

02

Protocol de

Diagnòstic i tractament de la malaltia d'Alzheimer



Guia diagnòstica i terapèutica de la malaltia d'Alzheimer

Grup d'estudi de la cognició i la conducta
Societat Catalana de Neurologia

Data de publicació - 4 de Maig de 2015

Autors:

Dr Joan Bello López

Àrea de malalties neurodegeneratives. Hospital
Moisés Broggi (L'Hospitalet/Sant Joan
Despí). Consorci Sanitari Integral. Barcelona

Dr Gerard Piñol Ripoll

Unitat Trastorns Cognitius. Hospital Santa Maria
Lleida.

Dr. Alberto Lleó Bisa

Unitat de Memòria. Servei de Neurologia. Hospital
de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
CIBERNED (Centro de Investigación Biomédica en
Red en enfermedades neurodegenerativas).

Dr. Albert Lladó Plarrumaní

Unitat d'Alzheimer i altres trastorns cognitius.
Servei Neurologia. Institut Clínic de Neurociències.
Hospital Clínic Barcelona.



Diagnòstic i tractament de la malaltia d'Alzheimer

1.

INTRODUCCIÓ

La malaltia d'Alzheimer (MA) és una malaltia neurodegenerativa progressiva i irreversible que suposa la principal causa de demència (un 60% de tots els casos) en el nostre entorn. Es calcula que la prevalença de la MA es dobla cada cinc anys a partir dels 65 anys afectant aproximadament el 2.5% de les persones de 65 anys i fins el 30-40% de les persones de 85 anys.

Segons dades de la Generalitat, l'any 2014 hi havia unes 112.000 persones amb MA a Catalunya. En les pròximes dècades, amb l'augment continuat de longevitat de la nostra societat, es preveu, si no es descobreix abans una cura per la malaltia, un significatiu increment de casos amb un gran impacte sanitari, social i econòmic.

Des de l'última edició de la guia de la SCN fins ara, s'han publicat diverses actualitzacions de criteris diagnòstics de la MA (veure més endavant). Les principals aportacions d'aquests nous criteris són que ja no és un requisit que el pacient presenti demència per poder fer el diagnòstic de malaltia d'Alzheimer (s'inclouen els conceptes de fase preclínica i fase prodròmica o deteriorament cognitiu lleuger degut a MA) i s'obre la possibilitat d'incorporar diferents biomarcadors (genètics, de líquid cefaloraquídi (LCR) i de neuroimatge) com eina de suport al diagnòstic clínic. El present document pretén ser una actualització pràctica de la guia de la SCN incorporant el nou coneixement adquirit en els últims anys.



2. CLÍNICA

La presentació clínica típica de la MA consisteix en dèficits de memòria episòdica, atribuïbles a la disfunció d'estructures temporomedials. A mesura que la malaltia avança, es van produint dèficit de llenguatge, visuoespacials i executius. A més, hi ha una sèrie de símptomes psicològics i conductuals que poden estar presents també des de fases inicials de la malaltia. A part de la presentació típica, existeix una notable variabilitat en la clínica inicial. Hi ha formes atípiques que comencen amb alteracions visuoespacials (atròfia cortical posterior), del llenguatge (afàsia progressiva, variant logopènica) i de funcions executives i conducta (variant frontal). A continuació es descriuen breument els símptomes més habituals.

Memòria

Les persones amb MA presenten dificultats per aprendre i recordar nova informació. Obliden converses importants, dates, cites, fets de la seva vida, perden objectes personals o els posen en llocs no habituals, es tornen repetitives, expliquen moltes vegades la mateixa història o pregunten reiteradament per la mateixa informació.

Llenguatge

Els símptomes de llenguatge solen començar amb problemes per trobar les paraules, també per seguir una conversa, freqüentment fan pauses al mig d'una frase, utilitzen paraules imprecises o paraules comodí com això o allò.

Problemes visuoespacials i perceptius

Els pacients poden presentar desorientació en llocs coneguts, dificultats per localitzar objectes, poder no reconèixer utensilis o cares conegudes de familiars (prosopagnòsia).

Pràxies

La pèrdua de capacitat en la planificació i execució d'actes motors complexos fa que els pacients tinguin dificultats per posar-se la roba, utilitzar els coberts, raspall de dents o altres utensilis.

Funcions executives

Es veuen alterades les facultats de raonament, judici, planificació i presa de decisions. En el dia a dia, les persones amb MA tenen dificultats per organitzar-se en les tasques habituals a casa i a la feina, preparar un

plat, manejar els diners o gestionar rebuts. Per altra part, també són menys capaces de controlar els afectes i els impulsos i tenen menys coneixement de la pròpia conducta.

