



TRACTAMENT DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER

Roser Llop Rius

Fundació Institut Català de Farmacologia

Resum

La malaltia d'Alzheimer és el tipus de demència més freqüent. Es tracta d'una malaltia degenerativa que s'associa a una morbiditat alta i a un escurçament de l'esperança de vida, i té un impacte sociofamiliar molt important. L'edat representa el principal factor de risc. La malaltia és dues vegades més freqüent en dones que en homes. Les alteracions de la memòria acostumen a ser el primer símptoma en la majoria de casos.

Els objectius del tractament són la millora de la qualitat de vida, el retard de la progressió de la malaltia i la prevenció dels trastorns conductuals i les complicacions. Les intervencions no farmacològiques, dirigides a facilitar l'adaptació a l'entorn social i a donar suport mèdic i afectiu a la persona malalta i als cuidadors, són essencials i s'han de mantenir durant tot el tractament. Els inhibidors de la colinesterasa han mostrat una eficàcia modesta en les fases inicials de la malaltia. Els resultats dels assaigs clínics amb memantina en fases avançades també mostren una eficàcia d'escassa rellevància clínica. Als pacients amb símptomes conductuals associats se'ls pot administrar fàrmacs antipsicòtics en dosis mínimes i durant el període més curt possible, després d'haver tractat les possibles causes desencadenants. L'eficàcia d'aquests fàrmacs, que ha estat qüestionada, s'afegeix a les dades sobre els riscos associats.

Paraules clau: Malaltia d' Alzheimer, Inhibidors de la colinesterasa, Antagonistes dels receptors NMDA.

Introducció. Presentació i consideracions epidemiològiques

La malaltia d'Alzheimer és una malaltia neurodegenerativa de curs progressiu i irreversible, caracteritzada pel deteriorament de totes les capacitats cognitives. És el tipus de demència més freqüent, amb aproximadament un 60% dels casos. S'associa a una morbiditat alta i a un escurçament de l'esperança de vida, i té

un impacte social molt important.¹ Es caracteritza per la pèrdua de la memòria i l'alteració de les capacitats cognitives i de raonament. A conseqüència dels dèficits cognitius, els pacients presenten trastorns funcionals (p. ex., incapacitat per vestir-se i incontinència urinària) i conductuals, com agitació i agressivitat, els quals comporten un deteriorament important de la qualitat de vida de la persona malalta i del seu entorn familiar.¹ S'estima que un 6% dels majors de 65 anys pateixen la malaltia d'Alzheimer,² i aquesta incidència augmenta amb l'edat.³ En termes de càrrega mundial de malaltia, la demència representa l'11,2% de tots els anys viscuts amb gran discapacitat, en comparació d'altres malalties com els accidents vasculars cerebrals, els trastorns musculoesquelètics, altres malalties cardiovasculars o el càncer.⁴

La malaltia acostuma a aparèixer a partir dels 40 anys, i en la majoria de casos després dels 65 anys. Té un **inici progressiu** i lent que sovint en retarda el diagnòstic.² En aquests pacients és important descartar malalties sistèmiques, com la descompensació d'una pneumopatia crònica, una cardiopatia o una insuficiència hepàtica o renal; la ingesta de determinats fàrmacs (antihistamínics, antipsicòtics, anticolinèrgics i hipnosedants); l'hipotiroidisme; una infecció o una alteració hidroelectrolítica.

L'**edat** és el principal factor de risc per al desenvolupament de la demència. La prevalença és de l'1% en majors de 65 anys, del 25%-30% en majors de 85 anys i més del 50% en majors de 90 anys.³

Clínica i diagnòstic

Els símptomes poden incloure la **pèrdua de la memòria**, el deteriorament del llenguatge, la desorientació, els canvis de personalitat i de comportament; el deteriorament del pensament, el raonament, la comunicació i l'orientació; les dificultats per mantenir les habilitats pràctiques apreses i realitzar les activitats quotidianes; la pèrdua de la cura personal; alguns símptomes no cognitius amb agressivitat, ansietat, depressió, deliris i al·lucinacions, inquietud motora, desinhibició, problemes d'alimentació, incontinència i dificultats per a la mobilitat que poden provocar caigudes i fractures. Les alteracions de la memòria

acostumen a ser el primer símptoma en la majoria de casos.¹ Pel seu curs lent, no és infreqüent que les fases inicials de la malaltia es confonguin sovint amb un deteriorament associat a l'edat. Es tracta d'una malaltia d'evolució llarga, que en fases avançades produeix una incapacitat total i que sovint requereix l'internament del pacient en residències o clíniques per a malalts crònics.⁵

