A partir de este momento los resultados podrán ser publicados.

IX. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS PREVISIBLES

Este estudio representa una investigación muy novedosa que intenta aportar evidencia científica objetiva sobre una práctica clínica que ya se lleva a cabo en base a la experiencia clínica del médico encargado de los pacientes con demencias en estadios graves o muy graves, y es que llegados a fases de dependencia muy severa el sustrato neuroquímico sobre el que actúa la medicación sintomática en demencias se ha perdido, no teniendo sentido continuar con un tratamiento que no está aportando ningún beneficio. Incluso hay países de la Unión Europea que han comenzado a dejar de financiar la medicación sintomática en demencias en estadios graves, dada la falta de ensayos clínicos bien diseñados que incluyan este tipo de pacientes con un seguimiento prolongado.

Por tanto, si los resultados de este estudio demuestran que el placebo es por lo menos no inferior al tratamiento estándar en demencia severa, sin que por otro lado se produzca el empeoramiento en los síntomas conductuales que obliguen a aumentar la dosis de fármacos neurolépticos usada en cada paciente, se podrán realizar recomendaciones de retirada de medicación en demencias basadas en la evidencia científica, disminuir los efectos secundarios de la medicación y los derivados de su interacción con medicaciones concomitantes, así como dar lugar a análisis de coste-efectividad del tratamiento para evaluar el ahorro económico que supondría y lanzar nuevas hipótesis de cara a identificar, por ejemplo, si hay algún subtipo de demencia que se beneficiaría de retirar o mantener el tratamiento sintomático.

X. PRESUPUESTO

- **Gastos de personal:** en el estudio participarán como investigadores y colaboradores personal del Hospital general Universitario Reina Sofía, por lo que no serán necesarios gastos extras en este sentido, pero sí siendo necesario contratar a un estadístico para el análisis de los resultados, debiendo contar con un sueldo de entre 1000-2000 euros.
- **Gastos de ejecución:** se estima la necesidad de material de papelería y gastos de impresión de documentos, así como envíos a través de correo postal en unos 500 euros. Será necesaria la fabricación del placebo en el número y cantidad necesaria para los pacientes asignados a esta intervención y en el mismo formato que la medicación que estuvieran tomando, estimándose estos gastos en 10.000 euros. Ç
- **Gasto de difusión:** Además es esperable la difusión de los resultados en revistas de acceso abierto, que en muchas ocasiones habrá que pagar y en congresos nacionales e internacionales, con las correspondientes inscripciones y financiación de la estancia en los mismos, destinando para ello 6000 euros.

Se estima un coste aproximado total del estudio en 18500 euros.

XI. DECLARACIÓN DE CONTRIBUCIÓN DEL ALUMNO

Yo, María Martínez Zarco, declaro haber sido la autora íntegra de este trabajo fin de Máster en formato proyecto de investigación, desarrollando el plan de trabajo a través de una idea derivada de situaciones planteadas en la práctica clínica habitual con una base teórica que he desarrollado a través de una búsqueda sistemática en la literatura sobre el tema planteado en el proyecto de investigación. He elaborado los diferentes apartados del proyecto de investigación según lo indicado en la asignatura “Trabajo Fin de Máster” del Máster en Investigación en Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández, aplicando los conocimientos adquiridos durante el desarrollo del mismo.



XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández M, Gramunt N, Blanco E, Molinuevo JL, Zarranz JJ. Demencias. En: JJ Zarranz, director. Neurología. 6ª Ed. Barcelona: Elsevier; 2018. 659-691.
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri C. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis, *Alzheimers Dement*. 2013; 9(1): 63-75.
3. Pinto T, Lanctôt K, Herrmann N. Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer's type. *Ageing Res Rev*. 2011; 10(4): 404-12.
4. Manzano S, Gil MJ. Enfermedad de Alzheimer. En: Manual de Práctica Clínica en Neurofarmacología, Start & Stop. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019. 1ª Ed. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2019. 211-226.
5. Coll-de-Tuero G, López-Pousa S, & Vilalta-Franch J. ¿Cuándo suspender el tratamiento farmacológico específico en el Alzheimer?. *Aten Primaria*. 2001; 43 (11): 565-567.
6. Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. *Am Fam Physician*. 2011; 83(15): 1403-12.
7. Hogan. Long-term efficacy and toxicity of cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry*. 2014; 59(12): 618-23.
8. Buckley JS, Salpeter SR. A risk-benefit assessment of dementia medications: systematic review of the evidence. *Drugs Aging*. 2015; 32 (6):453-67.
9. Niznik JD, Zhao X, He M, Aspinall SL, Hanlon JT, Nace D *et al*. Factors associated with deprescribing AChEIs in older NH residents with severe dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2019; 67 (9): 1871-79.
10. Fillit H, Hofbauer RK, Setyawan J, Tourkodimitris S, Fridman M, Pejović V, Miller ML, Erder MH, Lyketsos C. Memantine discontinuation and the health status of nursing home residents with Alzheimer's disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(9):636-644.
11. Gallo C, Vilosio J, Saimovici J. Actualización de los criterios STOPP-START, una herramienta para la detección de medicación potencialmente inadecuada en ancianos. *Evid Act Pract Ambul*. 2015;18(4):124-29.
12. Wimo A. Long-term effects of Alzheimer's disease treatment. *Lancet Neurol*. 2015; 14(12): 1145-46.
13. Fernández Domínguez MJ, Hernández Gómez M, Garrido Barral A, González Moneo MJ. Haciendo equilibrios entre los riesgos y beneficios del tratamiento farmacológico en demencia, dolor crónico y anticoagulación en personas mayores. *Aten Primaria*. 2018; 50(2): 39-50.
14. Rodríguez D, Formiga F, Fort I, Robles MJ, Barranco E, Cubí D. (2012). Tratamiento farmacológico de la demencia: cuándo, cómo y hasta cuándo. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Demencias de la Sociedad Catalana de Geriatria y Gerontología. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012; 47(5): 228-233.
15. 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; 210(4): 174-79.
16. Renn BN, Asghar-Ali AA, Thielke S, Catic A, Martini SR, Mitchell BG, Kunik K. A Systematic Review of Practice Guidelines and Recommendations for Discontinuation of Cholinesterase Inhibitors in Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018; 26(2): 134-147.

17. Maclagan LC, Bronskill SE, Guan J, Campitelli MA, Herrmann N, Lapane KL et al. Predictors of Cholinesterase Discontinuation during the First Year after Nursing Home Admission. *J Am Med Dir Assoc.* 2018; 19(11): 959-66.
18. Scarpini E, Bruno G, Zappalà G, Adami M, Richarz U, Gaudig M, Jacobs A, Schäuble B. 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.* 2011; 26(2): 211-20.
19. Molinuevo JL, Arranz FJ. Evaluación de las estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico en la práctica clínica habitual en pacientes incumplidores con demencia tipo Alzheimer. *Rev Neurol.* 2012; 54(2): 65-73.
20. O'Regan J, Lanctôt KL, Mazareeuw G, Herrmann MD. Cholinesterase Inhibitor Discontinuation in Patients with Alzheimer's Disease: A meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Psychiatry.* 2015; 76(11): 1424-31.
21. Herrmann N, O'Regan J, Ruthirakuhan M, Kiss A, Eryavec G, Williams E, Lanctôt K. A Randomized Placebo-Controlled Discontinuation study of Cholinesterase inhibitors in Institutionalized Patients with Moderate to Severe Alzheimer Disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2016; 17(2):142-7.
22. Soler A, Amer G, Leiva A, Ripoll J, Llorente MA, Leiva A, Taltavull JM, Molina R, Llobera J. Continuation versus discontinuation of treatment for severe dementia: randomized, pragmatic, open-label, clinical trial to evaluate the efficacy of continuing drug treatment in patients with severe dementia (STOP-DEM). *BMC Geriatr.* 2019; 19(1): 101.
23. Buiza C, Navarro A, Díaz-Orueta, González U, Álaba J, Arriola E, Yanguas JJ. Evaluación breve del estado cognitivo de la demencia en estadios avanzados: resultados preliminares de la validación española del Severe Mini-Mental State Examination. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011; 46(3): 131-38.
24. 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.
25. Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el Índice de Barthel. *Rev Esp Salud Publica.* 1997; 71(2): 127-137.
26. Canguli M, Blacker D, Faison W, Grant I, Lenze EJ, Paulsen JS, Sachdev PS. Trastornos neurocognitivos. En: Schultz, editor. *Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)*. 5ª ed. Arlington: Panamericana; 2014. 591-643.
27. Reisberg B, Ferris SH, de León MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 1982; 139(9): 1136-9.
28. Martín Sánchez FJ, Gil Gregorio P. Valoración funcional en demencia grave. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2006; 41(1): 43-9.
29. Böhm P, Peña-Casanova J, Aguilar M, Hernández G, Sol JM, Blesa R. Clinical validity and utility of the interview for deterioration of daily living in dementia for Spanish-speaking communities NORMACODEM Group. *Int Psychogeriatr.* 1998; 10(3): 261-70.
30. Hager K, Baseman A, Nye JS, Brashear HR, Han J, Sano M, Davis B, Richards HM. Effects of galantamine in a 2-year, randomized, placebo-controlled study in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014; 21(10): 391-401.