Anosognòsia

És la falta de percepció dels propis dèficit. Es pot trobar present en fases inicials (el pacient no reconeix els seus problemes cognitius) i sol fer-se més freqüent en fases avançades.

Símptomes psicològics i conductuals

Són freqüents i variats i poden aparèixer anys abans del diagnòstic. Les persones amb MA empitjoren en les seves interaccions socials, tenen menys motivacions i estan més apàtiques. Els pacients es mostren desinhibits i insensibles, perseveratius, obsessius, i poden no posar atenció a la seva higiene. Aquests símptomes es solen dividir en cinc grups: apatia, depressió, trastorns psicòtics (al·lucinacions i deliris), hiperactivitat motora i agressivitat.

3. DIAGNÒSTIC

El diagnòstic del deteriorament cognitiu lleuger (DCL) i de la demència de la MA continua sent clínic, malgrat els avenços recents en biomarcadors. El diagnòstic s'estableix després d'un procés d'avaluació que s'emmarca dins els criteris clínics establerts.

Recentment s'han publicat dues revisions de criteris diagnòstics que són els del National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA 2011; veure taules 1, 2 i 3 pels criteris de demència, demència de la MA i deteriorament cognitiu lleuger degut a MA) i els del International Working Group (IWG 2007, 2014), aquests últims més enfocats a la recerca, requerint de l'ús de biomarcadors per establir el diagnòstic.

Els criteris de NIA-AA del 2011 diferencien tres fases dins la MA: preclínica (asintomàtica, criteris d'investigació), deteriorament cognitiu lleuger degut a la MA i demència deguda a la MA. En aquests criteris, també s'inclouen les formes de presentació atípica, així com les formes mixtes (amb demència per cossos de Lewy, malaltia cerebrovascular i altres) i s'incorpora l'ús dels biomarcadors per aportar major especificitat en el diagnòstic (evidències del procés fisiopatològic de la MA). Els criteris NIA-AA 2011 actualitzen els criteris vigents fins ara, els NINCDS-ADRDA de 1984, afegint el nou coneixement tant clínic com de neuroimatge i de laboratori.



Els criteris del IWG diferencien fase preclínica, prodròmica i demència de la MA. Dins la fase preclínica es diferencien l'estat asimptomàtic de risc (amb evidència d'amiloïdosi al PET d'amiloide o amb un perfil d'amiloide i tau alterat al LCR) i la MA presimptomàtica (pacients portadors de mutacions d'APP, PSEN-1 o PSEN-2 i els subjectes amb la síndrome de Down). La fase prodròmica equivaldria al deteriorament cognitiu lleuger degut a MA segons els criteris NIA-AA. A la revisió efectuada l'any 2014 per aquest grup (IWG-2) es proposen nous algorismes diagnòstics per MA típica, formes atípiques i formes mixtes que inclouen fenotips clínics específics i biomarcadors.

L'ús dels biomarcadors, segons els criteris NIA-AA, no és imprescindible per fer el diagnòstic clínic. A més, encara que és previsible que el seu ús s'estengui, actualment aquests només es poden realitzar en alguns centres de Catalunya, pel qual la seva indicació serà individualitzada (veure apartats específics més endavant i guies específiques de la SCN).

El diagnòstic clínic de la MA requereix la presència d'un deteriorament cognitiu lleuger o d'una síndrome demencial amb unes dades clíniques (cognitives, conductuals i funcionals) compatibles amb MA, que poden estar recolzades amb unes dades biològiques/-neuroimatge i no poden explicar-se per la presència d'altres malalties. Com hem comentat abans, hi ha evidències de que el deteriorament cognitiu lleuger amnèsic és amb freqüència la fase prèvia a la demència per MA. El fet de tenir biomarcadors positius en fase de DCL augmenta el risc de progressió a demència.

3.1. Història clínica

La història clínica s'ha de fer amb el pacient i amb un informador fiable. Òbviament, la història clínica ha de recollir les dades generals sobre antecedents patològics, antecedents familiars, medicacions, hàbits tòxics i nivell educatiu.

A més de les queixes cognitives, s'ha d'interrogar sobre alteracions conductuals i modificacions en les activitats habituals del pacient. S'ha de consignar quins són els símptomes inicials i quins són els problemes principals en el moment de la visita i com han anat evolucionant en el temps.