La malaltia d'Alzheimer afecta les funcions corticals superiors, sense alteració de la consciència (ICE-10). Per fer-ne el diagnòstic es considera que els símptomes han de tenir una durada mínima de sis mesos (ICE-10 i DSM-IV). El principal criteri diagnòstic és un baix rendiment en les proves de memòria, en comparació dels nivells anteriors. L'eina més utilitzada és l'avaluació cognitiva mitjançant el Mini Mental Test, en el qual s'avaluen 30 punts; una puntuació inferior a 24 suggereix demència.⁶ Altres eines avaluen específicament les funcions associades al deteriorament cognitiu (la capacitat funcional, les habilitats en la vida diària o les capacitats instrumentals).⁸

Tractament

Els **objectius del tractament** de la malaltia d'Alzheimer són la millora de la qualitat de vida del pacient i del cuidador, el retard de la progressió del deteriorament cognitiu, la prevenció dels trastorns de l'estat d'ànim i de la conducta que acompanyen la malaltia (deliris, al·lucinacions, depressió, agitació, psicosi, etc.) i la prevenció i el tractament de les complicacions (caigudes, fractures, úlceres de decúbit, infeccions, reaccions adverses als medicaments, etc.).¹

Tractament no farmacològic

No hi ha cap tractament preventiu clar per a la demència. No obstant això, els resultats dels estudis recents suggereixen que els factors de risc vasculars s'associen a un major risc de malaltia d'Alzheimer i de demència vascular, però excepte en la hipertensió, no s'ha demostrat que el tractament d'aquests factors en redueixi el risc o en retardi l'aparició.⁷ Les mesures no farmacològiques dirigides a donar suport mèdic, social i afectiu al pacient i al cuidador es consideren essencials com a primera mesura terapèutica i durant tota l'evolució de la malaltia; això és particularment important quan els símptomes no són especialment greus o invalidants per a la persona malalta o el seu entorn familiar.^{8,9}

Algunes d'aquestes mesures consisteixen a:

- adaptar el domicili del pacient per tal d'evitar-li les caigudes;
- utilitzar ajuda per a les activitats quotidianes;
- promoure les activitats que li permetin orientar-se en el temps i l'espai (senyalització de les habitacions, utilització de calendaris, etc.);
- crear un ambient tranquil, ben il·luminat, sense sorolls excessius;

- afavorir la rutina en l'horari de les activitats quotidianes;
- mantenir el pacient actiu;
- realitzar activitats instrumentals i de cura personal;
- ajudar-lo a realitzar exercicis diaris, com ara fer una passejada;
- planificar activitats gratificants;
- facilitar-li mesures d'higiene del son; i
- evitar-li la incontinència urinària amb la reeducació vesical i el manteniment de la higiene, l'alimentació i la hidratació adequades.

Si el malalt es torna agressiu, cal mantenir la calma i evitar-li les restriccions físiques i aquelles situacions que l'inquietin. Cal utilitzar frases curtes i paraules senzilles, donar temps a la persona malalta perquè s'expressi i utilitzar el llenguatge no verbal.¹ En aquest context, també és important evitar l'ús de fàrmacs sedants excepte en els casos en què es valori necessari.

Altres intervencions no farmacològiques més complexes, com les intervencions cognitives específiques per estimular la memòria, les intervencions conductuals o la musicoteràpia requereixen personal entrenat, són de més difícil aplicació, més costoses i la seva eficàcia no està ben avaluada, bàsicament per la dificultat de realitzar estudis comparatius en aquests malalts.¹ Cal tenir present que, en general, els estudis amb aquests tipus d'intervencions aporten proves limitades sobre la seva eficàcia. Els resultats dels estudis sobre l'eficàcia de l'estimulació cognitiva mostren diferències en la funció cognitiva d'una escala de mesura estandarditzada de $-0,40$ (IC95% $-0,63$ $0,18$) i de qualitat de vida de $-0,39$ (IC95% $-0,68$ $0,11$).⁸ Sembla que aquests efectes s'afegirien als dels fàrmacs en les formes lleus o moderades de la malaltia.