XIII. ANEXOS

Anexo 1. *Escala GDS*, extraída de Reisberg *et al*, traducción al español, 1982.

-GDS 1, ausencia de alteración cognitiva. Se corresponde con el individuo normal:

- Ausencia de quejas subjetivas.
- Ausencia de trastornos evidentes de la memoria en la entrevista clínica.

-GDS 2, disminución cognitiva muy leve. Se corresponde con el deterioro cognitivo subjetivo:

Quejas subjetivas de defectos de memoria, sobre todo en:

- Olvido de dónde ha colocado objetos familiares.
- Olvido de nombres previamente bien conocidos.

No hay evidencia objetiva de defectos de memoria en el examen clínico.

No hay defectos objetivos en el trabajo o en situaciones sociales.

Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología.

-GDS 3, defecto cognitivo leve. Se corresponde con el deterioro cognitivo leve:

Primeros defectos claros: manifestaciones en una o más de estas áreas:

- El paciente puede haberse perdido en un lugar no familiar.
- Los compañeros detectan rendimiento laboral pobre.
- Las personas más cercanas detectan defectos en la evocación de palabras y nombres.
- Al leer un párrafo de un libro retiene muy poco material.
- Puede mostrar una capacidad muy disminuida en el recuerdo de las personas nuevas que ha conocido.
- Puede haber perdido o colocado en un lugar erróneo un objeto de valor.
- En la exploración clínica puede hacerse evidente un defecto de concentración.

Un defecto objetivo de memoria únicamente se observa con una entrevista intensiva.

Aparece un decremento de los rendimientos en situaciones laborales o sociales exigentes.

La negación o desconocimiento de los defectos se hace manifiesta en el paciente.

Los síntomas se acompañan de ansiedad discreta-moderada.

-GDS 4, defecto cognitivo moderado. Se corresponde con una demencia en estadio leve:

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.

-GDS 5, defecto cognitivo moderado-grave. Se corresponde con una demencia en estadio moderado:

El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia.

No recuerda datos relevantes de su vida actual: su dirección o teléfono de muchos años, los nombres de familiares próximos (como los nietos), el nombre de la escuela, etc.

Es frecuente cierta desorientación en tiempo (fecha, día de la semana, estación, etc.) o en lugar.

Una persona con educación formal puede tener dificultad contando hacia atrás desde 40 de cuatro en cuatro, o desde 20 de dos en dos.

Mantiene el conocimiento de muchos de los hechos de mayor interés concernientes a sí mismo y a otros.

Invariablemente sabe su nombre, y generalmente el de su pareja e hijos.

No requiere asistencia en el aseo ni en la comida, pero puede tener cierta dificultad en la elección de la ropa adecuada.

-GDS 6, defecto cognitivo grave. Se corresponde con una demencia en estadio moderadamente grave:

Ocasionalmente puede olvidar el nombre de su pareja, de quien, por otra parte, depende totalmente para sobrevivir.

Desconoce los acontecimientos y experiencias recientes de su vida.

Mantiene cierto conocimiento de su vida pasada, pero muy fragmentario.

Generalmente desconoce su entorno, el año, la estación, etc.

Puede ser incapaz de contar desde 10 hacia atrás, y a veces hacia adelante.

Requiere cierta asistencia en las actividades cotidianas.

Puede tener incontinencia o requerir ayuda para desplazarse, pero puede ir a lugares familiares.

