

# 02

Protocol de tractament

## **Diagnòstic i tractament de la malaltia d'Alzheimer**



# Guia oficial de diagnòstic i tractament de la malaltia d'Alzheimer de la Societat Catalana de Neurologia

---

## **Coordinadors**

Mercè Boada  
Jordi Peña  
Rafel Blesa  
Miquel Aguilar

# Índex

---

<b>1. Malaltia d'Alzheimer</b> .....	83
Punts Clau .....	84
Concepte.....	84
- Simptomatologia (procés simptomàtic).....	85
- Història Clínica.....	85
- Inici símptomes.....	85
- Símptomes típics .....	86
- Símptomes cognitius.....	87
- Símptomes no cognitius i conductuals .....	89
- Curs evolutiu.....	96
Etaques de la Malaltia d'Alzheimer (GDS) (CDR) (FAST).....	97
Críteris per al diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer .....	97
<b>2. Mètodes diagnòstics</b> .....	99
Examen físiconeurològic.....	99
Tests cognitius .....	99
Avaluació dels símptomes psiquiàtrics de la conducta .....	101
Avaluació de les AVD .....	103
Avaluació de la comorbiditat .....	103
Tests de laboratori.....	103
Neuroimatge convencional.....	103
- TAC .....	103
- RNM .....	103
Biomarcadors no estandarditzats .....	104
- PET o SPECT .....	104
- Punció lumbar.....	104
- EEG.....	105
- Tests genètics.....	105
<b>3. Tractament</b> .....	106
Estratègies terapèutiques farmacològiques.....	106
- Inhibidors de la colinesterasa .....	107
Donepezil.....	107
Rivastigmina.....	108
Galantamina.....	108
Futur ús dels inhibidors de la colinesterasa .....	109
- Glutamat i calci.....	109
Memantina.....	109
Estratègies terapèutiques no farmacològiques.....	109
<b>4. Recomanacions</b> .....	110
<b>Bibliografia</b> .....	112

# Diagnòstic i tractament de la malaltia d'Alzheimer

## 1.

### Malaltia d'Alzheimer

---

La malaltia d'Alzheimer (MA) és una entitat anatomoclínica de naturalesa degenerativa i curs clínic progressiu. Es caracteritza clínicament per causar demència i morfològicament per la presència del dipòsit de plaques de beta-amiloide i neurites distròfiques a l'escorça cerebral juntament amb presència de degeneracions o cabdells neurofibrilars amb proteïna Tau hiperfosforilada, en el lòbul temporal medial. La pèrdua neuronal,

la disfunció sinàptica, la presència d'angiopatia congòfila, el dany inflamatori, l'estrès oxidatiu i la disfunció mitocondrial també estan involucrades en aquest procés patològic. La MA segueix essent una incògnita coneguda, intensament estudiada i encara un repte científic per resoldre.

La malaltia és rares vegades hereditària, a causa de mutacions de diferents gens; però en la major part de les ocasions, la seva presentació és esporàdica, amb o sense agrupació familiar i en relació amb diversos factors de risc, entre els quals sobresurt l'edat.

La MA travessa diferents etapes:

- En la fase predemència, asimptomàtica, referenciada actualment com a **MA preclínica**, només es troben les alteracions morfo-

patològiques. En aquesta etapa es podrien diferenciar dues situacions, encara en controvèrsia. Una, amb la detecció "in vivo" de càrrega patògena de beta-amiloide a nivell cerebral i/o en el LCR, mitjançant l'ús de radiotraçadors específics de Beta-amiloide a nivell del cervell o de la proporció Abeta/Tau i Tau-fosforilada, a nivell de LCR. La presència d'una o bé la coincidència d'ambdues troballes expressarien el risc de patir la malaltia. L'altra situació, anomenada **MA presimptomàtica** estaria relacionada amb aquelles persones portadores d'una mutació autosòmica dominant.