Tractament farmacològic

Els fàrmacs inhibidors de la colinesterasa (el donepezil, la rivastigmina i la galantamina) estan aprovats en la malaltia d'Alzheimer lleu o moderada. La memantina està indicada per a les formes moderades o greus. Són medicaments de diagnòstic hospitalari. A la taula 1 es poden veure les característiques farmacològiques més importants

Inhibidors de la colinesterasa (donepezil, rivastigmina i galantamina)

Els dèficits cognitius de la malaltia d'Alzheimer s'han relacionat amb una disminució de l'activitat colinèrgica cerebral. Els inhibidors de la colinesterasa faciliten la neurotransmissió colinèrgica, atès que inhibeixen la colinesterasa i, per tant, alenteixen la degradació de l'acetilcolina alliberada per les neurones colinèrgiques intactes. El seu efecte beneficiós sobre el deteriorament cognitiu associat a la malaltia d'Alzheimer s'intenta explicar a través d'aquest mecanisme.^{10,11} Van ser els primers fàrmacs que es van avaluar i introduir i els primers que van mostrar una certa eficàcia en grups específics de malalts. En pacients amb

malaltia d'Alzheimer lleu o moderada, els resultats dels assaigs clínics que n'han avaluat la seva eficàcia han mostrat diferències estadísticament significatives, tot i que clínicament modestes en algunes de les escales de mesura de deteriorament cognitiu.¹² No obstant això, l'extrapolació d'aquests resultats a la pràctica clínica és difícil, ja que no hi ha dades de la seva efectivitat en casos incipients o en fases més avançades, de la repercussió de les millores cognitives en l'evolució clínica de la malaltia i la qualitat de vida, ni del seu efecte a llarg termini (retard de la institucionalització, la mortalitat i les alteracions del comportament).¹³ A més, els estudis s'han dut a terme en poblacions de pacients molt seleccionats, que no són representatius de la població afectada i, en la majoria de casos, el seguiment ha estat a curt termini (de sis mesos o un any).¹⁴ Tampoc no hi ha dades de comparacions directes entre els diferents fàrmacs del grup, i els resultats de les comparacions indirectes no suggereixen que hi hagi diferències d'eficàcia entre aquests.¹⁵

Els resultats d'una revisió sistemàtica dels efectes dels inhibidors de la colinesterasa en pacients amb formes lleus o moderades de la malaltia van mostrar un efecte modest d'aquests fàrmacs sobre els símptomes cognitius (memòria, atenció, llenguatge, etc.), mesurats amb l'escala ADAS-Cog en una petita proporció de pacients després de sis mesos de tractament.¹⁶ A més, els resultats d'una metanàlisi de vint-i-nou assaigs clínics sobre l'eficàcia dels inhibidors de la colinesterasa en les alteracions funcionals i neuropsiquiàtriques dels pacients amb malaltia d'Alzheimer lleu o moderada van mostrar una eficàcia modesta, sense diferències entre els fàrmacs.¹⁴

En l'assaig AD2000, finançat per l'NHS britànic i dissenyat de manera naturalística, es va avaluar l'eficàcia del donepezil en comparació de placebo durant més de quatre anys de tractament. Segons els resultats, el donepezil no va disminuir significativament la necessitat d'ingrés dels pacients ni va aturar la progressió de la seva incapacitat. Tampoc no es va observar cap efecte significatiu sobre les alteracions conductuals associades. Hi va haver petites diferències significatives en les puntuacions de la funció cognitiva i de la capacitat funcional.¹⁷

