

PAUTES
D'HARMONITZACIÓ
FARMACOTERAPÈUTICA
PHF-APC*

N.01/2016



Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer

* Programa d'Harmonització
Farmacoterapèutica de Medicaments
en l'Àmbit de l'Atenció Primària i
Comunitària del Servei Català de la Salut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



CatSalut

Servei Català
de la Salut

AUTORIA I COL·LABORACIONS

Autors

Salvador Altimir, Unitat de geriatria. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Esther Amado, Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona. ICS*. CAMAPC[‡].
José Miguel Baena, Centre d'Atenció Primària la Marina. ICS*.
Sara Bonet, Servei d'Atenció Primària SAP Baix Llobregat Centre. ICS*. CAMAPC[‡].
Narcís Cardoner, Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí.
Isabel Fort, Unitat de geriatria. Badalona Serveis Assistencials.
Esther Limón, Equip d'Atenció Primària Ronda Prim. ICS*.
Albert Lladó, Servei de neurologia. Hospital Clínic.
Secundino López, Servei Assistencial de Neurologia de Girona. ICS*.
Rosa Madrideojos, Centre d'Atenció Primària de Sant Cugat. Mútua de Terrassa. CAMAPC[‡].
Miguel Ángel Martínez, Equip d'Atenció Primària Argetona, Consorci Sanitari del Maresme.
Carmen Medina, Gerència de Farmàcia i del Medicament. CatSalut.
Mercè Obach, Àmbit de Farmàcia. AQuAS[#].
Antoni Salvà, Fundació Salut i Envelliment. Universitat Autònoma de Barcelona.

Revisors externs

Gerard Piñol, Secretari del Grup de Cognició i Conducta de la Societat Catalana de Neurologia.
Sebastià Riu, Membre del grup de treball de la gent gran de la CAMFIC[‡].
Pau Sánchez, Director del Pla Director Sociosanitari. Departament de Salut.

Revisors externs en l'àmbit del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària ([PHF-APC](#))

Consell Assessor de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària ([CAMAPC](#)).
Comissió per a l'Harmonització de l'Ús de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària ([COMAPC](#)).

Oficina Tècnica

José Expósito, Àmbit de Farmàcia. AQuAS[#].
Montserrat Gasol, Àmbit de Farmàcia. AQuAS[#].
Diego Mena, Àmbit de Farmàcia. AQuAS[#].
Marta Millaret, Unitat de Comunicació i Transferència del Coneixement. AQuAS[#].

Direcció

Arantxa Catalán, Cap de l'Àmbit de Farmàcia. AQuAS[#].
Joan MV Pons, Adjunt de Direcció. AQuAS[#].

* Institut Català de la Salut.

[‡] Consell Assessor de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària.

[#] Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

[‡] Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària.

Sumari

| | |
|---|----|
| 1. Introducció | 4 |
| 2. Metodologia | 4 |
| 3. Malaltia d'Alzheimer | 5 |
| 4. Objectius del tractament farmacològic de la MA | 7 |
| 5. Punts clau del maneig farmacològic específic de la MA | 8 |
| 6. Maneig de la MA | 9 |
| 6.1. Actitud davant la manca de resposta | 11 |
| 6.2. Criteris de retirada | 11 |
| 6.3. Maneig de la MA en pacients amb comorbiditats | 12 |
| 7. Característiques dels principis actius per al tractament simptomàtic de la MA | 12 |
| 8. Punts clau del maneig farmacològic dels símptomes conductuals i psicològics de la demència (SCPD) en la MA | 15 |
| 9. Maneig farmacològic dels SCPD en la MA | 16 |
| 10. Tractament farmacològic de la clínica psicòtica i l'agressivitat en la MA | 18 |
| 11. Tractament farmacològic de la depressió en la MA | 20 |
| 12. El que cal evitar | 21 |
| 13. Informació per a pacients | 21 |
| 14. Àrea econòmica | 22 |
| Bibliografia | 23 |

Índex de taules i figures

| | |
|--|----|
| Taula 1. Criteris diagnòstics adaptats del NIA-AA 2011 | 5 |
| Taula 2. Classificació de la MA en funció de la gravetat i escala utilitzada | 6 |
| Taula 3. Taula de maneig (dosificació, pauta i poblacions especials) dels IACE i memantina | 13 |
| Taula 4. Perfil de seguretat dels principis actius per al tractament de la MA | 14 |
| Taula 5. Fàrmacs i problemes orgànics que poden precipitar o exacerbar els SCPD | 16 |
| Taula 6. Principals SCPD i els principis actius per al seu tractament | 17 |
| Taula 7. Antipsicòtics per al tractament dels SCPD | 19 |
| Taula 8. Principals efectes adversos dels fàrmacs antipsicòtics | 19 |
| Taula 9. Taula de maneig (dosificació, poblacions especials, perfil de seguretat) dels antidepressius d'elecció en la MA | 20 |
| Taula 10. Medicaments d'eficàcia no demostrada per al tractament de la MA | 21 |
| Taula 11. Comparativa de cost del tractament específic de la MA. Preus expressats en PVP IVA (€, 2016) | 22 |
| Figura 1. Algorisme del maneig de la MA lleu | 9 |
| Figura 2. Algorisme del maneig de la MA moderada a moderadament greu | 10 |
| Figura 3. Algorisme del maneig de la clínica psicòtica i de l'agressivitat | 18 |

1. Introducció

La millora de la qualitat, accessibilitat i seguretat de les intervencions sanitàries promogudes pel Pla de Salut 2011-2015 es sustenta —entre altres línies d'actuació— en la voluntat de reorientar el sistema cap als malalts crònics.

Aquesta estratègia es materialitza en la implantació de processos clínics integrats per tal de millorar l'abordatge de diverses malalties cròniques, dins les quals han estat prioritzades la diabetis *mellitus*, la insuficiència cardíaca, la malaltia pulmonar obstructiva crònica, la depressió, la malaltia renal crònica i la malaltia d'Alzheimer.

Amb aquesta finalitat i en el marc del Programa de Prevenció i Atenció a la Cronicitat (PPAC), es van desenvolupar als diversos territoris de Catalunya Rutes Assistencials per al maneig de les esmentades patologies d'acord amb els recursos sanitaris disponibles i el consens dels professionals sanitaris.

Paral·lelament i davant la rellevància del maneig farmacològic d'aquestes patologies, el CatSalut va impulsar, en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC), l'elaboració d'unes pautes farmacoterapèutiques que actuen com a element comú, transversal i homogeni, i que garanteixen una atenció al pacient basada en criteris d'eficàcia, qualitat i seguretat.

Aquest document persegueix l'objectiu d'harmonitzar el maneig farmacològic de la malaltia d'Alzheimer, així com dels símptomes conductuals i psicològics que l'acompanyen. Així doncs, resten fora del seu abast altres opcions terapèutiques, com ara els aliments medicamentosos.

2. Metodologia

Les guies de pràctica clínica i els documents de referència prioritzats per donar suport a l'elaboració del document ***Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer*** han estat —d'acord amb el consens del grup d'experts clínics constituït per a tal fi— els següents:

- ✓ Criteris diagnòstics i de tractament de la malaltia d'Alzheimer. Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011. <http://goo.gl/5qYoXu>¹
- ✓ Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. MSSSI; 2010. <http://goo.gl/G1VQ1>²
- ✓ Protocol de diagnòstic i tractament de la malaltia d'Alzheimer. Guies mèdiques de la Societat Catalana de Neurologia; 2015. <http://goo.gl/z5mbUO>³
- ✓ Guía de buena práctica clínica en geriatría. Decisiones terapéuticas difíciles en Alzheimer. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología; 2012. <https://goo.gl/dOaSzi>⁴
- ✓ Dementia (supporting people with dementia and their carers in health and social care). National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015. <https://goo.gl/6Jj6Lx>⁵
- ✓ Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011. <https://goo.gl/OVDnQo>⁶

El procés d'elaboració de les recomanacions recollides en aquesta pauta es basa en la identificació dels punts d'acord i discrepàncies entre els documents esmentats i la resolució d'aquestes últimes per consens d'un grup d'experts clínics i revisors externs.

Inclou, també, l'actualització de l'evidència científica generada des del moment de la publicació de les esmentades guies i la utilització de criteris de cost-efectivitat, en els casos en què estiguin disponibles, per a la realització de recomanacions de selecció i priorització de medicaments i/o grups terapèutics, d'acord amb la política farmacèutica del Servei Català de la Salut.