El ritmo diurno está frecuentemente alterado.

Casi siempre recuerda su nombre.

Frecuentemente sigue siendo capaz de distinguir entre las personas familiares y no familiares de su entorno.

Cambios emocionales y de personalidad bastante variables, como:

- Conducta delirante: puede acusar de impostora a su pareja, o hablar con personas inexistentes, o con su imagen en el espejo.
- Síntomas obsesivos, como actividades repetitivas de limpieza.
- Síntomas de ansiedad, agitación e incluso conducta violenta, previamente inexistente.
- Abulia cognitiva, pérdida de deseos, falta de elaboración de un pensamiento para determinar un curso de acción propositivo.

-GDS 7, defecto cognitivo muy grave. Se corresponde con una demencia en estadio grave.

Pérdida progresiva de las capacidades verbales. Inicialmente se pueden verbalizar palabras y frases muy circunscritas, y en las últimas fases no hay lenguaje, únicamente gruñidos.

Incontinencia de orina. Requiere asistencia en el aseo y en la alimentación.

Se van perdiendo las habilidades psicomotoras básicas, como la deambulaci3n.

El cerebro es incapaz de decir al cuerpo lo que ha de hacer. Frecuentemente aparecen signos y sntomas neurol3gicos generalizados y corticales.

Anexo 2. Validación española de la escala IDDD, Böhm *et al*, 1998.

Escala IDDD (Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia)

1. No necesita ayuda o no hay cambios en la ayuda que necesita
2. A veces necesita ayuda o necesita ayuda con más frecuencia
3. (Casi) siempre necesita ayuda o necesita ayuda con mucha más frecuencia
8. Nunca ha realizado la actividad / ya no la realizaba antes
9. El cuidador no puede juzgar la iniciativa o el desarrollo de actividades

Cuidado personal

- | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|---|
| 1. Tiene usted que decirle que se lave (tener iniciativa para lavarse, no solamente las manos o la cara sino también todo el cuerpo) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 2. Ha de ayudarle a lavarse (encontrar el jabón, enjabonarse, y enjuagarse el cuerpo) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 3. Ha de decirle que se debería secar (tener iniciativa en secarse, por ejemplo, buscando o yéndole a buscar la toalla) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 4. Ha de ayudarle a secarse (secarle partes del cuerpo) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 5. Ha de decirle usted que debería vestirse (tener iniciativa en vestirse, por ejemplo dirigiéndose al armario) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 6. Debe ayudarle a vestirse (poniéndole las prendas adecuadamente) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 7. Debe ayudarle a abrocharse los zapatos, usar cremalleras o botones | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 8. Debe usted decirle que se debería cepillar los dientes o peinarse (iniciativa) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 9. Debe usted ayudarle a cepillarse los dientes | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 10. Debe usted ayudarle a peinarse | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 11. Debe decirle que debe comer (tener iniciativa en comer, en caso de que la comida sea proporcionada por otros, se debe preguntar si tendría iniciativa espontánea) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 12. Debe usted ayudarle a preparar una rebanada de pan | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 13. Debe usted ayudarle a cortar carne o patatas | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 14. Debe usted ayudarle a beber o comer | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 15. Debe decirle que vaya al wc (tener la iniciativa de ir al wc cuando sea necesario) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 16. Debe ayudarle en el wc (desvestirse, usar el wc, usar el papel higiénico) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |

Actividades complejas

- | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|---|
| 17. Debe usted ayudarle a orientarse en casa (encontrar las distintas habitaciones) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 18. Debe usted ayudarle a orientarse en entornos familiares fuera de casa | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 19. Tiene iniciativa de comprar con la misma frecuencia que antes (tener la iniciativa de calcular lo que necesita) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 20. Ha de ayudarle a comprar (orientándole en las tiendas, obteniendo los productos en la cantidad necesaria) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 21. Debe usted, o el empleado de la tienda, decirle que ha de pagar | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 22. Ha de ayudarle usted, o el empleado de la tienda, en el acto de pagar (saber cuánto debe pagar y cuánto le han de devolver) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 23. Tiene interés en el periódico, libros o correo con la misma frecuencia que antes | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 24. Debe usted ayudarle en la lectura (entender el lenguaje escrito) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 25. Debe usted ayudarle a escribir una carta o postal o a rellenar un impreso (escribiendo más de una frase) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 26. Es capaz de empezar una conversación con otra persona con la misma frecuencia que antes | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 27. Debe usted ayudarle a expresarse verbalmente | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 28. Es capaz de poner atención en una conversación con otra persona con la misma frecuencia que antes | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 29. Debe usted ayudarle a comprender el lenguaje hablado | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 30. Tiene iniciativa en usar el teléfono con la misma frecuencia que antes (en responder al teléfono o llamando a alguien) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 31. Debe usted ayudarle en el uso del teléfono (respondiendo o llamando a alguien) | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 32. Debe usted ayudarle a buscar cosas por casa | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |
| 33. Debe usted decirle que apague el gas o la cafetera | <input type="checkbox"/> | 1 | <input type="checkbox"/> | 2 | <input type="checkbox"/> | 3 | <input type="checkbox"/> | 8 | <input type="checkbox"/> | 9 |

Rango de puntuación: 33-99.

Anexo 3. Validación española de la prueba *MiniMental State Examination*. Extraída de Buiza *et al*, 2011.

Tabla 1
Severe Mini-Mental State Examination con las puntuaciones asociadas para cada ítem

Pregunta	Puntuación
<i>Nombre (1 punto si se aproxima; 3 si es exacto)</i>	
1. Nombre.....	0-1-3
2. Apellido.....	0-1-3
<i>Fecha de nacimiento (1 punto si hay algún elemento correcto; 2 si es totalmente exacto)</i>	
a Nacimiento.....	0-1-2
<i>Repetir tres palabras (1 punto por cada palabra)</i>	
a Pájaro.....	0-1
b Casa.....	0-1
c Paraguas.....	0-1
<i>Seguir instrucciones sencillas (1 punto por obedecer la orden; 2 puntos por seguir obedeciendo la orden [5 segundos] hasta que se le diga que pare)</i>	
a Levante la mano.....	0-1-2
b Cierre los ojos.....	0-1-2
<i>Nombrar objetos simples (1 punto por cada objeto)</i>	
a Bolígrafo.....	0-1
b Reloj.....	0-1
c Zapato.....	0-1
<i>Escribir su nombre (1 punto si se acerca; 2 si es totalmente exacto)</i>	
a Nombre.....	0-1-2
b Apellido.....	0-1-2
<i>Dibujar un círculo a la orden (1 punto)</i>	
a Círculo.....	0-1
<i>Dibujar un cuadrado (1 punto)</i>	
a Cuadrado.....	0-1
<i>Nombrar animales (número de animales en 1 minuto)</i>	
• 1-2 animales: 1 punto	0-1-2-3
• 3-4 animales: 2 puntos	
• Más de 4 animales: 3 puntos	
<i>Deletrear SOL hacia delante (1 punto por cada letra en el orden correcto)</i>	
a S.....	0-1
b O.....	0-1
c L.....	0-1

Anexo 4. Traducción al español del *Neuropsychiatric Inventory*, traducido de Cummings *et al*, 1994.

NPI (Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings)

Trastornos neuropsiquiátricos: multiplicar frecuencia por gravedad

Trastorno	No Valorable (Marcar)	Frecuencia	Gravedad	Total (Frecuencia x Gravedad)
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	
Puntuación total				

Significado de los valores

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 molestia 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)

El rendimiento psicométrico del Inventario Neuropsiquiátrico (Neuropsychiatric Inventory, NPI) es muy elevado para la valoración de los síntomas no cognitivos en los pacientes con demencia, y permite realizar un seguimiento de la eficacia de los tratamientos sobre esos aspectos. No se han incluido aquí las subescalas de alimentación y sueño.

Anexo 5. Índice de Barthel, extraído de Cid-Ruzafa y Damián-Moreno, 1997.