Els efectes adversos associats més sovint a l'ús d'aquests fàrmacs són els relacionats amb el seu efecte colinèrgic.¹⁸ Els més freqüents són els gastrointestinals com les nàusees, els vòmits, la diarrea o el restrenyiment, a més de la distensió abdominal i l'anorèxia (depenen de la dosi i solen remetre amb el tractament continuat), la incontinència urinària, la fatiga, l'insomni, la miàlgia i l'artràlgia. En una metanàlisi de setze assaigs clínics s'hi van detectar més retirades per efectes adversos en el grup tractat amb inhibidors de la colinesterasa que en el grup del placebo. El donepezil va provocar menys casos d'efectes adversos que la galantamina i la rivastigmina, tot i que les dosis de galantamina van ser superiors a les recomanades en alguns estudis, i els intervals d'aquestes estimacions van ser amples.¹² Finalment, l'increment de l'activitat colinèrgica

d'aquests fàrmacs dona lloc a l'aparició d'efectes vagals que poden ocasionar trastorns del ritme. S'ha descrit bradicàrdia i, amb menys freqüència, bloqueig de branca en els pacients tractats. Hi ha hagut alguns casos d'isquèmia de miocardi, tot i que la relació causal amb l'inhibidor de la colinesterasa no ha estat ben establerta.¹¹

Els inhibidors de la colinesterasa estan indicats en pacients amb malaltia d'Alzheimer lleu i moderada. En tots els casos, la prescripció de qualsevol d'aquests fàrmacs l'ha de fer l'especialista (neurològ, geriatra o psiquiatra), amb una valoració individual de la pertinència segons les expectatives dels pacients i els cuidadors, la possibilitat de supervisió i seguiment, la comorbiditat i les possibles interaccions amb altres fàrmacs.¹⁸

Antagonistes dels receptors NMDA (memantina)

La hipòtesi que altres neurotransmissors diferents de l'acetilcolina podrien estar implicats en la malaltia d'Alzheimer va portar al desenvolupament dels antagonistes del receptor d'NMDA (*N*-metil-D-aspartat) del glutamat. La memantina és el primer fàrmac del grup que s'ha autoritzat en aquesta indicació. El fàrmac redueix les concentracions plasmàtiques de glutamat, que se suposa que estan augmentades en aquests malalts.

Les dades sobre l'eficàcia de la memantina són escasses i la magnitud de l'efecte sobre la funció cognitiva en pacients en fases avançades és modesta des del punt de vista clínic. En un assaig clínic en pacients amb malaltia d'Alzheimer moderada o greu, i en comparació del placebo, el tractament amb memantina va frenar el deteriorament segons la puntuació de les escales CIBIC-Plus de resposta clínica global i ADCS-ADLsev de funcionalitat en la vida diària.¹⁹ No obstant això, les diferències van ser marginals i s'hi va observar una taxa alta de retirades. Els resultats d'un assaig clínic en prop de 400 pacients amb malaltia d'Alzheimer moderada o greu van mostrar que la combinació de memantina i donepezil s'associava a una millora estadísticament significativa, per bé que d'escassa rellevància clínica, de la funció cognitiva i de la capacitat funcional per a les activitats diàries, en comparació del donepezil sol.²⁰

Els resultats d'una metanàlisi de vuit assaigs clínics comparatius amb placebo van mostrar que la memantina, després de sis mesos de tractament, té un efecte beneficiós modest en els pacients amb malaltia d'Alzheimer moderada a greu. En els pacients amb demència lleu a moderada, l'efecte beneficiós sobre la funció cognitiva pràcticament no es va detectar. Hi va haver menys pacients del grup amb memantina que van presentar agitació. No es disposava de les dades d'altres efectes adversos per a tots els estudis, tot i que en d'altres s'ha notificat somnolència, restrenyiment o hipertensió en els malalts tractats.²¹ Els efectes adversos de la memantina descrits més sovint són el vertigen i la ce-

falea. Amb menys freqüència s'ha descrit fatiga, agitació, tos i restrenyiment.⁶

En general no es recomana com a tractament de primera línia, ja que les dades sobre la seva eficàcia són escasses; caldria reservar aquest fàrmac per als casos més greus o els pacients que no tolerin els inhibidors de la colinesterasa, i fer un seguiment estret de la seva relació en termes de risc-benefici. L'any 2007 el NICE va revisar l'ús dels inhibidors de la colinesterasa i de la memantina, gairebé de manera simultània, en la guia de tractament de la demència. En aquesta publicació, el NICE restringeix la prescripció d'inhibidors de la colinesterasa als pacients amb malaltia d'Alzheimer moderada, i limita l'ús de la memantina al context de la pràctica d'assaigs clínics.²²