3. Malaltia d'Alzheimer

La malaltia d'Alzheimer (MA) és un trastorn neurodegeneratiu progressiu i irreversible normalment de desenvolupament lent però sostingut en el temps. Les alteracions de la memòria acostumen a ser el primer símptoma en la majoria dels casos. Més endavant, s'afecten aspectes del llenguatge, habilitats visuoespacials, capacitats cognitives, praxis motores i funcions executives. Amb l'evolució de la malaltia, hi ha una pèrdua progressiva d'autonomia en les activitats habituals de la vida diària i en un nombre molt rellevant de pacients apareixen símptomes conductuals i psicològics (SCPD)².

La MA és la causa més freqüent de demència (69%). La seva prevalença és d'un 6,5% i augmenta exponencialment amb l'edat obtenint els valors més elevats al voltant dels 90 anys⁷.

És important realitzar un **diagnòstic** acurat de la MA i diferenciar-la d'altres demències per tal d'establir un **pla terapèutic** específic. El diagnòstic és fonamentalment clínic i es realitza a partir dels criteris recollits pel *National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA)*, publicats al 2011⁸. Es diferencien tres fases de la MA: la preclínica (asintomàtica), deteriorament cognitiu lleuger (símptomes aparents però encara amb activitats de la vida diària preservades) i demència (disminució de les activitats de la vida diària).

A continuació es detallen els criteris clínics de demència, demència de MA probable i possible (taula 1).

Taula 1. Criteris diagnòstics adaptats del NIA-AA 2011

| Hi ha demència? |
|---|
| <p>Els criteris clínics de demència són la presència de símptomes de deteriorament cognitiu o conductual que:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Interfereixen amb activitats de la vida diària habitual i2. Representen una pèrdua de nivells previs de funcionament i3. No es poden explicar per la presència de <i>delirium</i> o malaltia psiquiàtrica. <p>El deteriorament cognitiu és diagnosticat per:</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Història clínica amb el pacient i un informador fiable.✓ Avaluació cognitiva objectiva (sigui examen cognitiu breu o exploració NPS). <p>El deteriorament cognitiu o conductual afecta almenys dos dels següents punts:</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Incapacitat per adquirir i recordar nova informació.✓ Problemes de raonament, maneig de tasques complexes.✓ Alteració de funcions visuoespacials.✓ Alteració del llenguatge.✓ Canvis de personalitat o conducta. |
| És MA? |
| <p>Probable:</p> <p>Es compleixen els criteris clínics de demència i, a més a més, es presenten les següents característiques:</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Inici progressiu.✓ Història clara d'empitjorament cognitiu confirmada per l'observador.✓ Els dèficits cognitius més importants són evidents en una de les següents categories:<ol style="list-style-type: none">a. Presentació amnèsica: la més freqüent, empitjorament de l'aprenentatge i el record d'informació recent. |

Taula 1. Criteris diagnòstics adaptats del NIA-AA 2011 (cont.)

| És MA? (cont.) | |
|---|--|
| <p>b. Presentacions no amnèsiques:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Llenguatge. • Visuoespacial. • Executiva. <p>El diagnòstic de demència de la MA probable no s'ha d'aplicar si:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Existeix malaltia cerebrovascular significativa que pugui explicar els símptomes. ✓ Es compleixen els criteris de demència amb cossos de Lewy. ✓ Es presenten dades característiques de demència frontotemporal variant conductual. ✓ Es presenten dades característiques d'afàsia progressiva primària. ✓ Hi ha evidències d'una altra malaltia neurològica o sistèmica o medicacions que puguin tenir efectes significatius sobre la cognició. <p>Possible:</p> <p>Es compleixen els criteris clínics de demència però té:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Curs clínic atípic. ✓ Evidència etiològica de presentació mixta. <p>Improbable:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ No es compleixen els criteris clínics de demència. ✓ Hi ha evidència suficient per a un diagnòstic alternatiu. | |
| El diagnòstic ha d'anar recolzat per | |
| <p>Mínim una prova de neuroimatge estructural i, en cas necessari, el diagnòstic s'acompanyarà d'una anàlisi de biomarcadors⁹.</p> | |

Un cop diagnosticada, es determina la gravetat de la MA mitjançant el test neuropsicològic estandaritzat **Global Deterioration Scale and Functional Assessment Staging (GDS-FAST)**¹⁰. El test **Mini-Mental State Examination (MMSE)**¹¹, dissenyat com a test de cribratge, és útil també per valorar la gravetat però s'utilitza especialment per avaluar l'evolució de la malaltia al llarg del temps i la resposta al tractament farmacològic. No obstant, és important tenir en compte els possibles factors confusors que poden portar a una interpretació errònia del test MMSE.

Taula 2. Classificació de la MA en funció de la gravetat i escala utilitzada^{1,6}

| GDS-FAST (puntuació 1-7) | | MMSE (puntuació 0-30) | |
|------------------------------------|--|---------------------------------|-----------------------------|
| Punts | Intensitat afectació | Punts | Intensitat afectació |
| 1 | Normalitat | 27-30 | Normalitat |
| 2 | Queixa subjectiva de pèrdua de memòria | 21-26 | MA lleu |
| 3 | MA incipient | 10-20 | MA moderada |
| 4 | MA lleu | 10-14 | MA moderadament greu |
| 5 | MA moderada | < 10 | MA greu |
| 6 | MA moderadament greu | | |
| 7 | MA molt greu | | |

4. Objectius del tractament farmacològic de la MA

Els principals objectius del tractament farmacològic del pacient amb MA són preservar les habilitats funcionals i cognitives, minimitzar els trastorns de comportament i alentir la progressió dels símptomes de la malaltia, mantenint la qualitat de vida tant del pacient com del seu cuidador.

S'han de considerar, però, unes expectatives realistes, perquè en la majoria dels pacients el tractament farmacològic suposa un benefici clínic modest i temporal, mostrant una atenuació de la davallada progressiva enlloc d'una millora cognitiva o dels símptomes conductuals.

És important acompanyar el tractament farmacològic d'estratègies no farmacològiques com l'estimulació física i cognitiva, el maneig de trastorns conductuals, l'estimulació de les activitats de la vida diària, la dieta i el suport al cuidador. Malgrat la necessitat d'aportar més evidència científica de la seva eficàcia, les estratègies no farmacològiques han demostrat un benefici clínicament rellevant en les habilitats i conducta del pacient, així com en l'estat d'ànim i qualitat de vida.

5. Punts clau del maneig farmacològic específic de la MA

- ✓ El tractament actual de la MA és simptomàtic. Es disposa de **dos grups farmacològics**: els inhibidors de l'enzim acetilcolinesterasa (**IACE**) —donepezil, rivastigmina i galantamina—, i un antagonista no competitiu dels receptors d'N-metil D-aspartat (NMDA), la **memantina**.
- ✓ En pacients amb diagnòstic de **MA lleu** (GDS-FAST 4) es recomana **iniciar** el tractament amb **un IACE**. En cas d'intolerància^c o falta d'adherència, es podrà canviar per un altre IACE.
- ✓ En pacients amb **MA moderada a moderadament greu** (GDS-FAST 5-6) es recomana **iniciar** el tractament amb **un IACE**. En cas d'intolerància^c o falta d'adherència, es podrà canviar per un altre IACE o memantina depenent del tipus d'efecte advers.
- ✓ En pacients amb **MA molt greu** (GDS-FAST 7) no es recomana iniciar tractament.
- ✓ La selecció del IACE s'hauria de fer de manera individualitzada considerant el perfil d'efectes adversos (taula 4), les preferències del pacient o cuidador i el cost dels tractaments (taula 11).
- ✓ Un cop començat el tractament, es recomana valorar l'aparició d'efectes adversos des del moment inicial i fins als **6 mesos** d'haver assolit la dosi òptima terapèutica, amb especial atenció en cada canvi de dosi.
- ✓ L'**efectivitat** del tractament es valorarà d'una forma periòdica, cada **12 mesos**, tenint en compte els aspectes cognitius, funcionals, motors i conductuals del pacient, així com la sobrecàrrega del cuidador.
- ✓ Davant d'una **manca de resposta*** s'aconsella descartar, en primer lloc, possibles causes de l'empitjorament (problemes orgànics o medicació) i, en el cas que es consideri necessari canviar l'actual pauta, es recomana:
 - canviar d'IACE en MA lleu
 - canviar d'IACE o substituir l'IACE per memantina en MA moderada a moderadament greu
 - tenir en compte que la combinació terapèutica d'un IACE + memantina en MA moderada a greu ha demostrat resultats d'eficàcia contradictoris, per tant només es valoraria el seu ús en casos molt concrets.
- ✓ En relació a la **retirada** del tractament:
 - Es recomana valorar la seva suspensió: davant una manca de resposta reiterada[§], quan la presència d'una altra patologia contraindiqui l'administració de la medicació i en estadis molt avançats de la malaltia*.
 - Es recomana que la decisió de retirar el tractament s'efectuï de manera individualitzada i mitjançant un **consens explícit** entre els professionals, experts i referents, que tenen cura de la persona.
 - La **retirada** es farà de forma gradual i si durant la reducció de dosi el pacient mostra símptomes d'empitjorament de les condicions globals, funcionals o de comportament, es recomana mantenir el tractament i reintentar la retirada més endavant.
- ✓ En pacients amb MA és essencial acompanyar el tractament farmacològic de **mesures no farmacològiques** com l'estimulació cognitiva, l'exercici físic, l'assistència per a les activitats de la vida diària i la dieta, així com d'informació, educació i recolzament al cuidador.