Es recomana fer una revisió sistemàtica de tots els aspectes cognitius, conductuals i funcionals. Des del punt de vista cognitiu interrogar sobre canvis en atenció, memòria, orientació, llenguatge, funcions visuoespaciales i funcions executives. En quant a alteracions conductuals, cal revisar la presència de deliris, al·lucinacions, apatia, ansietat, irritabilitat, depressió, agressivitat, desinhibició i conductes motores repetitives. També cal registrar la existència d'alteracions en la son i en la conducta alimentària. Per últim, cal avaluar els possibles canvis en activitats diàries instrumentals (maneig de les pròpies finances, cites, ús de diners,

compres, pràctica d'aficions, conduir, agafar transports públics, ús d'aparells electrònics, cuinar, posar rentadora, cuidar de la casa, prendre la medicació) i bàsiques (vestir-se, rentar-se, menjar, anar al lavabo).

Pel que fa a l'examen neurològic general, cal estar atents a qualsevol símptoma o signe (disàrtria, disfàgia, tremolor, alteracions de la marxa, moviments anormals, incontinència urinària) que ens pugui fer pensar en demències no Alzheimer (queda fora de l'abast d'aquesta guia breu el diagnòstic diferencial de la MA). Com a part d'aquest examen general, es recomana l'administració d'una prova cognitiva breu de cribatge (per exemple MMSE) i fer una avaluació cognitiva bàsica (memòria, llenguatge, praxis, gnòsies visuals). Per la quantificació dels símptomes conductuals, es pot fer servir una eina com l'inventari neuropsiquiàtic (NPI) de Cummings, molt útil si es vol monitoritzar l'evolució.

3.2. Exploració neuropsicològica

Com hem dit, una avaluació cognitiva bàsica s'ha de fer en tots els pacients. L'estudi neuropsicològic complet és de gran rellevància en casos de presentació atípica, casos incipients i sempre que hi hagin dubtes sobre la causa del deteriorament cognitiu (depressiu, vascular, ...). Aquest estudi pot ser diferent a cada centre, però sempre ha d'incloure mesures d'atenció, memòria episòdica, funcions visuoespaciales, llenguatge, praxis, gnòsies i funcions executives. Es recomana l'ús de test validats per a la nostra població.

3.3. Proves de laboratori

- **Anàlisis sanguinis convencionals.** S'han de fer en tots els pacients i han d'incloure hemograma i bioquímica rutinàries més funció tiroïdal, vitamina B12 i àcid fòlic. La serologia luètica i HIV es sol·licitarà només en cas de sospita fonamentada.
- **LCR.** Els nivells d'amiloide β 42, proteïna tau total i tau fosforilada en LCR es consideren actualment marcadors que augmenten el grau de certesa del diagnòstic. En els pacients amb MA s'observa una disminució dels nivells d'amiloide β 42 (evidència de dipòsit d'amiloide) i un augment dels nivells de tau total i tau fosforilada (evidències de degeneració o lesió neuronal). Degut a qüestions metodològiques i de disponibilitat, no es pot recomanar encara el seu ús generalitzat i només són d'utilitat en investigació i en assajos clínics, així com en el diagnòstic de determinats casos seleccionats pel neuròleg expert en demències (properament s'elaborarà un document de la SCN amb recomanacions específiques sobre l'ús de biomarcadors de MA en LCR).

Per altra part, l'anàlisi convencional de LCR (glucoràquia, proteïna, cèl·lules) és obligat quan es plantegi el diagnòstic diferencial amb processos inflamatoris o vasculitis, així com la determinació



de la proteïna 14-3-3 en el cas de sospita de malaltia de Creutzfeldt-Jakob.

- **Proves genètiques.** La majoria dels casos amb herència autosòmica dominant d'inici primerenc estan relacionats amb mutacions en els gens de la proteïna precursora d'amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1) i presenilina 2 (PSEN2). Es recomana la seva determinació en casos de demència d'inici primerenc amb història familiar de MA d'origen primerenc. El principal factor de risc genètic en les formes esporàdiques de MA és el gen de l'apolipoproteïna E ε4, però no es recomana la seva determinació amb fins diagnòstics.

3.4. EEG

No és d'utilitat en el diagnòstic de MA, només en cas de sospita d'altres demències com les malalties priòniques o epilèpsia pot aportar dades diagnòstiques.