El cost del tractament, sigui amb els inhibidors de la colinesterasa o amb la memantina, és molt alt. Atès que el seu efecte beneficiós és escàs, el seu balanç cost-benefici resulta negatiu. Això fa que s'hagi de seleccionar molt els pacients als quals s'ha d'administrar el tractament.²² A més, no s'ha comparat la seva eficàcia amb estratègies de suport als pacients i els seus cuidadors. Considerant l'alt cost d'aquests tractaments per als sistemes nacionals de salut, els darrers anys s'han implementat sistemes de regulació de la prescripció. A Catalunya, el Consell Assessor sobre el Tractament Farmacològic de la Malaltia d'Alzheimer avalua les sol·licituds de tractament per a aquesta malaltia i n'analitza els resultats.⁹

Antipsicòtics en els trastorns conductuals de la malaltia d'Alzheimer

Els símptomes psicopatològics i conductuals de les demències engloben un ampli espectre de símptomes i signes no cognitius associats a la malaltia (apatia, agressivitat, al·lucinacions, agitació, vocalitzacions repetitives, etc.). Es presenten en el 25%-50% dels pacients diagnosticats de demència, sobretot en fases intermèdies o avançades de la malaltia. Es calcula que un 80% dels pacients amb demència han presentat algun d'aquests símptomes en algun moment de l'evolució de la malaltia.¹³ Sovint són motiu d'urgència mèdica, provoquen un patiment personal i familiar important, i condueixen a la institucionalització precoç del malalt.

L'agitació es pot precipitar per un factor ambiental, com ara un canvi de cuidador, de la dieta o del tipus d'activitat. Abans de decidir el tractament, es recomana fer una correcta avaluació de cada pacient i valorar si cal tractar les possibles causes (dolor, infeccions, fàrmacs, canvi de cuidador, etc.) d'aquests símptomes i signes.¹

La prevenció és la millor estratègia de tractament dels símptomes no cognitius associats a la malaltia d'Alzheimer. Cal evitar-ne els factors predisposants (ambientals, dolor, estrenyiment,

descompensació de malalties prèvies o malalties intercurrents). Tot i que els antipsicòtics han estat molt utilitzats en pacients amb trastorns conductuals, la seva eficàcia ha estat molt qüestionada. No hi ha proves consistentes per recomanar d'entrada un fàrmac específic en tots els pacients que presenten aquesta situació clínica. Cal individualitzar el tractament i valorar la relació risc-benefici en tots els casos, les possibles interaccions, les comorbiditats i els efectes adversos abans d'administrar algun d'aquests tractaments.²³ La utilització d'antipsicòtics es podria considerar com a opció terapèutica inicial només en pacients amb símptomes greus, quan es consideri que hi ha risc per al pacient o els seus cuidadors.²³ Els resultats d'una revisió sistemàtica d'assaigs clínics en pacients amb trastorns conductuals associats a la demència van mostrar una eficàcia modesta en el control de símptomes com l'agressivitat.²⁴ Aquests resultats no permeten treure conclusions definitives sobre el paper d'aquests fàrmacs en aquests malalts i s'afegeixen als d'altres estudis amb resultats similars.²⁵ Tampoc no hi ha proves determinants sobre les diferències d'eficàcia entre els diferents antipsicòtics, tot i que fàrmacs com l'haloperidol s'han avaluat més i es disposa de més experiència d'ús.⁶

L'eficàcia de l'haloperidol és modestament superior a la del placebo en símptomes com l'agressivitat. Els resultats d'una revisió sistemàtica van mostrar que l'haloperidol disminueix l'agressivitat, però no altres símptomes com l'agitació.²⁶ La risperidona i l'olanzapina també s'han mostrat eficaces en el tractament de l'agressivitat i els símptomes psicòtics dels pacients amb demència.²⁷ En general, amb qualsevol d'aquests fàrmacs es recomana utilitzar la mínima dosi possible i retirar el tractament tan aviat com els símptomes millorin.