ÍNDICE DE BARTHEL (ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA)

Comer	- Totalmente independiente	10
	- Necesita ayuda para cortar carne, pan, etc	5
	- Dependiente	0
Lavarse	- Independiente. Entra y sale solo del baño	5
	- Dependiente	0
Vestirse	- Independiente. Capaz de ponerse y quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	- Necesita ayuda	5
	- Dependiente	0
Arreglarse	- Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc	5
	- Dependiente	0
Deposiciones	- Continente	10
	- Ocasionalmente algun episodio de incontinencia o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
	- Incontinente	0
Micción	- Continente o es capaz de cuidarse la sonda	10
	- Ocasionalmente, máx un episodio de incontinencia en 24h,necesita ayuda para cuidar la sonda	5
	- Incontinente	0
Usar el retrete	- Independiente para ir al WC, quitarse y ponerse la ropa	10
	- Necesita ayuda para ir al WC, pero se limpia solo	5
	- Dependiente	0
Trasladarse	- Independiente para ir del sillón a la cama	15
	- Mínima ayuda física o supervisión	10
	- Gran ayuda pero es capaz de mantenerse sentado sin ayuda	5
	- Dependiente	0
Deambular	- Independiente, camina solo 50 metros	15
	- Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50m	10
	- Independiente en silla de ruedas, sin ayuda	5
	- Dependiente	0
Escalones	- Independiente para subir y bajar escaleras	10
	- Necesita ayuda física o supervisión	5
	- Dependiente	0
TOTAL		

Valoración de la incapacidad funcional:

100 Total independencia (siendo 90 la máxima si el paciente usa silla de ruedas)

60 Dependencia leve

35-55 Dependencia moderada

20-35 Dependencia severa

20 Dependencia total

Anexo 6: Hoja de información al paciente y cuidador principal. Folleto diseñado por el equipo investigador.

Título del estudio

“Retirada de medicación en demencias: un futuro no tan lejano”

Investigador principal

María Martínez Zarco. Médico Interno Residente del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Investigadores colaboradores

Alba María Martínez Soto. Farmacéutico Interno Residente del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Alberto González Romero. Médico Interno Residente del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Ester Marín Conesa. Médico Interno Residente del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Juan Antonio Valera Iniesta. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

María Luisa Martínez Navarro. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Ana María García Medina. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

José Manuel Rodríguez García. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

José Marín Marín. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Pedro Antonio Sánchez Ayaso. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

María Purificación Salmerón Ato. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Verónica Giménez de Béjar. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Esther Hernández Hortelano. Facultativo Adjunto Especialista en Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Lugar de realización

Consultas Externas de Neurología y Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Introducción

Soy María Martínez Zarco, médico interno residente del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, de la especialidad de Neurología. Estamos realizando un estudio sobre los riesgos/beneficios de retirar la medicación sintomática en pacientes diagnosticados de demencia. En este documento se la proporciona información detallada acerca de esta investigación, con el objetivo de poder valorar la participación en la misma. En caso de mayores dudas, podrá contactar con cualquier miembro del equipo investigador en el lugar de realización del estudio.

Propósito

Las demencias se consideran una enfermedad neurodegenerativa irreversible que supone un deterioro de la capacidad funcional y cognitiva de los pacientes y que llegados a fases avanzadas lleva a una situación de dependencia absoluta de los pacientes. Durante el curso de la enfermedad se toman diversos tratamientos sintomáticos enfocados a retrasar el avance de esta y disminuir la necesidad de asociar otras medicaciones que ayudan al control de los síntomas conductuales de los pacientes afectados, pero estos tratamientos no están exentos de efectos secundarios. En este estudio se propone que llegados a fases de demencias avanzadas, donde la dependencia

funcional y el deterioro cognitivo de los pacientes es alto, y dado que los tratamientos sintomáticos en demencias no han demostrado su efectividad en estudios de larga duración, se podría retirar este tratamiento sintomático, evaluando si la retirada produce un empeoramiento clínico o no mayor al esperable por el avance de la propia enfermedad (es decir, si no tomaran ningún tipo de tratamiento), que sería el objetivo del estudio.