3.5. Proves de neuroimatge

- **La neuroimatge estructural convencional** (TAC i RM cranials) serveix per descartar causes tractables d'alteració cognitiva (com lesions vasculares o hidrocefàlia) i també es considera útil per objectivar dades indirectes de neurodegeneració o lesió neuronal. Els talls coronals de RM, i també els dels

nous aparells de TAC, són útils per evidenciar l'atròfia hipocampal i recolzar el diagnòstic clínic en fases inicials de la MA. Existeixen mètodes quantitius per valorar l'atròfia hipocàmpica, però no són d'aplicació a la pràctica clínica rutinària. L'apreciació visual mitjançant escales semiquantitatives també té una alta fiabilitat. Tots els pacients han de tenir com a mínim una prova de neuroimatge estructural.

- **La neuroimatge funcional** (SPECT cerebral de perfusió/PET cerebral amb fluorodeoxiglucosa). Ambdues tècniques poden detectar alteracions funcionals en àrees temporoparietals bilaterals característiques de la MA, que poden ser asimètriques sobre tot en fases inicials. La SPECT mostra hipoperfusió en àrees temporoparietals i la PET de fluorodeoxiglucosa, de major precisió anatòmica, pot mostrar hipometabolisme temporoparietal bilateral. Igual que les troballes de neuroimatge estructural, les dades aportades per la neuroimatge funcional es consideren una prova de neurodegeneració.

- **El PET amb traçadors d'amiloide.** Actualment, a Catalunya, tenim la possibilitat de realitzar estudis de PET amb marcadors d'amiloide. La positivitat d'aquesta prova no és sinònim de MA, sinó que només indica que existeix un dipòsit d'aquesta proteïna i la seva significació s'ha de valorar en el context clínic per una persona experta. En canvi, la negativitat de la prova és un argument molt sòlid de que l'alteració cognitiva no és per MA (veure document de la SCN amb recomanacions específiques

Taula 1 Criteris de demència (adaptat de NIA-AA, 2011)

Demència: símptomes cognitius o conductuals que:
Interfereixen amb les activitats diàries habituals.
Representen una pèrdua respecte a nivells previs de funcionament.
No es poden explicar per la presència de delirium o malaltia psiquiàtrica.
El deteriorament cognitiu és diagnosticat per: <ul style="list-style-type: none">- història clínica amb el pacient i un informador fiable.- avaluació cognitiva objectiva (ja sigui examen cognitiu breu o exploració NPS).
El deteriorament cognitiu o conductual afecta com a mínim a dos dels següents: <ul style="list-style-type: none">- Incapacitat per adquirir i recordar nova informació.- Problemes de raonament, maneig de tasques complexes.- Alteració de funcions visuespaciales.- Alteració del llenguatge.- Canvis de personalitat o conducta.



Taula 2 Criteris clínics de demència de la MA probable (adaptat de NIA-AA, 2011)

(veure ref. 9 pels diferents graus de certesa en funció de la positivitat o negativitat de biomarcadors)

Es compleixen els criteris de demència (taula 1)

A més es presenten les següents característiques:

- inici progressiu.
- història clara de empitjorament cognitiu confirmada per observador.
- els dèficit cognitius més importants són evidents en una de les següents categories:
 - a. presentació amnèsica: la més freqüent, empitjorament de l'aprenentatge i el record d'informació recent.
 - b. presentacions no amnèsiques:
 1. Llenguatge
 2. Visuoespacial
 3. Executiva

El diagnòstic de probable demència de la MA no s'ha d'aplicar si:

- 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 evidència d'altra malaltia neurològica o sistèmica o medicacions que puguin tenir efectes significatius sobre la cognició.

Taula 3 Criteris clínics de deteriorament cognitiu lleuger degut a MA (adaptat de NIA-AA, 2011)

(veure ref. 1 per evidència de procés fisiopatològic de MA en funció de positivitat o negativitat dels biomarcadors)

Criteris clínics i cognitius	<ul style="list-style-type: none">- Canvis en la cognició respecte al nivell previ.- Evidència objectiva de rendiment disminuït en un o més dominis cognitius (afectació típica de memòria episòdica).- Preservació d'activitats de la vida diària.- No demència.
Avaluar etiologia consistent amb el procés fisiopatològic de la MA	<ul style="list-style-type: none">- Descartar altres causes de deteriorament cognitiu (vascular, causes mèdiques, traumatismes).- Evidència d'empitjorament cognitiu progressiu.- Biomarcadors d'amiloïdosi i neurodegeneració positius (probabilitat alta), només un marcador positiu, amiloïdosi o neurodegeneració, (probabilitat intermèdia).



4.