Des de la publicació dels primers estudis es qüestiona la seguretat dels antipsicòtics en pacients amb demència associada a símptomes neuropsiquiàtrics. L'any 2004, les agències reguladores de medicaments van advertir del risc d'ictus i de l'augment de la mortalitat en gent gran tractada amb antipsicòtics. Els estudis recents indiquen que el risc d'accident vascular cerebral (AVC) no es limita als antipsicòtics anomenats atípics, sinó a tots els fàrmacs d'aquest grup, ni tampoc no es limita als pacients amb demència, sinó a tots els tractats amb aquests fàrmacs.^{28,29} S'han publicat diversos estudis que atribueixen una major risc de presentar AVC amb la risperidona i l'olanzapina. Això va motivar que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris alertés d'aquest risc i, més tard, que restringís les indicacions de la risperidona, l'únic antipsicòtic que té aquesta indicació aprovada, i que es requerís un visat d'inspecció per als pacients de més de 75 anys.³⁰ Posteriorment s'han publicat estudis que indiquen que aquest risc també és extensiu a tots els antipsicòtics, incloent-hi l'haloperidol.^{31,32} Els

resultats d'un estudi recent per avaluar l'impacte de les mesures reguladores sobre la prescripció d'antipsicòtics en pacients d'edat avançada amb demència han mostrat l'eficàcia de les alertes de seguretat per reduir el nombre de prescripcions.

D'altra banda, no es disposa d'informació suficient, procedent d'assaigs clínics comparatius amb placebo, sobre l'eficàcia del tractament prolongat amb antipsicòtics en aquests pacients. Els resultats de l'estudi DART-AD en pacients amb malaltia d'Alzheimer que reben antipsicòtics van mostrar que la mortalitat a llarg termini és més alta. Aquests resultats posen de manifest la necessitat de buscar alternatives menys perjudicials per al tractament a llarg termini dels símptomes neuropsiquiàtrics en aquests pacients.³⁴

Altres tractaments

Les benzodiazepines, els antidepressius (la trazodona i el citalopram) i els anticonvulsius (la carbamazepina i l'àcid valproic) també s'han avaluat en relació amb el tractament de la malaltia d'Alzheimer, però la seva eficàcia és dubtosa.

En les persones amb demència que desenvolupen una depressió, l'exercici pot ajudar a millorar-ne els símptomes. Els antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) poden proporcionar una certa millora, tot i que les proves sobre la seva eficàcia són limitades.¹

Els estudis clínics no aporten cap prova que justifiqui l'ús dels fàrmacs piracetam, selegilina o procaïnamida, ni tampoc del tocoferol, la nicotina, la lecitina o el ginkgo (*Ginkgo biloba*) per al tractament de les demències.¹⁵ Els resultats d'un assaig clínic comparatiu entre la selegilina i el tocoferol en malalts d'Alzheimer van mostrar un cert alentiment en la discapacitat i la necessitat d'assistència domiciliària, però sense cap efecte sobre la funció cognitiva.³⁵ No obstant això, en una revisió sistemàtica posterior es va concloure que les dades dels estudis són insuficients per poder establir l'eficàcia del tocoferol en aquests malalts.⁶ De manera similar, els resultats dels assaigs clínics amb selegilina han mostrat efectes globals escassos sobre la funció cognitiva.³⁶ Aquesta conclusió s'extreu d'una metanàlisi segons la qual no hi ha proves que el seu efecte beneficiós es pugui considerar clínicament rellevant.⁶

Conclusió

Els objectius del tractament de la malaltia d'Alzheimer són millorar la qualitat de vida del pacient i de la persona que en té cura, retardar la progressió del deteriorament cognitiu, prevenir els trastorns de la conducta que acompanyen la malaltia, prevenir i tractar les complicacions, i controlar els factors de risc. No hi ha cap tractament

preventiu per a la demència, ni cap que en disminueixi la progressió. Les mesures no farmacològiques s'encaminen a donar suport mèdic, social i afectiu al pacient i al cuidador, a fi d'evitar la progressió de la malaltia i l'aparició de complicacions.

L'eficàcia dels inhibidors de la colinesterasa en pacients amb malaltia d'Alzheimer lleu o moderada ha estat, bé que de significació estadística, d'escassa rellevància clínica. La memantina ha mostrat una eficàcia modesta en pacients amb la forma greu de la malaltia i només s'ha de considerar com una alternativa als inhibidors de la colinesterasa. Alguns símptomes conductuals associats a la malaltia es poden tractar puntualment amb fàrmacs antipsicòtics, tot i que la seva eficàcia és moderada i cal tenir en compte el risc d'efectes adversos potencialment greus. La risperidona és l'únic fàrmac del grup que s'ha autoritzat en aquesta indicació. Les dades sobre l'eficàcia d'altres tractaments no permeten recomanar-ne l'ús.