^cEfectes adversos no transitoris i no dosi dependent dels IACE: gastrointestinals, malestar general, cefalea, pèrdua de pes, alteracions de la son, rampes, entre d'altres. Memantina: vertigen, cefalea, restrenyiment, alteracions de l'equilibri, entre d'altres.

*Atès que la manca de resposta és un concepte complex, d'apreciació subjectiva, on no existeix una definició inequívoca, el grup d'autors aconsella valorar-la davant un empitjorament prou rellevant de les activitats de la vida diària, de la funció cognitiva i dels símptomes conductuals.

[§]Si malgrat haver canviat el tractament farmacològic continua la manca de resposta.

[‡]Pacients amb GDS 7b o índex Karnofsky ≤ 30 més tres criteris indicadors de malaltia avançada: albúmina $\leq 25\text{g/l}$, múltiples comorbilitats, febre recurrent i úlceres o nafres per pressió (UPP) de grau III-IV.

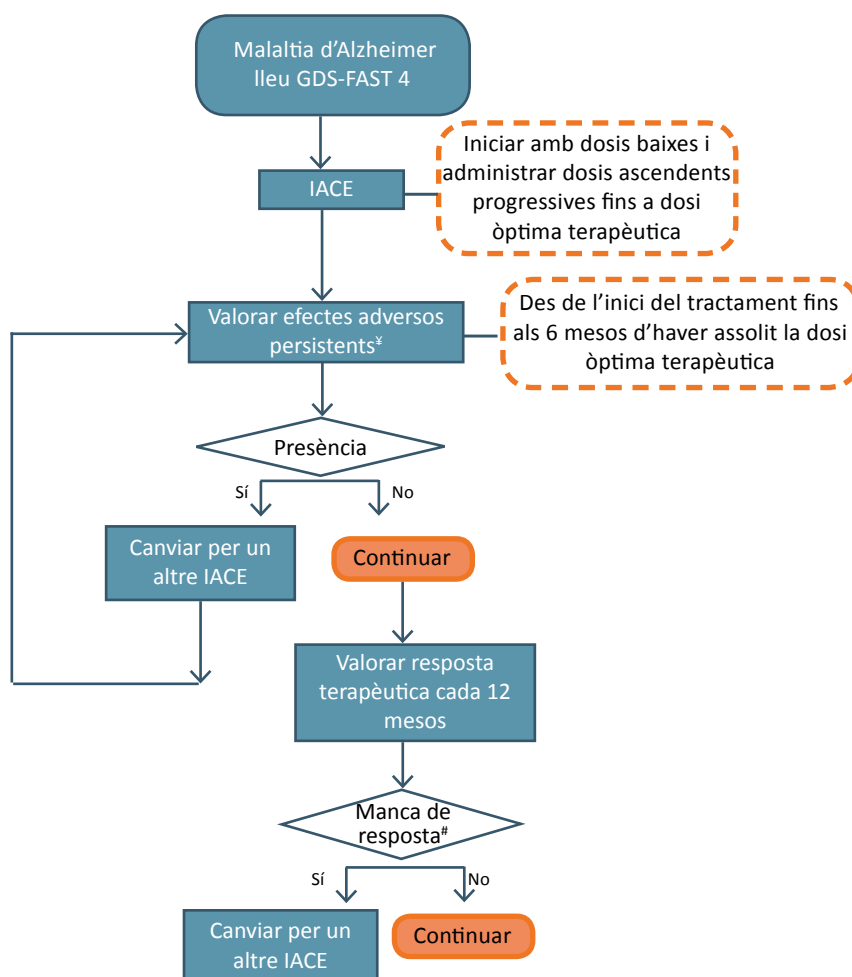
6. Maneig de la MA

L'inici del tractament farmacològic per la MA hauria de ser una decisió compartida amb el pacient i els seus cuidadors, on s'haurien de considerar unes expectatives realistes i incloure en la discussió el modest benefici clínic i els possibles efectes adversos, la importància de l'adherència, les preferències del pacient i cuidador i el cost, associats al tractament, així com la possibilitat de retirar la medicació en cas necessari.

Els tractaments actuals són simptomàtics i engloben els **inhibidors de l'enzim acetilcolinesterasa (IACE)** i un antagonista no competitiu dels receptors d'N-metil D-aspartat, la **memantina**. Els IACE estan indicats pel tractament de la MA lleu a moderadament greu. La memantina, en canvi, no ha demostrat eficàcia en el tractament de la MA lleu i, per tant, està indicada pel tractament de la MA de moderada a greu. Les característiques dels principis actius disponibles es poden consultar a les taules 3 i 4.

A la figura 1 es mostra l'algorisme del maneig de la MA lleu i a la figura 2, de la MA moderada a moderadament greu.

Figura 1. Algorisme del maneig de la MA lleu



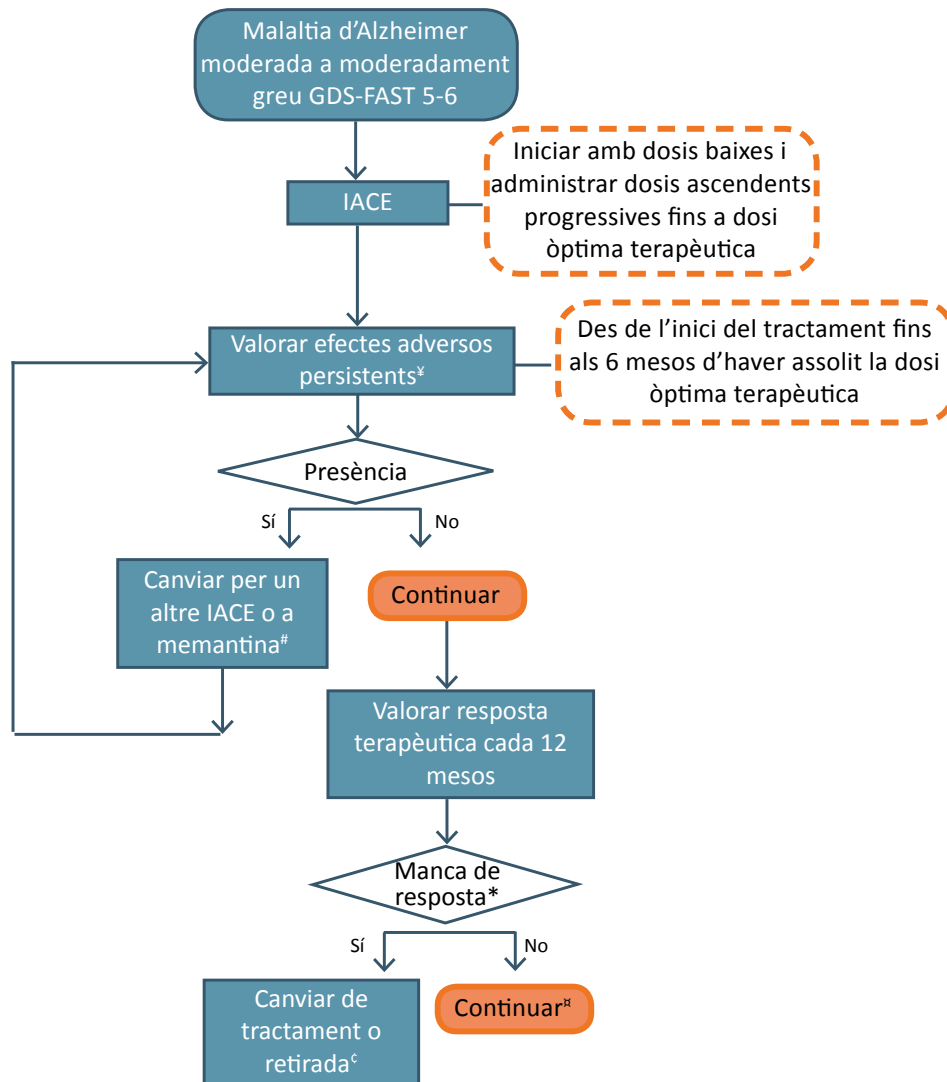
GDS-FAST: Global Deterioration State and Functional Assessment Staging.