TRACTAMENT

En el moment actual es disposa de dos grups farmacològics específics pel tractament simptomàtic de la MA: els inhibidors de l'enzim acetilcolinesterasa (IACE) com són donepezil, rivastigmina i galantamina; i un antagonista no competitiu dels receptors de N-metil-D-Aspartat (NMDA) com és memantina.

4.1. Inhibidors de l'acetilcolinesterasa

Existeixen assajos clínics amb els tres IACE (donepezil, galantamina i rivastigmina) que tenen eficàcia demostrada tant en la funció cognitiva com en el funcionament global sobre activitats de la vida diària en pacients amb MA lleu a moderadament greu, generalment definida amb una puntuació de MMSE entre 10 i 26. La milloria sobre el placebo és entre 3-4 punts en la ADAS-cog després de 6 mesos de seguiment, encara que alguns estudis a 1 i 3 anys suggereixen que els beneficis dels IACE es mantenen a llarg termini.

Existeixen resultats que demostren la utilitat dels IACE també en MA avançada (MMSE < 10) i una revisió Cochrane conclou que hi ha evidència per beneficiar-se en una fase lleu, moderada i severa de la malaltia, pel que la seva retirada no s'ha de basar exclusivament en un punt de tall del MMSE (veure apartat retirada medicació).

Els IACE són generalment ben tolerats, sent els efectes secundaris gastrointestinals els més freqüents com nàusees, diarrea i vòmits que en ocasions poden donar lloc a la suspensió del tractament en alguns pacients. Hi ha poques comparacions directes entre ells i les que s'han dut a terme han estat petites i no permeten aportar una evidència consistent d'una millor eficàcia d'un fàrmac sobre un altre. En cas que el pacient presenti efectes secundaris o falta de benefici d'un IACE es pot presentar benefici o tolerància en altres.

Donepezil va ser el primer dels IACE aprovats dels que encara disposem en l'actualitat. La seva biodisponibili-

tat és del 100%, i els aliments no afecten la seva absorció. La dosi de 10 mg/dia mostra lleugers beneficis sobre la dosi de 5 mg/dia en la majoria dels estudis, però no en tots. A part de la seva eficàcia en la MA lleu a moderadament greu també ha demostrat beneficis clars en la MA greu.

La galantamina és un inhibidor competitiu, reversible i específic de l'enzim acetilcolinesterasa que per la seva llarga vida mitja permet l'administració una vegada al dia. Té el mateix perfil d'efectes secundaris colinèrgics encara que és menys freqüent que produeixi efectes sobre el son i les rampes musculars.

La rivastigmina actualment està disponible en formulació oral i transdèrmica (pegats). Aquesta última presenta menor incidència d'efectes secundaris gastrointestinals comparat amb la formulació oral però amb aparició de reacció cutània (eritema i prurit) en un 8% de pacients. L'eficàcia clínica és similar a la formulació oral. Recentment s'ha aprovat la dosi de rivastigmina de 13.3 mg/24 h que permet augmentar la dosi sense comprometre seguretat ni tolerabilitat respecte a la dosi prèvia de 9.5mg/24 hores malgrat que incrementa el risc d'efectes secundaris de caràcter gastroinestinal. Els pacients que es poden beneficiar d'aquesta dosi serien aquells que mostren signes de deteriorament funcional amb la dosi estable prèvia, o aquells en els quals el metge percep que el pacient obtindria un benefici addicional. En tots dos casos, l'increment de dosi s'ha de basar amb una bona tolerància durant un mínim de 4 setmanes amb la dosi prèvia de 9.5mg. A diferència de donepezil i galantamina, la rivastigmina no es metabolitza pel citocrom P450 i es pot administrar en pacients amb hepatopatia crònica.

Malgrat que el tractament precoç amb els diferents IACE ha demostrat benefici tant per mantenir la qualitat de vida com la independència dels pacients, en cap dels assajos clínics realitzats amb els diversos IACE en pacients amb DCL, amb una durada del tractament que va des de 16 setmanes a 3 anys, s'ha observat que endarrereixin el temps de progressió a demència. En el moment actual, no existeixen evidències suficients que permetin fer recomanacions sobre l'ús dels IACE en el grup específic de pacients amb DCL degut a MA donat la manca d'estudis.

Els IACE també han demostrat benefici sobre els símptomes psicològics i conductuals, encara que igual que amb la cognició i el funcionament sobre les activitats de la vida diària, el tamany de l'efecte és modest. Els estudis mostren que la psicosis i l'apatia són els símptomes que responen millor al tractament amb IACE, mentre que l'agitació clínicament significativa és el símptoma que menys es beneficia.