- Pot existir una fase de **predemència simptomàtica**, manifestada generalment per una pèrdua de memòria, episòdica, com a dada més rellevant, sense pèrdua de l'autonomia funcional de la vida diària o demència, els criteris diagnòstics dels quals encara no estan validats. Molts d'aquests pacients s'inclouen en la categoria diagnòstica de *deteriorament cognitiu lleu o lleuger*.
- La fase de **demència** defineix la malaltia; durant aquesta es recorren els estadis de de-

mència lleu, moderada, severa i molt avançada/terminal.

- El curs clínic de la MA és progressiu i pot ser molt perllongat, encara que generalment no s'estén més de deu anys a partir del moment del diagnòstic.

## Punts claus

Remarquem els punts claus referits a la síndrome demència en la taula I.

## Concepte

La malaltia d'Alzheimer és una malaltia progressiva neurodegenerativa relacionada amb l'edat caracteritzada pel deteriorament cognitiu, per una varietat de símptomes conductuals i psicològics, i per les restriccions en les activitats de la vida diària. La malaltia d'Alzheimer és la forma més comuna de demència i la prevalença augmenta exponencialment entre els 65 i 85 anys, i es duplica en cada grup d'edat de 5 anys. Els fac-

## Taula I.

### Punts claus referits a la síndrome demència

La demència és una síndrome clínica en la qual hi estan compromeses tres àrees: la cognitiva, l'àrea de la conducta i, finalment, la de les activitats de la vida diària.

La demència està causada per un ampli ventall de malalties a nivell cerebral o d'alteracions sistèmiques. La malaltia d'Alzheimer és la causa més freqüent de demència.

El diagnòstic diferencial entre les diverses causes de demències es basarà en una bona entrevista clínica, exploració neurològica extensa, estudi neuropsicològic de les funcions cognitives; en l'estudi de neuroimatge, focalitzat en àrees del cervell relacionades amb els diferents tipus de demència, i l'estudi de paràmetres analítics per poder-ho diferenciar.

El criteri diagnòstic operacional de la síndrome de demència es basarà en criteris internacionals consensuats com el DSMIIIR i el DSMI-TR (Diagnostic Statistical Manual of American Psychiatry Association)

tors de risc per a la MA són l'edat, antecedents familiars d'Alzheimer, el sexe femení, la menor educació, les malalties cerebrovasculares, els factors de risc vascular, el traumatisme cranial previ, i la presència d'al·lel  $\epsilon 4$  d'APOE, entre d'altres.

Encara que la MA pot començar en qualsevol període de la vida adulta, la majoria dels pacients tenen 60 anys o més i és coneguda com *Late-Onset Alzheimer Disease* (LOAD), en terme anglès. Els casos amb inici abans dels 50 són poc freqüents i s'observen generalment amb agregació familiar i patró autosòmic dominant. Es coneix com *Early-Onset Alzheimer Disease* (EOAD). En algunes aquestes famílies s'han descrit mutacions en els gens de la presenilina (1 i 2) i en la proteïna precursora de l'amiloide.

## Simptomatologia

La MA afecta ambdós sexes i la seva freqüència augmenta exponencialment amb l'edat. Es manifesta amb alteracions cognitives, trastorns funcionals, símptomes conductuals i manifestacions neurològiques clàssiques. Com que el pacient pot tenir anosognòsia pels seus trastorns cognitius o no cognitius, o ser incapaç d'exposar-los o de recordar-los, és imprescindible contrastar el seu relat amb el d'un cuidador fiable que conegui la seva capacitat prèvia, perquè permet assegurar que es tracta d'un deteriorament.

### Història Clínica

Per iniciar la valoració de la simptomatologia caldrà tenir en compte la història clínica del pacient sota els paràmetres de la taula II.