Tipo de intervención de la investigación

Se trata de un estudio tipo ensayo clínico aleatorizado, paralelo y triple ciego. En este estudio se seleccionan pacientes que cumplen unos criterios de inclusión (diagnóstico de demencia en estadio grave o muy grave, uso de algún tratamiento sintomático para demencia en los últimos 12 meses, mantenimiento de la misma dosis del tratamiento sintomático en los últimos 3 meses y firma del consentimiento informado por el tutor legal o por el paciente en caso de no estar incapacitado) y se les divide en dos grupos de forma aleatoria. Uno de los grupos continuará con su tratamiento habitual y el otro recibirá, bajo el mismo formato, un placebo (sustancia sin principio activo), sin que el paciente, el neurólogo encargado de recoger los resultados o el estadístico encargado de analizar los datos sepan a qué grupo ha sido asignado el paciente. Se valorarán varias características del paciente al inicio del estudio (edad, sexo, estadio de demencia, tipo de tratamiento previo, efectos adversos previos de la medicación, y puntuaciones en diversas pruebas que evalúan su capacidad de realizar actividades de la vida diaria, estado cognitivo, síntomas conductuales o capacidad física) y a los 6 y 12 meses posteriores a la intervención. Finalmente se analizarán y compararán los resultados en el grupo que ha continuado su tratamiento y en el que ha recibido placebo, para alcanzar el objetivo del estudio.

A partir del momento de inclusión en el estudio y dada la obligatoriedad de mantener el tratamiento oculto al paciente, el tratamiento se les proporcionará a los pacientes (o sus representantes legales) en el Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital General Universitario Reina Sofía, pudiendo solicitar su recogida presencial o su envío a domicilio por correo postal, siguiendo las pautas indicadas por su médico responsable.

Selección de participantes

Serán candidatos a participar en este estudio todos los pacientes con diagnóstico de demencia severa o muy severa seguidos en las consultas externas de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia y que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, durante el tiempo establecido para la realización del estudio.

Voluntariedad de la participación y derecho a abandonar el estudio

La participación en el estudio es totalmente voluntaria. El hecho de no participar no supondrá ningún tipo de perjuicio en su asistencia sanitaria del paciente o penalización económica. El paciente puede abandonar (o el representante legal puede decidir que abandone) el estudio en cualquier momento de la realización del mismo, sin que suponga ningún tipo de perjuicio en la asistencia sanitaria del mismo o penalización económica.

Comunicación de resultados

Una vez obtenidos los resultados, les serán comunicados tanto al paciente como a su representante legal por los métodos de su elección (presencial, correo postal, llamada telefónica). Una vez informados los participantes, los resultados se difundirán en congresos científicos tanto nacionales como internacionales y serán publicados en revistas científicas de alto impacto, a fin de compartir los conocimientos obtenidos con el resto de la comunidad científica interesada.

Confidencialidad

Los datos del paciente, así como la información de carácter personal utilizada en este proyecto será manejada de forma confidencial, según lo dispuesto en las leyes vigentes de Protección de Datos de Carácter Personal. La identificación de los participantes durante el proyecto se realizará por un número en lugar del nombre. Sólo los investigadores participantes tendrán acceso a la información. Los resultados obtenidos no contendrán información de carácter personal.

Contacto

En caso de querer solicitar más información o en caso de duda en cualquier momento del desarrollo del proyecto o tras su finalización, podrá contactar con la investigadora

principal de forma presencial en el Servicio de Neurología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, a través del teléfono del mismo, o a través del email mariazarco@gmail.com .



Anexo 7: Formulario de Consentimiento Informado para la aceptación de la participación en el proyecto “Retirada de medicación en demencias: un futuro no tan lejano”.

D./Da: _____, con domicilio en _____ y DNI nº _____ declaro que:

- He sido seleccionado para participar en el proyecto de investigación “Retirada de medicación en demencias: un futuro no tan lejano”.
- He sido informado de los objetivos, procedimientos e implicaciones del proyecto.
- He recibido la información directamente de: _____, siendo uno de los investigadores del proyecto.
- He leído la hoja de información con los detalles concernientes a la realización del proyecto de investigación.
- He podido exponer mis dudas respecto a la investigación y éstas han sido resueltas.
- Entiendo que la cesión de mis datos personales es únicamente con fines investigadores y que la confidencialidad será respetada.
- Doy mi conformidad para la utilización de mis datos según se explica en la hoja de información del proyecto.
- Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que podrá ser contactado durante el desarrollo del proyecto ante cualquier inconveniente.
- Comprendo que puedo retirar el Consentimiento Informado y por tanto mi participación en el estudio en cualquier momento, sin tener que ofrecer ningún motivo y sin que suponga ningún perjuicio económico o en mi asistencia médica.
- Accedo a que se compartan públicamente con fines científicos los resultados obtenidos de esta investigación.