Les dosis i titulacions així com els principals efectes secundaris i precaucions de cada un dels IACE es troben resumits en la taula 4.



4.2. Memantina

La memantina, un antagonista no competitiu del receptor de N-metil-D-Aspartat (NMDA), ha demostrat eficàcia a nivell de cognició, funcionament global, activitats de la vida diària i conducta en monoteràpia en pacients amb MA moderada i greu. Una dosi única diària de 20 mg ha demostrat ser tan eficaç com la recomanació original de l'administració de 10 mg dues vegades al dia.

Actualment existeix controvèrsia en els diversos estudis sobre el benefici clínic d'afegir memantina en pacients en tractament amb IACE. Malgrat aquesta controvèrsia, en el moment actual es recomana afegir memantina en pacients amb MA moderada a greu, tractats amb dosis estables de IACE.

4.3. Criteris retirada IACE i/o memantina

Malgrat que no existeixen documents científics acreditats que avalin uns criteris concrets de retirada del tractament amb IACE i/o memantina en la MA, el Consell Assessor per al Tractament de la Malaltia d'Alzheimer (CATMA), va establir uns criteris de retirada de tractament basats en el coneixement científic i l'experiència professional dels membres d'aquest Consell Assessor.

Donat que existeixen diversos estudis que avalen la utilització dels IACE en la fase severa de la malaltia (MMSE < 10), aquests criteris de retirada no es poden basar en punts de tall del MMSE sinó en aquells pacients en els quals, per la seva funcionalitat i pronòstic, es considera que els fàrmacs no aportaran benefici al pacient. El CATMA va considerar que s'ha de retirar en pacients amb GDS ≥ 7 b i/o pacients amb un Índex de Karnofsky ≤ 30 que a més associïn tres dels següents quatre criteris de fragilitat en els darrers mesos: albúmina ≤ 25 g/l, múltiples comorbiditats, febre recurrent, úlceres per pressió de grau III-IV.

El mateix CATMA va elaborar un Protocol d'Atenció Compartida entre el metge especialista i d'atenció primària (AP) per la retirada d'aquests fàrmacs d'acord amb els criteris esmentats:

- Replantejament terapèutic individualitzat per part de l'especialista i/o metge d'AP en aquells pacients que compleixin els criteris de retirada després d'informar-ne a la família sobre el motiu.
- Realització d'una retirada progressiva i transitòria del fàrmac. No existeix un document de consens de com realitzar aquesta retirada progressiva.

- Reavaluació del pacient i manteniment del tractament si aquest presenta un empitjorament de les condicions globals, funcionals i/o de comportament.
- Si es decideix mantenir la retirada del tractament, es recomana informar a l'especialista prescriptor per transmetre al Consell Assessor una sol·licitud de retirada.

4.4. Altres tractaments

En els darrers anys disposem d'un aliment nutricional (Souvenaid®) que ha demostrat millorar específicament la memòria en pacients amb MA lleu (MMSE 26-21) sense tractament específic després de 12 i 24 setmanes de seguiment. En canvi, no ha mostrat eficàcia en pacients en tractament amb IACE i MA amb MMSE entre 24 i 14.

En el moment actual no es recomanen altres tractaments com teràpia hormonal, ibuprofè, indometacina, piracetam, nimodipino, selegilina, ibedenona, vitamina E o altres en el tractament de la MA.

En l'actualitat hi ha nombrosos assajos clínics amb fàrmacs modificadors per la MA. Els més assajats fins ara són els fàrmacs anti-beta-amiloide que no han demostrat eficàcia en els diferents estudis publicats. Malgrat això, continuen havent estudis en actiu amb fàrmacs anti-amiloide i fàrmacs per altres dianes en subjectes amb diverses fases de la malaltia.

4.5. Prevenció primària

Diversos factors de risc han estat ben establerts per MA, encara que alguns (com l'edat, sexe i genotip) no són modificables. S'han establert diversos factors de risc a través d'estudis epidemiològics que inclouen factors de risc vascular (hipertensió, tabaquisme, diabetis, hipercolesterolèmia, fibril·lació auricular i obesitat) i traumatisme cranioencefàlic. No obstant això, si la modificació d'aquests factors es capaç de reduir el risc de MA no està demostrat en estudis prospectius randomitzats.

Per tant, es recomana el control dels factors de risc vascular (HTA, DM, hipercolesterolèmia) i els hàbits de vida saludables (consum d'àcids grassos omega - 3, realització d'exercici físic i mental) per la clara evidència que existeix sobre el seu benefici en altres aspectes de la salut, encara que el seu possible benefici sobre la reducció del risc de demència no tingui el suport d'estudis apropiadament dissenyats.