*Acostumen a ser efectes adversos gastrointestinals i en menys freqüència els quadres sincopals, malestar general, cefalea, pèrdua de pes i alteracions de la son, entre d'altres.

Manca de resposta: valorar-la en cas d'un empitjorament prou rellevant de les activitats de la vida diària, de la funció cognitiva i dels símptomes conductuals.

Quan el pacient progressi, seguir algorisme de MA moderada a moderadament greu (figura 2).

Figura 2. Algorisme del maneig de la MA moderada a moderadament greu



GDS-FAST: Global Deterioration State and Functional Assessment Staging.

[‡]IACE: efectes adversos gastrointestinals i, amb menys freqüència, quadres sincopals, malestar general, cefalea, pèrdua de pes i alteracions de la son. Memantina: vertigen, cefalea, restrenyiment i alteracions de l'equilibri, entre d'altres.

[#]Depenent del tipus d'efecte advers.

***Manca de resposta:** valorar-la en cas d'un empitjorament prou rellevant de les activitats de la vida diària, de la funció cognitiva i dels símptomes conductuals.

[†]Retirada: quan s'observa una manca de resposta al tractament farmacològic de forma reiterada.

[‡]A menys que la presència d'una altra patologia contraindiqui l'administració de la medicació, o en estadis molt avançats de la malaltia (pacients amb GDS 7b o índex Karnofsky ≤ 30 més tres criteris indicadors de malaltia avançada: albúmina $\leq 25\text{g/l}$, múltiples comorbiditats, febre recurrent i úlceres o nafres per pressió (UPP) de grau III-IV).

A continuació es descriuen algunes consideracions a tenir en compte en el maneig farmacològic de la MA:

- ✓ La selecció del IACE s'hauria de fer de manera individualitzada considerant el perfil d'efectes adversos (taula 4), les preferències del pacient o cuidador i el cost dels tractaments (taula 11).

- ✓ Per tal de minimitzar l'aparició d'efectes adversos dosi dependents, es recomana iniciar el tractament amb dosis baixes i administrar dosis ascendents progressives de l'IACE o memantina fins a arribar a la dosi òptima terapèutica (taula 3).
- ✓ Per poder valorar la tolerabilitat del tractament, el seguiment dels pacients ha de ser estret, especialment durant els primers sis mesos després d'haver assolit la dosi òptima terapèutica.
- ✓ Els tractaments s'han de continuar sempre que hi hagi benefici terapèutic per als pacients.
- ✓ En cas d'intolerància, cal suspendre bruscament el tractament, resoldre l'efecte secundari i començar amb un segon IACE o memantina amb dosis baixes, augmentant la dosi de forma gradual fins a assolir la dosi òptima terapèutica.
- ✓ Davant d'una manca de resposta terapèutica es recomana el canvi de tractament o la seva suspensió (veure apartat 6.1 i 6.2).
- ✓ L'accés al tractament farmacològic es realitza via *Registre ALZ* a través del Portal d'aplicacions de Salut. La validesa del tractament és de 24 mesos; en cas de renovació, cal que el neuròleg, geriatre o psiquiatre introdueixi les dades clíniques i de tractament dels pacients abans del termini de validesa.

6.1. Actitud davant la manca de resposta

Canvi de fàrmac («switching»)

- ✓ En cas de manca de resposta, cal disminuir progressivament la dosi del fàrmac, deixar un breu període de rentat i administrar el següent IACE o memantina augmentant la dosi de forma gradual.

Combinació terapèutica IACE + memantina

- ✓ L'evidència científica disponible sobre l'eficàcia d'aquesta combinació terapèutica és contradictòria.
- ✓ La combinació més estudiada ha estat donepezil + memantina i ha demostrat un escàs benefici terapèutic.
- ✓ Per tant, només es podria recomanar la seva utilització en pacients seleccionats amb **MA moderada a greu** després d'una valoració individual acurada.

6.2. Criteris de retirada

- ✓ La retirada del tractament s'hauria d'efectuar de manera individualitzada i mitjançant un consens explícit entre totes les persones que intervenen en l'atenció del pacient.
- ✓ Es recomana la retirada del tractament específic per a la MA quan s'observi una manca de resposta de forma reiterada, quan la presència d'una altra patologia contraindiqui l'administració del tractament o quan el pacient es trobi en un dels següents estats¹:
 - pacients amb GDS-FAST ≥ 7 b o
 - índex Karnofsky ≤ 30 i tres criteris de malaltia avançada: albúmina ≤ 25 g/l, múltiples comorbiditats, febre recurrent o úlceres o nafres per pressió (UPP) de grau III-IV.
- ✓ Es recomana disminuir la dosi del fàrmac en l'ordre invers a l'escalada inicial per tal d'evitar alteracions en la conducta.
- ✓ Si durant la retirada del tractament el pacient mostra símptomes d'empitjorament de les funcions cognitives, globals o conductuals, es recomana mantenir el tractament i reintentar la retirada més endavant.

- ✓ El neuròleg, geriatre o psiquiatre notificarà la finalització del tractament al *Registre ALZ* a través del Portal d'aplicacions de Salut, tot i que el metge de família també pot iniciar la retirada tenint en compte els criteris definits anteriorment.

6.3. Maneig de la MA en pacients amb comorbiditats

Els pacients amb MA acostumen a presentar comorbiditats. De manera general, i de cara al tractament específic, es descriuen a continuació unes recomanacions genèriques:

- ✓ **Malaltia pulmonar:** per al maneig de la MA en pacients amb asma o MPOC s'ha de valorar el balanç risc/benefici d'iniciar el tractament; en el cas que sigui favorable, es recomana la **memantina** com a primera opció i realitzar un seguiment molt estret del pacient.
- ✓ **Bloqueig auriculoventricular:** en pacients amb bloqueig cardíac es recomana valorar el risc/benefici que suposa iniciar el tractament específic per a la MA. L'opció de tractament recomanada, en cas de ser necessari en aquests pacients, és la **memantina**.
- ✓ **Epilèpsia:** en pacients amb antecedents d'epilèpsia es recomana evitar l'ús de la memantina i valorar el risc/benefici d'iniciar el tractament amb **IACE**.
- ✓ **Malaltia de Parkinson:** els pacients amb malaltia de Parkinson poden seguir les recomanacions generals per al tractament de la MA. L'opció recomanada en aquests pacients són els **IACE**. En cas de ser necessari un canvi a memantina, cal prestar especial atenció ateses les possibles interaccions amb la L-dopa.

7. Característiques dels principis actius per al tractament simptomàtic de la MA

A la taula 3 i 4 es mostren les característiques dels principis actius disponibles actualment per al tractament simptomàtic de la MA. A la taula 3 es descriu la pauta d'escalada de dosi per tal de minimitzar l'aparició d'efectes adversos (majoritàriament gastrointestinals) i consideracions sobre l'administració i canvi de forma farmacèutica, així com el tractament en poblacions especials; en cas dels pegats de rivastigmina es fa una menció especial de les recomanacions sobre la seva aplicació. A la taula 4 s'inclou informació sobre els efectes adversos associats als IACE i es revisen les principals precaucions, contraindicacions i interaccions.

Taula 3. Taula de maneig (dosificació, pauta i poblacions especials) dels IACE i memantina