Y por tanto consiento voluntariamente participar como sujeto en el proyecto “Retirada de medicación en demencias: un futuro no tan lejano”.

En _____, a _____, de _____ de _____.

Firma del participante

Firma y DNI del investigador responsable

En el caso de que el paciente se halle incapacitado legalmente, este Consentimiento Informado y por tanto la participación en el estudio de investigación “Retirada de medicación en demencias: un futuro no tan lejano” deberá de ser aceptado por el representante legal del mismo.

Yo: _____, con DNI n° _____, representante legal de _____, con DNI n° _____, declaro que :

- Mi representado ha sido seleccionado para participar en el proyecto de investigación “Retirada de medicación en demencias: un futuro no tan lejano”.
- He sido informado de los objetivos, procedimientos e implicaciones del proyecto.
- En mi presencia se ha informado al paciente sobre su participación en este proyecto de investigación, de forma adaptada a su nivel de comprensión, estando de acuerdo en participar en el estudio.
- He recibido la información directamente de: _____, siendo uno de los investigadores del proyecto.
- He leído la hoja de información con los detalles concernientes a la realización del proyecto de investigación.
- He podido exponer mis dudas respecto a la investigación y éstas han sido resueltas.

- Entiendo que la cesión de los datos personales de mi representado es únicamente con fines investigadores y que la confidencialidad será respetada.
- Doy mi conformidad para la utilización de los datos de mi representado según se explica en la hoja de información del proyecto.
- Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que podrá ser contactado durante el desarrollo del proyecto ante cualquier inconveniente.
- Comprendo que puedo retirar el Consentimiento Informado y por tanto la participación de mi representado en el estudio en cualquier momento, sin tener que ofrecer ningún motivo y sin que suponga ningún perjuicio económico o en su asistencia médica.
- Accedo a que se compartan públicamente con fines científicos los resultados obtenidos de esta investigación.

Presto mi consentimiento para que el paciente _____, participe en el proyecto “Retirada de medicación en demencias: un futuro no tan lejano”.

En _____, a _____, de _____ de _____.

Firma del representante legal

Firma y DNI del investigador responsable

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, D/Da _____, con DNI nº _____, declaro que:

Yo, D/Da _____, con DNI nº _____, y como representante legal de _____, con DNI nº _____, declaro que:

He recibido información suficiente sobre las implicaciones de abandono del proyecto y revoco el consentimiento informado que presté en la fecha _____, de participación en el estudio de investigación “Retirada de medicación en demencias: un futuro no tan lejano”, quedando por tanto a partir de este momento excluido del estudio y exento de seguir con el tratamiento y seguimiento de la investigación.

En _____, a _____, de _____ de _____.

Firma del paciente o representante legal

Firma y DNI del investigador responsable

Anexo 8: Hoja de recogida de datos en la primera visita.

1. Código de identificación del paciente:
2. Edad (años):
3. Sexo: Hombre [] Mujer []
4. Estadio GDS:
5. Tipo de tratamiento sintomático para demencia usado:
6. Evento adverso previo de la medicación (se considerará como evento adverso cualquiera de los siguiente: náuseas, vómitos, diarrea, mareos, cuadro confusional, bradicardia, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular): Sí [] No []
7. Uso de neuroléptico concomitante: Sí [] No []
8. Puntuación escala IDDD (33-99):
9. Puntuación test MMSE (0-30):
10. Puntuación test Neuropsychiatric Inventory (0-120):
11. Puntuación Índice de Barthel (0-100):

Anexo 9: Hoja de recogida de variables resultado.

1. Código de identificación del paciente:
2. Momento de recogida de variables resultado: 6 meses [] 12 meses []
3. *Empeoramiento clínico: Sí [] No []

*Se considerará empeoramiento clínico pérdida de 9 o más puntos en la escala IDDD.

4. Aparición de evento adverso (se considerará como evento adverso cualquiera de los siguiente: náuseas, vómitos, diarrea, mareos, cuadro confusional, bradicardia, bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular): Sí [] No []
5. Puntuación test MMSE (0-30):
6. Puntuación test Neuropsychiatric Inventory (0-120):
7. Necesidad de aumento de dosis de neuroléptico previo y/o adición de nuevo neuroléptico: Sí [] No []
8. Puntuación Índice de Barthel (0-100):