4.6. Estratègies no farmacològiques en el tractament de la MA

Les teràpies no farmacològiques inclouen a totes aquelles intervencions suficientment conceptualitzades, estructurades i replicables, de naturalesa física, cognitiva, o conductual que es realitzen de forma directa sobre el pacient o sobre el cuidador informal i que produeixen beneficis clínicament rellevants. Aquestes mesures no farmacològiques consten d'una definició precisa del procediment, tenen un patró temporal d'administració, s'estructuren en sessions i tenen una durada determinada en el temps. S'inclouen dins d'aquest tipus d'intervenció: l'estimulació física i cognitiva, el maneig dels trastorns conductuals, l'estimulació de les activitats de la vida diària i el suport al cuidador informal.

Aquestes teràpies han demostrat aportar benefici tant a les persones amb MA com als seus cuidadors pel que continuen sent un dels pilars del tractament de la malaltia, malgrat que requereixen de major investigació per millorar l'evidència de la seva efectivitat.

Així mateix, el tractament no farmacològic ha demostrat endarrerir la institucionalització del pacient i millorar en els pacients a nivell de la cognició, en les activitats de la vida diària i a nivell conductual, així com una milloria en l'estat d'ànim i la qualitat de vida. També ha demostrat millorar l'estat d'ànim i el benestar psicològic i la qualitat de vida dels cuidadors.

Punts Claus en el tractament específic de la MA.

- No existeixen evidències suficients per recolzar l'ús de fàrmacs per a la prevenció primària de MA (Grau recomanació C).
- En base a l'evidència epidemiològica els hàbits de vida saludables i el control dels factors de risc cardiovascular són recomanables per la prevenció primària de la MA (Grau recomanació C).
- En els pacients amb MA, el tractament amb inhibidors de l'acetilcolinesterasa (donepezil, galantamina, rivastigmina) ha demostrat eficàcia tant a nivell cognitiu com conductual en fases lleu, moderada i greu. Malgrat això, la magnitud de l'efecte és modesta i cal ser realista amb les expectatives del tractament i els potencials efectes secundaris quan s'indiquin aquests tractaments i quan s'informi al pacient i als cuidadors (Grau recomanació A).
- En els pacients amb MA de moderada a greu, el tractament amb memantina ha demostrat aportar beneficis tant en símptomes cognitius com no cognitius com l'agitació i deliris (Grau recomanació A).

- L'estimulació cognitiva és un tractament no farmacològic que pot aportar beneficis a pacients amb MA lleu a moderada. La teràpia ocupacional pot millorar la funcionalitat dels pacients i reduir la necessitat de cures/cuidadors informals (Grau recomanació B).