Bibliografia

1. Malaltia d'Alzheimer. *Butll Inf Ter* 2001; 13:17-8.
2. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ* 2009; 338:467-71.
3. Perri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366:2112-7.
4. Burns A, Iliffe S. Dementia. *BMJ* 2009; 338:405-9.
5. NICE Social Care Institute of Excellence dementia guidelines (2006) SCIE Guidelines <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG42>.
6. Anònim. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. ¿Hay algo nuevo?. *Bol Ter Andal* 2004; 20:17-20.
7. Kim DH. Treating vascular risk factors in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 2010; 58:185-6.
8. Anònim. The treatment of dementia. *MeReC Bull* 2007; 18:1-7.
9. Gaspar MJ, Alay M. Memantina en la malaltia d'Alzheimer. *BIT* 2003; 15:35-8.
10. Grutzendler J, Morris JC. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Drugs* 2001; 61:41-52.
11. Anònim. Inhibidors de la colinesterasa i aritmies. *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* 2006; 4:9-10.
12. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, Mayssoon LM, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003; 169:557-64.
13. Llop R, Aguilera C, Bosch M, Espinàs J. Actualización en el tratamiento farmacológico de la demencia. *Aten Primaria* 2006; 37:108-12.
14. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289 (2):210-6.
15. Crouch AM. Treating dementia. *Australian Prescriber* 2009; 32:9-12.
16. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Núm. 3 <http://www.cochrane.org/reviews/er/ab005593.html>.
17. AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer disease (AD2000): a randomised double blind trial. *Lancet* 2004; 363:2105-11.
18. Qaseem A, Snow V, Cross T, Forciea MA, Hopkins R, Shekelle P, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 148:370-8.
19. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HL, for the Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:1333-41.
20. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Gram SM, McDonald S, Gergel I, for the Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:317-24.
21. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Núm. 2. Art. Núm.: CD003154. pub5 DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5.
22. National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology appraisal guidance 111. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. (Esmenat al setembre de 2007. Consultat l'1 de novembre de 23. Anònim. Utilització de antipsicòtics en pacients ancianos con demencia. *Bol Ter Andal* 2009; 25:13-4.
24. Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer PM, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ* 2004; 329:75-8.
25. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of the evidence. *JAMA* 2005; 293:596-608.
26. Montané E. Nous antipsicòtics atípics. *Butll Inf Ter* 2006; 18:7-12.
27. Salzman C, Jeste DV, Meyer RE, Cohen-Mansfield J, Cummings J, Grossberg GT, et al. Elderly patients with dementia related symptoms of severe agitation and

aggression: Consensus statement on treatment options, clinical trial methodology, and policy. J Clin Psychiatry 2008; 69(6):889-98.

28. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, McCarthy JF, Ganodzy D, Cunningham F, Blow FC. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. Am J Psychiatry 2007; 164:1568-76.

29. Douglas LJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled

30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Revisión de la seguridad de los antipsicóticos en el tratamiento de los síntomas psicóticos asociados a la demencia. Disponible a: <http://www.agedmed.es>.

31. Schneeweiss S., et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. CMAJ 2007; 176(5):627-32.

32. Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. Nota informativa de l'AEMPS 2008/19, 28 de novembre de 2008. Disponible a: <http://www.agedmed.es>.

33. Sanfeliu-Gimeno G, Cervera-Casino P, Peiró S, González López-Valcarcel B, Blázquez A, Barbera T. Effectiveness of safety warnings in atypical antipsychotic drugs: an interrupted time-series analysis in Spain. Drug Saf 2009; 32:1075-87.

34. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, Gill R, Juszcak E, Yu L-M, Jacoby R, for the DART-AD Investigators. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2009; 8:151-7.

35. Sano M, Ernesto C, Thomas RC, Klauber MR, Schaffer K, Grundman M, et al. A Controlled Trial of Selegiline, Alpha-Tocopherol, or Both as Treatment for Alzheimer's Disease. NEJM 1997; 336:1216-22.