| PRINCIPI ACTIU | PAUTA | DOSI MÀXIMA | ADMINISTRACIÓ | INSUFICIÈNCIA RENAL | INSUFICIÈNCIA HEPÀTICA | COMENTARIS |
|--|---|-------------|---|--|--|--|
| Inhibidors de l'enzim acetilcolinesterasa (IACE) | | | | | | |
| Donepezil (5 mg i 10 mg comprimits) | DI: 5 mg/dia durant mínim 1 mes. Es pot augmentar fins a 10 mg/dia. | 10 mg/dia | Un cop al dia, just després d'esmorzar. | No cal ajustar dosi. | | Administrar preferiblement amb aliments. Retirar en ordre invers de l'escaldada inicial. |
| Galantamina (8 mg, 16 mg i 24 mg càpsules; 4 mg/ml solució oral) | DI: 8 mg/dia durant 4 setmanes. Augmentar 8 mg/dia cada 4 setmanes fins a 16-24 mg/dia. | 24 mg/dia | <u>Càpsules</u> : un cop al dia, al matí. <u>Solució oral</u> : dos cops al dia, amb l'esmorzar i el sopar. | IR lleu a moderada: no cal ajustar dosi. IR greu: contraindicat. | IH moderada: <u>Càpsules</u> : 8 mg en dies alterns al matí durant una setmana i a continuació 8 mg/24 h. <u>Solució oral</u> : 4 mg al matí durant 1 setmana i a continuació 4 mg/12 h. En IH greu: contraindicat. | Administrar preferiblement amb aliments. Canvi de solució oral a càpsules d'alliberament prolongat : prendre l'última dosi de solució oral a la nit i iniciar les càpsules d'alliberament prolongat un cop al dia a partir del matí següent. Retirar en ordre invers de l'escaldada inicial. |
| Rivastigmina oral (1,5 mg, 3mg, 4,5 mg i 6 mg càpsules; 2mg/ml solució oral) | DI: 1,5 mg/12 h, anar augmentant 1,5 mg/12 h cada 4 setmanes fins a 6-12 mg. | 12mg/dia | Dos cops al dia, amb l'esmorzar i el sopar. | IR de lleu a moderada no cal ajustar dosi. IR greu: monitorar estretament. | IH lleu a moderada no cal ajustar dosi. IH greu: monitorar estretament. | Canvi de solució oral a càpsules : prendre l'última dosi de solució oral a la nit i iniciar les càpsules al matí següent. Retirar en ordre invers de l'escaldada inicial. |
| Rivastigmina transdèrmic (4,6 mg, 9,5 mg i 13,3 mg pegats) | DI: 4,6 mg/24 h 4 setmanes i augmentar fins a 9,5 mg/24 h i fins a 13,3 mg/24 h quan sigui necessari. | 13,3 mg/24h | Un cop al dia sempre a la mateixa hora. | IR: no cal ajustar dosi. | IH lleu: no cal ajustar dosi. IH moderada a greu: monitorar estretament. | Després de 6 mesos es pot augmentar la dosi a 13,3 mg si hi ha deteriorament funcional i cognitiu significatius. Es recomana no repetir la mateixa zona d'aplicació almenys durant 14 dies. Mai sobre cuixa ni abdomen. No aplicar sobre pell envermellida, irritada o amb talls. Si s'interromp el tractament ≤ 3 dies, reiniciar amb la mateixa dosi. En cas contrari, reiniciar amb 4,6 mg. Retirar en ordre invers de l'escaldada inicial. |
| Antagonista no competitiu dels receptors d'N-metil D-aspartat (NMDA) | | | | | | |
| Memantina (5 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg comprimits; 5 mg/pulsació solució oral) | DI: 5 mg/dia augmentant 5 mg per setmana fins a 20 mg/dia. | 20 mg/dia | Un cop al dia sempre a la mateixa hora. | IR lleu: no cal ajustar dosi. IR moderada: 10 mg/dia durant una setmana i augmentar a 20 mg/dia en cas necessari. IR greu: 10 mg/dia | IH lleu a moderada: no cal ajustar dosi. IH greu: contraindicada. | Els <u>comprimits bucodispersables</u> no es poden partir. Retirar en ordre invers de l'escaldada inicial. |
| DI: dosi inicial; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal. | | | | | | |

Taula 4. Perfil de seguretat dels principis actius per al tractament de la MA

| | DONEPEZIL | GALANTAMINA | RIVASTIGMINA | RIVASTIGMINA PEGATS | MEMANTINA |
|---|---|---|------------------------------|---|--|
| Efectes adversos | Gastrointestinals* (náusees, vòmits i diarrea), insomni, fatiga, anorèxia, rampes musculars, efectes vagotònics (bradicàrdia i síncope), cefalea, somnolència, agitació i incontinència urinària. | | | | Vertigen, cefalea, restrenyiment, somnolència, hipertensió, alteracions de l'equilibri, dispnea i funció hepàtica alterada. |
| Altres efectes adversos | Artromialgia, elevació de la CK. | Depressió i tremolors. | Dispèpsia i astènia. | Reaccions al lloc d'aplicació. | |
| Precaucions | Asma, MPOC, arítmies, hipotensió, bradicàrdia, allargament del segment QT, antecedents de síncope, úlcera gàstrica o duodenal activa i antecedents d'epilèpsia. | | | | Antecedents d'epilèpsia i en IR moderada o greu. |
| Contra-indicacions | Hipersensibilitat als derivats de la piperidina. | IH greu. IR greu. | Hipersensibilitat al fàrmac. | Reaccions prèvies al lloc d'aplicació amb pegats. | IH greu. |
| Interaccions | Altres colinomimètics (p.ex: pilocarpina), fàrmacs amb acció anticolinèrgica (p.ex: fàrmacs per incontinència urinària, antidepressius tricíclics, antihistamínics, atropina, antiparkinsonians, broncodilatadors atropínics...), fàrmacs que redueixen el ritme cardíac (p.ex: digoxina, betablocadors adrenèrgics, blocadors dels canals de calci i amiodarona), fàrmacs que causin allargament del segment QT. | | | | Fàrmacs antagonistes de la NMDA (p.ex: amantadina, ketamina, dextrometorfan). Pot produir augment d'efectes adversos de L-dopa, agonistes dopaminèrgics i els anticolinèrgics. |
| Interaccions farmacocinètiques | Utilitzar amb precaució amb inductors i inhibidors del CYP3A4 i del CYP2A6. | Utilitzar amb precaució amb inductors i inhibidors del CYP3A4 i del CYP2A6. | No en presenta. | | Cimetidina i ranitidina. En pacients d'edat avançada o IR: fàrmacs que augmentin el pH urinari (p.ex: antiàcids, acetazolamida o topiramata) |
| * En menys freqüència en la rivastigmina pegats. CK: creatinina cinasa; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; NMDA: N-metil D-aspartat. | | | | | |

8. Punts clau del maneig farmacològic dels símptomes conductuals i psicològics de la demència (SCPD) en la MA

Punts clau del maneig farmacològic dels SCPD

- ✓ Abans d'iniciar un tractament per als SCPD s'han **d'avaluar possibles causes que puguin precipitar** o prolongar aquests símptomes com les condicions mèdiques no detectades (veure taula 5) o alguns medicaments incloent els específics de la MA (IACE i memantina).
- ✓ Es recomanen **estratègies no farmacològiques** per al tractament dels SCPD quan aquests són lleus o moderats.
- ✓ Es considerarà el tractament amb un psicofàrmac en aquells pacients que presentin **SCPD persistents i molt disruptius** i amb risc d'autolesió o lesió a tercers.
- ✓ S'ha de realitzar un **seguiment estret** del pacient amb l'objectiu de mantenir el tractament el mínim temps possible amb la mínima dosi eficaç.
- ✓ Si no s'observa millora dels SCPD a les **4-6 setmanes** de tractament, cal revisar el diagnòstic, verificar el compliment del tractament i revisar la pauta posològica.
- ✓ En cas d'aparició d'efectes adversos, es recomana ajustar la pauta posològica o canviar a un altre psicofàrmac, en cas necessari.
- ✓ Es recomana valorar als **tres mesos** si s'ha aconseguit el **control dels símptomes** i en el cas del tractament amb antipsicòtics retirar el més aviat possible.
- ✓ La **retirada** del tractament s'ha de fer de **forma gradual** disminuint la dosi un 25-50% cada dues setmanes. Si durant la reducció de dosi el pacient mostra símptomes d'empitjorament, es recomana mantenir el tractament i reintentar la retirada més endavant.
- ✓ Cal **evitar l'ús perllongat** dels psicofàrmacs a causa del perfil d'efectes adversos (veure taules 8 i 9).

9. Maneig farmacològic dels SCPD en la MA

Si bé el punt d'interès en l'estudi de la MA ha estat tradicionalment el tractament de símptomes cognitius, són els símptomes conductuals i psicològics de la demència els que provoquen un impacte més seriós en el benestar del pacient, de la família i/o cuidador, i acostumen a ser la causa de la seva institucionalització¹². Els diferents estudis aporten resultats molt heterogenis sobre la incidència dels SCPD en pacients amb demència, 21%-88% en malalts que viuen a la comunitat i del 39%-90% en pacients institucionalitzats¹³.

Els SCPD poden aparèixer en qualsevol fase de la malaltia i fan referència a un seguit de símptomes relacionats amb l'alteració de la percepció, el contingut de pensament, l'ànim i la conducta, i constitueixen una gran part de l'expressió de la malaltia. Els SCPD es presenten des de les fases inicials de la MA i varien en funció de la gravetat de la malaltia, acostumen a ser transitoris i susceptibles de millorar amb el tractament. La clínica psicòtica, l'agressivitat i la depressió són els símptomes que es tracten de manera més freqüent en pacients amb MA.