### Inici dels símptomes

Els símptomes inicials que porten el malalt a consultar són, a grans trets, els següents:

- El més comú és que el malalt o els seus acompanyants refereixin una pèrdua de memòria

## Taula II.

Listat de verificació per a la presa de la història dels pacients amb queixes cognitives

Forma d'inici i patró de progressió

L'impacte en les activitats de la vida diària (AVD), incloent-hi la competència en la conducció i maneig de les finances

Símptomes de conducta i psicològics (apatia, agitació, depressió, ansietat, trastorns del son, deliris, errors d'identificació, al·lucinacions, il·lusions, desinhibició i eufòria, hiperoralitat, comportament socialment inadequat i labilitat emocional)

Altres símptomes neurològics (per exemple, dificultat per a la marxa, incontinència urinària, trastorns de la visió, paràlisi, dificultats en la parla, tremolor o altres moviments involuntaris, pertorbació del son), parkinsonisme i mioclònies

Antecedents personals, inclosos els antecedents d'abús de drogues o alcohol

Factors de risc cardiovasculars.

Comorbiditat actual.

Medicació.

Història familiar

Nivell d'educació

Xarxes socials i ús dels serveis comunitaris

Estat de salut i qualitat de vida del cuidador.

pels fets recents que interfereixen en la vida professional i social o en les activitats quotidianes del pacient.

- No obstant això, alguns pacients consulten per l'alteració d'altra funció cognitiva neocortical: llenguatge, praxi, gnòsia visual o funcions frontals (sobretot en pacients joves).
- Encara és menys freqüent que el motiu de la primera consulta sigui una alteració conductual, com canvis de la personalitat, apatia, depressió, agressivitat...
- En rares ocasions es consulta per una síndrome confusional aguda ("delírium") sobrevinguda durant el curs d'una MA que fins aleshores havia passat desapercebuda.

### Síntomes típics

#### Canvis de memòria que dificulten la vida quotidiana

Un dels senyals més comuns de la MA, especialment en les etapes primerenques, és oblidar informació acabada d'aprendre. També s'obliden dates o esdeveniments importants; es demana la mateixa informació repetidament, es depèn de sistemes d'ajuda per a la memòria (com ara notes o dispositius electrònics) o de familiars per fer les coses que abans feia sol.

#### Dificultats per a planificar o resoldre problemes

Algunes persones experimenten canvis en les seves habilitats per desenvolupar i seguir un pla o treballar amb nombres. Poden tenir dificultat per seguir una recepta coneguda o manejar els comptes mensuals. Poden tenir problemes de concentració i els pot costar més temps ara fer les coses que feien abans.

#### Dificultat per exercir tasques habituals a casa, en el treball o en el seu temps lliure

A les persones que pateixen la MA molt sovint se'ls fa difícil completar tasques quotidianes. De vegades poden tenir dificultat per arribar a un lloc conegut, administrar un pressupost en el

treball o recordar les regles d'un joc molt conegut.

#### Desorientació de temps o espai

S'obliden de les dates, estacions i del pas del temps. Poden tenir dificultat per a comprendre alguna cosa si no està en procés en aquell instant. És possible que s'oblidin a vegades d'on són en aquell moment i de com hi han arribat.

#### Dificultat per a comprendre imatges visuals

Per a algunes persones, tenir problemes de visió és una senyal de la malaltia d'Alzheimer. Poden tenir problemes per llegir, jutjar les distàncies i determinar colors o contrastos. Pel que fa a la percepció, és possible que passin per un mirall i pensin que algú més està en aquell moment amb ells. És possible que no reconeixin el seu propi reflex al mirall.

#### Problemes amb l'ús de paraules en la parla o en l'escriptura

Les persones que pateixen MA poden tenir problemes per seguir o participar en una conversa. És possible, també, que parin al mig d'una conversa sense tenir ni idea de com continuar-la o que repeteixin molt el que diuen. Pot ser que lluitin per trobar les paraules correctes o el vocabulari apropiat o que anomenin coses per un nom incorrecte.

#### Col·locació d'objectes fora de lloc i falta d'habilitat per reconduir les accions

Una persona amb MA acostuma a col·locar coses fora de lloc. Poden perdre coses i no poden reconduir el moviment de les accions anteriors per poder trobar-les. De vegades, és possible que acusin els altres de robar-los.