36. DelagarzaVW. Pharmacologic treatment of Alzheimer disease: an update. Am Fam Physician 2003; 68:1365-72.

Taula 1. Característiques farmacològiques dels fàrmacs emprats en la malaltia d'Alzheimer.

fàrmac	donepezil	rivastigmina	galantamina	memantina
Especialitats farmacèutiques	Aricept®, Aricept Flas®	Exelon®, Prometax®	Reminyl®	Axura®, Ebixa®
Indicació	Malaltia d'Alzheimer lleu o moderadament greu	Malaltia d'Alzheimer lleu a moderadament greu Tract. simptomàtic de la demència lleu a moderadament greu en pacients amb malaltia de Parkinson idiopàtica	Malaltia d'Alzheimer lleu o moderadament greu	Malaltia d'Alzheimer de moderada a greu
Dosi i via d'administració	Per via oral : dosi inicial 5 mg al dia. Dosi màxima: 10 mg al dia	Per via oral : dosi inicial 1,5 mg cada 12 h durant 2 setmanes Dosi màxima: 6 mg cada 12 h Per via transdèrmica : un pegat de 4,6 mg al dia; es pot augmentar fins a un de 9,5 mg al dia	Per via oral : dosi inicial 4 mg cada 12 h durant 4 setmanes Dosi mantenim. 8 mg cada 12 h, que es pot augmentar a 12 mg. cada 12 h Si manca de resposta o no tolerància, reduir a 8 mg cada 12 h Càps. alliberació prolongada: dosi inicial 8 mg al dia durant 4 setm. Dosi manteniment 16 mg al dia	Per via oral : dosi inicial 5 mg al dia, durant 7 dies, 10 mg al dia la segona setmana, 15 mg al dia la tercera setmana, i a partir de la quarta setmana dosi de manteniment 20 mg al dia (dosi màxima).
Metabolització	CYP2D6, CYP3A4	Hidròlisi, excreció renal	CYP2D6, excreció renal	Hidroxilació, excreció renal
Semivida (h)	70	1-2	7-8	60-100
Efectes adversos més freqüents	diarrea, nàusea, vòmits, insomni, rampes musculars, fatiga	nàusea, vòmits, diarrea, anorèxia, dispèpsia, mareig, astènia, somnolència	gastrointestinals i neurològics	neuropsiquiàtrics, com al·lucinacions, confusió, vertigen, cefalea, somnolència.
Contraindicacions	Hipersensibilitat al donepezil	Hipersensibilitat a la rivastigmina Insuficiència hepàtica greu	Hipersensibilitat a la galantamina Insuficiència hepàtica greu Insuficiència renal greu	Hipersensibilitat a la memantina
Interaccions	Ketoconazol, itraconazol, quinidina, eritromicina, fluoxetina poden inhibir la metabolització del donepezil Rifampicina, carbamazepina, fenitoïna, poden reduir els nivells de donepezil Agonistes colinèrgics: risc de toxicitat Suxametoni: pot augmentar els efectes relaxants musculars	Agonistes colinèrgics: la rivastigmina pot augmentar els efectes d'aquests fàrmacs Antagonistes colinèrgics: la rivastigmina pot oposar-se als efectes d'aquests fàrmacs Suxametoni: la rivastigmina pot augmentar el bloqueig muscular	La galantamina antagonitza l'efecte dels anticolinèrgics Possible efecte additiu amb fàrmacs bradicarditzats com digoxina o bloquejadors beta-adrenèrgics Succinilcolina: pot augmentar els efectes relaxants musculars Paroxetina: augment de la biodisponibilitat de la galantamina Inhibidors potents com ketoconazol, eritromicina, quinidina, fluoxetina poden augmentar els efectes colinèrgics	Possible augment de toxicitat amb L-dopa, agonistes dopaminèrgics i anticolinèrgics La memantina pot reduir els efectes de barbitúrics i neuroleptics Risc de psicosis amb amantadina, ketamina dextrometorfa (cal evitar) La memantina pot modificar els efectes de dantrolè o baclofè Possible augment de concentracions plasmàtiques amb cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina i nicotina

Data de redacció: **Març 2010**

En el proper número: **Conciliació de la medicació: una eina necessària per garantir la continuïtat assistencial i millorar la seguretat del pacient**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: David Elvira Martínez. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madrdejós, M^a Antònia Mangués, Eduardo Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Cristina Roure, Francesc Vila.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>