A continuació es mostren algunes consideracions generals que cal tenir en compte en el maneig farmacològic dels pacients amb MA que presenten SCPD:

- ✓ Per tal d'avaluar la psicopatologia associada a la demència s'utilitzen escales de valoració. La més freqüent en el nostre entorn és la *Neuropsychiatric Inventory (NPI)*¹⁴. Es basa en una entrevista estructurada que es realitza al cuidador, on es tenen en compte un ampli espectre de conductes i es valora la intensitat i la freqüència de cada símptoma.
- ✓ Abans de començar un tractament farmacològic, és important avaluar el perfil dels medicaments que actualment pren el pacient i la presència de condicions mèdiques no detectades que puguin precipitar o exacerbar els SCPD (taula 5)¹⁵.

Taula 5. Fàrmacs i problemes orgànics que poden precipitar o exacerbar els SCPD

| Fàrmacs | Problemes orgànics |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Fàrmacs amb efecte anticolinèrgic: amitriptilina i espasmolítics urinaris.• Analgèsics, especialment opiacis.• Anticonvulsivants: carbamazepina, fenitoïna, levetiracetam.• Antiparkinsonians.• Corticoides sistèmics.• Antihistamínic H2.• Alguns antibiòtics: ciprofloxacina, norfloxacina, metronidazole, claritromicina...• Liti.• Digoxina.• Benzodiazepines.• Fàrmacs per al tractament específic de la MA: donepezil, rivastigmina, galantamina i memantina. | <ul style="list-style-type: none">• Dolor.• Infeccions (sobretot del tracte urinari).• Deshidratació o hiponatremia.• Restrenyiment.• Retenció urinària.• Fatiga.• Alteracions de l'oïda o la vista. |

- ✓ És important recordar els comportaments que no responen a la medicació, com la deambulació erràtica, orinar i defecar en llocs inapropiats, vestir-se i desvestir-se en llocs inapropiats, vocalització disruptiva, entrar en habitacions indiscriminadament i intents d'anar-se'n.
- ✓ Abans d'iniciar el tractament, el pacient i la família han d'estar molt ben informats del risc/benefici que suposa la medicació.

A la taula 6 es descriuen els principis actius aconsellats per al maneig de cada SCPD. S'ha de considerar que, en la majoria dels casos, l'evidència científica sobre la seva eficàcia en pacients amb MA és escassa, a més a més, només la risperidona i l'haloperidol disposen d'indicació per al tractament de la MA a la fitxa tècnica. No obstant, només es recomana l'ús de l'haloperidol en agitació greu i com a segona línia de tractament degut al increment del risc de mortalitat.

Taula 6. Principals SCPD i els principis actius per al seu tractament

| SCPD | Fàrmacs | Comentaris |
|--------------------------------|---|--|
| Clínica psicòtica | Risperidona o altres antipsicòtics (olanzapina o quetiapina) | Els antipsicòtics han demostrat un modest benefici clínic, però l'evidència científica sobre l'eficàcia és estadísticament significativa en comparació amb placebo. S'ha de tenir en compte que l'ús d'antipsicòtics pot provocar l'empitjorament de la funció cognitiva. |
| Agitació i agressivitat | Risperidona* , haloperidol[#] , o altres antipsicòtics (olanzapina o quetiapina) | Malgrat que hi ha certa evidència científica que recolza l'ús del citalopram per al tractament de l'agressivitat, les dosis emprades són superiors a les recomanades per a pacients d'edat avançada. |
| Depressió | Citalopram o sertralina | No es recomana l'ús dels antidepressius tricíclics a causa del seu perfil de seguretat i de l'empitjorament de la funció cognitiva. En la depressió associada a simptomatologia delirant, s'ha de valorar la necessitat d'afegir un antipsicòtic. |
| Insomni | Trazodona o benzodiazepines de semivida curta (lorazepam o lormetazepam). | És molt important establir correctament el diagnòstic causal. Es recomana aplicar mesures higièniques de la son. Es recomana l'administració al matí d'aquells fàrmacs que puguin alterar el cicle de la son (psicoestimulants, diürètics, vitamina B12, entre d'altres). S'ha de tenir en compte que l'evidència científica sobre l'eficàcia de la trazodona es limita a dues setmanes de tractament. S'hauria d'evitar l'ús de benzodiazepines a causa del risc d'alteracions cognitives i de memòria i l'increment del risc de caigudes; la seva prescripció s'hauria de limitar a episodis estressants per al pacient, com un canvi de residència o un esdeveniment mèdic que provoqui ansietat. |

*Antipsicòtic amb indicació aprovada per al tractament de l'agressivitat en pacients amb demència.

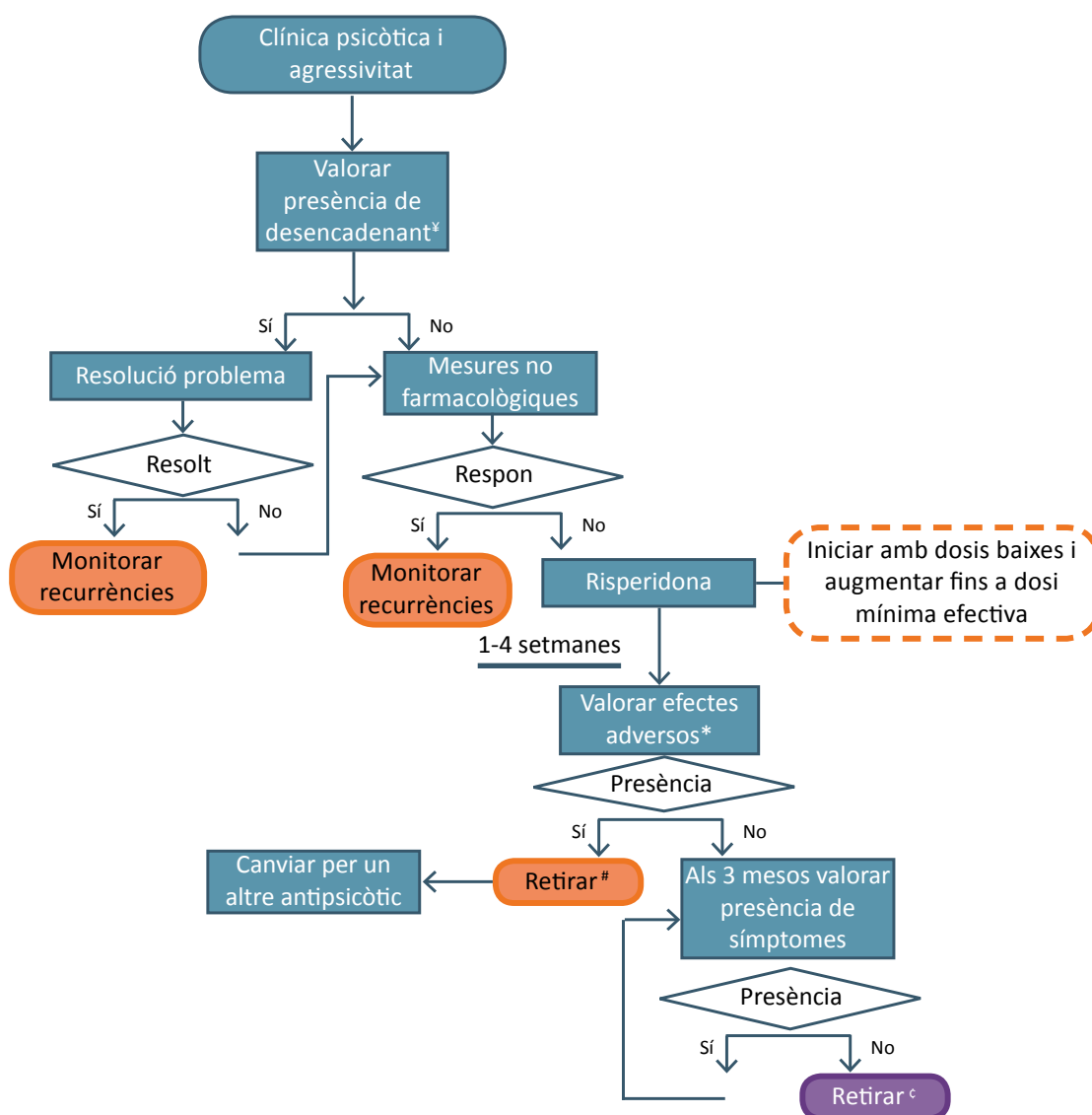
[#]Antipsicòtic amb indicació aprovada per al tractament de l'agitació en pacients amb demència. Només es recomana el seu ús en agitació greu i com a segona línia de tractament a causa de l'increment del risc de mortalitat.