Taula 4

Fàrmacs pel tractament farmacològic específic de la malaltia

Principi actiu	Dosi eficaç	Efectes secundaris	Comentaris i precaucions
Donepezil Aprovat en fase lleu a moderadament greu de MA.	Inici: 5mg/dia Titulació: 10mg/dia després de 4 setmanes de bona tolerància.	Nàusees, vòmits i diarrea (a vegades es poden reduir quan es pren amb menjar, es redueix la dosi, es disminueix la titulació o es divideix la dosi total a dues vegades al dia), rampes musculars, incontinència urinària, síncope, bradicàrdia, fatiga, insomni, malsons i efectes extrapiramidals.	La dosi de 5mg/dia és efectiva però amb menor benefici a nivell cognitiu que els 10 mg. S'ha de tenir cautela quan s'utilitza en pacients amb problemes de conducció cardíaca com bradicàrdia o antecedents de caigudes o síncope.
Galantamina Dosi Única Aprovada en fase lleu a moderadament greu de MA.	Inici: 8mg un cop al dia Titulació: 16 mg després de 4 setmanes de dosis estable i 24 mg després de 4 setmanes a la dosi prèvia si hi ha bona tolerància.	Similar a donepezil però amb menys efectes secundaris sobre el son.	La dosi de 8 mg no és terapèutica. La dosi màxima de 16 mg en pacients amb insuficiència renal. Altres cauteles igual.
Rivastigmina oral Aprovada en fase lleu a moderadament greu de MA.	Inici: 1.5 mg dues vegades al dia Titulació: 3 mg dues vegades al dia després de 4 setmanes. Si hi ha bona tolerància incrementar a 4.5mg dues vegades al dia després de 4 setmanes i si hi ha bona tolerància incrementar a 6 mg dues vegades al dia.	Nàusees, vòmits i diarrea. Més nàusees i vòmits que amb la resta de IACE. Anorèxia. Cefalea. Potser menys rampes que amb altres IACE. Altres efectes secundaris similars a la resta de IACE.	La dosi d'inici no és terapèutica. La resta de cauteles similar a donepezil i galantamina. Es pot administrar en pacients amb hepatopatia.
Rivastigmina pegat Aprovada en fase lleu a moderadament greu de MA.	Inici : 4.6mg/24 hores al dia Titulació: 9.5mg/24 hores durant 1 mes i 13.3mg si hi ha bona tolerància. Quan s'ha de realitzar canvi de la forma oral al pegat: per una dosi total inferior a 6mg canviar a 4.6mg/24 hores. Per una dosi oral entre 6-12mg canviar a pegat de 9.5mg/24 hores. Aplicar el primer pegat al dia següent de la última dosi oral.	A la dosi de 4.6 mg/24 hores les nàusees i vòmits són similars a placebo. Anorèxia. Cefalees. Altres efectes secundaris són similars a donepezil i galantamina excepte increment del risc de reacció cutània. La dosi d'inici no es terapèutica.	Similar a donepezil i galantamina. Es pot administrar en pacients amb hepatopatia.
Memantina Aprovada fase moderada a greu de MA.	Titulació: 5 mg/dia una setmana, 10mg/dia una setmana, 15mg/dia una setmana i llavors 20mg/dia. Reduir la dosi en pacients amb insuficiència renal.	Cefalea, mareig, sedació, nerviosisme, estrenyiment.	En pacients amb insuficiència renal es recomana una dosi de 10mg/dia.



BIBLIOGRAFIA

1. ALBERT MS, DEKOSKY ST, DICKSON D et al. *The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.* *Alzheimer's & Dementia* 2011, 7:270–279.
2. CUMMINGS J., FROELICH L., BLACK S., et al. *Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 48-Week Study for Efficacy and Safety of a Higher-Dose Rivastigmine Patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's Disease.* *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33:341–353
3. *Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease.* National Institute for Health and care excellence (NICE) 2011.
4. DUBOIS B, FELDMAN HH, JACOVA C et al. *Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria.* *Lancet Neurol* 2007; 6: 734–46
5. DUBOIS B, FELDMAN HH, JACOVA C et al. *Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria.* *Lancet Neurology* 2014, 13(6):614–629
6. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 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 .
7. *Guia oficial de diagnòstic i tractament de la malaltia d'Alzheimer de la Societat Catalana de Neurologia.* Barcelona, 2010
8. HORT J, O'BRIEN JT, GAINOTTI G et al. *EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease.* *European Journal of Neurology* 2010, 17: 1236–1248
9. MCKHANN GM, KNOPMAN DS, CHERTKOW H 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.* *Alzheimer's & Dementia* 2011, 7: 263–269
10. *Neuroimaging in dementia.* Barkhof F, Fox NC, Bastos-Leite A, Scheltens P. eds. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2011
11. OLAZARAN J., REISBERG B., CLARE L., et al. *Nonpharmacological Therapies in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Efficacy.* *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:161–178.
12. SEGAL-GIDAN F., CHERRY D., JONES R., WILLIAMS B., HEWETT L., CHODOSH J. *Alzheimer's Disease Management Guideline: Update 2008.* *Alzheimer's & Dementia* 2001;7:51–59.

Abreviatures

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assesment Scale–cognitive subscale

APP: proteïna precursora d'amiloide

CATMA: Consell Assessor pel Tractament de la Malaltia d'Alzheimer

DCL: deteriorament cognitiu lleuger

DM: diabetis melitus

GDS: Global Deterioration Scale

HIV: virus de la immunodeficiència humana

HTA: hipertensió arterial

IACE: inhibidors de l'acetilcolinesterasa

IWG: International Working Group

LCR: líquid cefalorraquidi

MA: malaltia d'alzheimer

MMSE: Minimental Scale Examination

NIA-AA: National Institute on Aging–Alzheimer's Association

NMDA: N–metil–D–aspartat

NPI: Neuropsychiatric Inventory

NPS: neuropsicologia

PET: tomografia d'emissió de positrons

PSEN1: presenilina 1

PSEN2: presenilina 2

RM: ressonància magnètica

SCN: Societat Catalana de Neurologia

SPECT: tomografia per emissió de fotó únic

TAC: tomografia axial computeritzada