- ✓ L'ansietat acostuma a ser un símptoma inespecífic i normalment va associat a la presència de clínica depressiva o psicòtica, per tant es recomana iniciar una intervenció no farmacològica i, en cas necessari, tractar el quadre segons la simptomatologia predominant.

10. Tractament farmacològic de la clínica psicòtica i l'agressivitat en la MA

Els antipsicòtics es poden utilitzar per al tractament de l'agressivitat, l'agitació, els deliris i les al·lucinacions. A la figura 3 es mostra l'algorisme del maneig de la clínica psicòtica i de l'agressivitat en pacients amb MA.

Figura 3. Algorisme del maneig de la clínica psicòtica i de l'agressivitat



[‡]Veure taula 5: fàrmacs i problemes orgànics que poden precipitar o exacerbar els SCPD.

*Veure taula 8: principals efectes adversos.

[#]Es retira el fàrmac si apareixen efectes extrapiramidals, parkinsonisme o acatúsia i es valora la introducció d'un altre antipsicòtic atípic. En cas de sedació es recomana reduir dosi.

^cRetirar de forma gradual, disminuint la dosi 25-50% cada dues setmanes.

- ✓ A l'Estat espanyol l'únic antipsicòtic atípic aprovat per a l'agressivitat en pacients amb demència moderada o greu és la **risperidona**.
- ✓ L'**inici del tractament** ha de ser amb una dosi baixa que s'augmentarà progressivament, arribant a la dosi mínima efectiva per minimitzar l'aparició d'efectes adversos.
- ✓ Es recomana fer un **seguiment estret del pacient**, sobretot durant les primeres 4 setmanes de tractament, i monitorar possibles canvis a nivell cognitiu i l'aparició d'efectes adversos (taula 8)¹⁵⁻¹⁸.

- ✓ Sempre que sigui possible, **la durada del tractament ha de ser limitada**; la utilització d'antipsicòtics durant llargs períodes de temps està associada a un major risc de davallada cognitiva, un increment en el risc de mortalitat i d'esdeveniments cerebrovasculars, entre d'altres.
- ✓ Els antipsicòtics **s'han de retirar de forma gradual**, disminuint la dosi un 25-50% cada dues setmanes. Es recomana avaluar la resposta del pacient durant la reducció de dosi i si s'observen problemes retornar a la dosi prèvia i reduir un 10% a intervals mensuals¹⁹.
- ✓ S'ha demostrat que la **retirada** d'antipsicòtics en pacients amb MA **no comporta efectes perjudicials** en el seu comportament, exceptuant aquells pacients que de base presenten símptomes neuropsiquiàtrics severos on es desaconsella la discontinuïtat del tractament²⁰.

A continuació es presenten les característiques dels principis actius (taula 7) i dels principals efectes adversos tenint en compte la seva gravetat (taula 8).

Taula 7. Antipsicòtics per al tractament dels SCPD

| Principi actiu | Dosi inicial | Dosi mínima suggerida | Dosi màxima | Insuficiència renal i hepàtica | Comentaris |
|----------------|-----------------|-----------------------|-------------|---|---|
| Risperidona | 0,25-0,5 mg/dia | 0,25-0,5 mg/dia | 2 mg/dia | Reduir la dosi a la meitat i monitorar estretament. | Antipsicòtic atípic aprovat per al tractament de l'agressió en pacients amb demència. |
| Haloperidol | 0,25 mg/dia | 0,25-0,5 mg/dia | 3 mg/dia | Ajustar la dosi en cas necessari i monitorar estretament. | Antipsicòtic aprovat per al tractament de l'agitació en pacients amb demència. |
| Olanzapina | 2,5 mg/dia | 2,5 mg/dia | 10 mg/dia | Ajustar la dosi en cas necessari i monitorar estretament. | Ha demostrat eficàcia en agressió i agitació en pacients amb demència tot i que l'evidència no és tan robusta com la demostrada per la risperidona. |
| Quetiapina | 12,5 mg/dia | < 50 mg/dia | 200 mg/dia | IR: no cal ajustar dosi. IH: monitorar estretament. | És l'antipsicòtic atípic amb menys dades d'eficàcia enfront els de referència, però el que presenta menys efectes adversos. |

IR: insuficiència renal; IH: insuficiència hepàtica.

Taula 8. Principals efectes adversos dels fàrmacs antipsicòtics¹⁵⁻¹⁸

| Efectes adversos | Risperidona | Haloperidol | Olanzapina | Quetiapina |
|-------------------------------|-------------|-------------|------------|------------|
| Efectes anticolinèrgics | – | + | + | + |
| Símptomes extrapiramidals | ++ | +++ | + | – |
| Síndrome neurolèptica maligna | + | ++ | + | + |
| Hipotensió ortostàtica | ++ | + | + | ++ |
| Augment de l'interval QT | + | + | + | + |
| Sedació | + | + | ++ | ++ |

Mortalitat: L'ús d'antipsicòtics està relacionat amb un augment del risc de la mortalitat. Estudis observacionals suggereixen un major risc amb l'ús d'haloperidol, risc intermedi amb risperidona i olanzapina i menor amb quetiapina.

Esdeveniments cerebrovasculars: L'ús d'antipsicòtics augmenta el risc d'esdeveniments cerebrovasculars, que és major durant les primeres setmanes de tractament.

–: cap; +: lleu; ++: moderat; +++: greu

11. Tractament farmacològic de la depressió en la MA

- ✓ La depressió pot afectar aproximadament un 50% dels pacients amb MA.
- ✓ En cas de requerir tractament farmacològic, el **citalopram i la sertralina**, inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS), són els antidepressius d'elecció en pacients amb MA.
- ✓ Un cop iniciat el tractament, el seguiment del pacient ha de ser estret, especialment durant les primeres 4 setmanes.
- ✓ En cas d'aparició d'efectes adversos (veure taula 9) es recomana en aquest ordre: ajustar la pauta, canviar a un altre ISRS o considerar canviar a un antidepressiu d'una classe farmacològica diferent.
- ✓ Si no s'observa cap millora simptomàtica a les 4-6 setmanes, cal revisar el diagnòstic de trastorn depressiu, verificar el compliment del tractament, revisar la pauta posològica i canviar el tractament en cas necessari.
- ✓ Atès que els pacients amb MA habitualment són pacients d'edat avançada, pot ser necessari emprar dosis més baixes, realitzar increments graduals de la dosi i incrementar el temps d'espera fins a observar resposta (> 6 setmanes).
- ✓ S'haurien de vigilar els nivells sèrics de sodi durant el tractament amb antidepressius ISRS, ja que la hiponatrèmia és un efecte advers comú d'aquest grup farmacològic en persones d'edat avançada.
- ✓ No es recomana l'ús de la fluoxetina ni paroxetina en pacients amb MA pel seu potencial d'interaccions i la seva llarga semivida d'eliminació.
- ✓ Es desaconsella l'ús d'antidepressius tricíclics a causa dels seus efectes anticolinèrgics.
- ✓ Per al maneig de la depressió es recomana seguir les [pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults](#).

Taula 9. Taula de maneig (dosificació, poblacions especials, perfil de seguretat) dels antidepressius d'elecció en la MA

| | Citalopram (10 mg, 20 mg, 30 mg i 40 mg) | Sertralina (50 mg i 100 mg; solució oral: 20 mg/ml) |
|---|---|---|
| Pauta per a pacients < 65 anys | D.I: 10 mg/d durant 4 dies i augmentar a 20 mg/d. D: 20-40 mg/d; Dmàx: 40 mg/d*. | D.I: 50 mg/d durant 4 dies i augmentar a 100 mg/d. D: 50-200 mg/d; Dmàx: 200 mg/d. |
| Pauta per a pacients ≥ 65 anys | DI: 10 mg/d. Dmàx: 20 mg/d. | La semivida d'eliminació es pot veure allargada. Es recomana iniciar a meitat de dosi (DI: 25 mg/d durant 4 dies i augmentar a 50 mg/d) i mantenir la dosi el més reduïda possible. |
| Insuficiència renal | No cal ajustar dosi si FG > 20 ml/min. No recomanat en FG < 20ml/min. | No cal ajustar dosi. |
| Insuficiència hepàtica | D: 20 mg/d. Dmàx: 30 mg/d. | Administrar a dosis menors o a intervals més grans. No hi ha dades en IH greu. |
| Efectes adversos | Trastorns gastrointestinals, insomni, somnolència, fatiga, ansietat, cefalea, agitació, hiponatrèmia, augment del risc de caigudes, entre d'altres. | |
| Precaucions/ Contraindicacions | Pacients diabètics (monitorar glucèmies), antecedents d'epilèpsia/convulsions, glaucoma, malaltia cardíaca. | |
| Letalitat en cas de sobredosi | Baixa. | |
| * Dosi màxima recomanada perquè pot provocar allargament de l'interval QT; d: dia; D: dosi; DI: dosi inicial; Dmàx: dosi màxima; FG: filtrat glomerular; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal. | | |

12. El que cal evitar

- ✓ Al llarg del temps s'han suggerit diferents tractaments com a potencialment beneficiosos per a la MA, la majoria amb evidència científica insuficient sobre el seu benefici terapèutic i, per tant, se'n recomana la seva desprescripció. A la taula 10 es recull una relació dels medicaments emprats.

Taula 10. Medicaments d'eficàcia no demostrada per al tractament de la MA

| Medicaments | Comentaris |
|--|---|
| AINE | No han demostrat un benefici clínic significatiu. |
| Estatines | No han demostrat un benefici clínic significatiu. |
| Tractament hormonal substitutiu | No hi ha evidència científica del benefici terapèutic i en dones més grans de 65 anys pot incrementar el risc d'empitjorar la funció cognitiva. |
| Selegilina | Hi ha estudis que suggereixen un efecte beneficiós cognitiu, però són de molt baixa qualitat. |
| Nimodipina Citicolina Pentoxifil·lina Piracetam | Evidència científica insuficient. |
| Acetil-L-carnitina | Evidència científica insuficient. |
| Ginkgo biloba | No ha demostrat un benefici clínic significatiu. |
| Ginseng | Evidència científica insuficient. |
| Vitamina B (B1, B6, B12 i àcid fòlic) | Sense beneficis a nivell cognitiu, excepte vitamina B12 i àcid fòlic si hi ha dèficit. |
| Vitamina E | No ha demostrat benefici clínic significatiu i dosis elevades s'han associat a problemes cardiovasculars. |
| Omega 3 | No ha demostrat un benefici clínic significatiu. |

- ✓ S'ha d'evitar, en la mesura que sigui possible, l'ús de fàrmacs amb activitat anticolinèrgica en pacients amb MA, ja que poden produir efectes adversos neurològics com ara mareig, sedació, confusió, deliri i una davallada de la funció cognitiva.
- ✓ S'ha d'evitar iniciar un nou tractament si no s'ha realitzat una revisió prèvia de la medicació que actualment pren el pacient. La polimediació pot provocar una disminució de l'adherència, reaccions adverses al medicament, disminució de la funció cognitiva, risc de caigudes i un empitjorament funcional del pacient.

13. Informació per a pacients

- La comunicació del diagnòstic de la MA haurà d'anar acompanyada de la discussió del pla d'intervenció i s'haurà de fer de manera entenedora, informant els pacients i cuidadors sobre els possibles efectes adversos i la importància de l'adherència al tractament.
- S'ha d'informar els pacients i cuidadors que el tractament actual de la MA pot alentir la progressió dels símptomes, però **no** té impacte en el procés neurodegeneratiu subjacent.
- És important informar el pacient i cuidador que en casos de manca de resposta reiterada al tractament, quan la presència d'una altra patologia contraindiqui l'administració de la medicació o en moments molt avançats de la malaltia, es podrà considerar retirar el tractament.
- S'ha d'informar el pacient i cuidador de com minimitzar l'aparició dels SCPD i de les intervencions no farmacològiques per al maneig d'aquests símptomes.

- S'ha d'advertir el pacient i cuidador del benefici/risc que comporta l'ús d'antipsicòtics per al tractament dels SCPD i de la importància de la suspensió del tractament quan els símptomes millorin. A més s'hauria de puntualitzar que la retirada dels antipsicòtics no comporta efectes perjudicials en el comportament del pacient.
- S'ha d'informar el cuidador de l'existència de programes de formació i suport psicosocial.
- El Canal Medicaments i Farmàcia ofereix a pacients, familiars i cuidadors informació de medicaments simplificada i contrastada a través del Cercador del [CedimCat](#). Aquesta informació està disponible en català i castellà, però també en anglès, francès, portuguès, xinès i àrab.

14. Àrea econòmica

A continuació es presenta una taula comparativa de cost dels diferents tractaments específics per a la MA considerats en aquest document. El cost s'ha calculat a partir de la dosi diària de manteniment segons la fitxa tècnica i el PVP IVA del març del 2016.

Taula 11. Comparativa de cost del tractament específic de la MA. Preus expressats en PVP IVA (€, 2016)

| Principi actiu | Presentació | | Preu/envàs* | Dosi de manteniment | Cost anual** |
|--------------------------|------------------|----------------------------|----------------------|---------------------|--------------|
| Donepezil | 5 mg | Envàs de 28 comp | 32,6 € | 10 mg/dia | 849,4 € |
| | 10 mg | | 65,2€ | | |
| Galantamina | 8 mg | Envàs de 28 càps | 23,1€ | 16 mg/dia | 602,8 € |
| | 16 mg | | 46,2€ | | |
| | 24 mg | | 69,4€ | | |
| | 4 mg /ml | Sol. oral 100 ml | 41,3€ | | |
| Rivastigmina oral | 1,5 mg | Envàs de 28, 56 i 112 càps | 11,5€; 23,1€; 46,1€ | 9 mg/ dia | 903,4 € |
| | 3 mg | Envàs de 28, 56 i 112 càps | 23,1€; 46,2€; 92,4€ | | |
| | 4,5 mg | Envàs de 28, 56 i 112 càps | 34,6€; 69,3€; 138,6€ | | |
| | 6 mg | Envàs de 56 i 112 càps | 92,4€; 170,8€ | | |
| | 2mg/ml | Sol. oral 120 ml | 66,0€ | | |
| Rivastigmina transdèrmic | 4,6 mg/24 hores | Envàs de 30 i 60 pegats | 33,2€; 66,4€ | 9,5 mg/dia | 834,2€ |
| | 9,5 mg/ 24hores | Envàs de 60 pegats | 137,1€ | | |
| | 13,3 mg/24 hores | Envàs de 60 pegats | 175,6€ | | |
| Memantina | 10 mg | Envàs de 112 comp | 144,2€ | 20 mg | 939,9€ |
| | 20 mg | Envàs de 56 comp | | | |
| | 5 mg/pulsació | Sol. oral 100 ml | 129,2€ | | |

Càps: càpsules; Comp: comprimits; Sol. oral: solució oral.

*PVP IVA consultat al Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), març del 2016.

**Cost calculat a partir de la dosi de manteniment segons fitxa tècnica i el PVP IVA del març del 2016.

BIBLIOGRAFIA

1. Annex V: Criteris diagnòstics i de tractament de la malaltia d'Alzheimer. Barcelona: Direcció General de Regulació, Planificació i Recursos Sanitaris. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.
2. Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS. Núm. 2009/07.
3. Protocol de diagnòstic i tractament de la malaltia d'Alzheimer. Barcelona: Societat Catalana de Neurologia; 2015.
4. Guía de la buena práctica en geriatría. Decisiones terapéuticas difíciles en Alzheimer. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; 2012.
5. Dementia. Supporting people with dementia and their carers in health and social care. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2006 (last modified 2015).
6. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011.
7. Gascon-Bayarri J, Rene R, Del Barrio JL, De Pedro-Cuesta J, Ramon JM, Manubens JM, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology*. 2007;28(4):224-34.
8. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-9.
9. Guies clíniques d'ús de biomarcadors de malaltia d'Alzheimer en el líquid cefaloraquídi en l'avaluació de pacients amb deteriorament cognitiu. Barcelona: Societat Catalana de Neurologia; 2015.
10. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139(9):1136-9.
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
12. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015;350:h369.
13. Sobreutilització d'antipsicòtics en l'agitació i la demència en pacients d'edat avançada. Barcelona: Butlletí d'Informació Terapèutica. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.
14. 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.
15. Managing patients with dementia: What is the role of antipsychotics? *Best Practice Journal* issue 57.
16. Press D, Alexander M. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia. In: Rose BD, editors. *UpToDate*. Waltham, MA (US); 2015.
17. Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ref. 2008/19. Nota informativa. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2008.

18. Antipsicóticos. Revisión de la seguridad en el tratamiento de los síntomas psicóticos asociados a demencia. Madrid: Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2007.
19. Manejo de la agitación en el paciente anciano. *Infac*. 2014; 22(10).
20. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander SR, De Sutter AI, van Driel ML, et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD007726.

PAUTES D'HARMONITZACIÓ FARMACOTERAPÈUTICA PHF-APC

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'**Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya**.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent:

Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016. (Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut; 01/2016).

www.gencat.cat/catsalut

© 2016, Generalitat de Catalunya Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Abril 2016. Barcelona

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>