#### Disminució o falta de bon judici

Les persones que pateixen de MA poden experimentar canvis en el judici o en la presa de decisions. Per exemple, és possible que regalin grans quantitats de diners a les persones que venen productes i serveis per telèfon. Pot ser que dediquin menys atenció a la neteja personal.

## Taula III.

Manifestacions clíniques típiques de la malaltia d'Alzheimer, classificades segons la gravetat de la demència

Lleu	Moderada
Deteriorament mnèsic que pot no ser evident per l'observador casual	Deteriorament mnèsic evident
Pèrdues en activitats més complicades (p. ex. Planificar menjars, finances)	Deteriorament franc en activitats habituals (p. ex. En l'ús de la cuina o del telèfon)
Cura personal preservat	Deficiències en la cura personal (banyar-se, empolainar-se)
Canvi de personalitat passiu	Dificultats conductuals (sundowning, paranoia)
Retraïment social subtil	Aptituds socials variables
Manifestacions conductuals escasses o nul·la	Necessitat de supervisió

Greu	Manifestacions clíniques típiques de la malaltia d'Alzheimer, classificades segons la gravetat de la demència
Memòria només fragmentària	
Possible dificultat per a reconèixer persones familiars	
Pèrdua de totes les activitats complexes	
Necessitat d'assistència per a la cura de si mateix	
Mobilitat reduïda	

#### Pèrdua d'iniciativa per prendre part en el treball o en les activitats socials

Una persona amb la malaltia d'Alzheimer pot començar a perdre la iniciativa per exercir passatemps, activitats socials, projectes en el treball o esports. És possible que tinguin dificultat per entendre els fets recents del seu equip favorit o en com exercir el seu passatemps favorit. També poden evitar prendre part en activitats socials a causa dels canvis que han experimentat.

#### Canvis en l'humor o en la personalitat

L'humor i la personalitat de les persones amb MA poden canviar. Poden arribar a ser sospitoses, deprimides, temoroses o ansioses. Poden enfadar-se fàcilment a casa, en el treball, amb amics o en llocs on es troben fora del seu ambient.

En la taula III es resumeixen les manifestacions clíniques de la MA en relació a la seva gravetat.

### Síntomes cognitius

Els criteris diagnòstics de malaltia d'Alzheimer del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) exigeixen evidències de deteriorament mnèsic i d'un altre domini cognitiu, com llenguatge, pràxia, processament visual o funció executiva. Els principals déficits cognitius corresponen als dominis de la memòria, llenguatge i praxi; es-

tudis recents han trobat disfunció executiva en la majoria dels pacients. Molts pacients també presenten altres dèficits cognitius focals associats amb lesions temporoparietals, com desorientació espacial, acalculia i desorientació esquerra-dreta.

**Memòria:** En general, la disfunció mnèsica és el primer símptoma reconegut. És detectable mitjançant proves neuropsicològiques, i tot en fases preclíniques de la malaltia. Al començament, el deteriorament mnèsic típic implica dificultats per aprendre informació nova, amb preservació relativa de la informació fàctica remota.

Sovint, l'alteració mnèsica relacionada amb la malaltia d'Alzheimer es descriu com a pèrdua de la memòria episòdica, a curt termini, amb incapacitat per enregistrar i evocar informació relacionada amb situacions o fets que han passat en un moment concret. Hi ha deteriorament dels records recents perquè no es pot emmagatzemar de manera adequada informació nova per recordar-la més tard. En conseqüència, les persones afectades tenen dificultat, al principi, per a recordar episodis recents. L'amplitud de l'així anomenat *curt termini* augmenta amb el temps a mesura que es perllonga l'interval des de l'últim període de funció mnèsica normal. La *memòria declarativa* (el sistema de memòria orientat als fets que permet als individus emmagatzemar i recordar informació i experiències específiques) és la més deteriorada en pacients amb malaltia d'Alzheimer. La *memòria de procediment* –conèixer com es realitza una tasca– sol estar millor preservada, el que contribueix a l'aspecte superficial de normalitat en la malaltia d'Alzheimer lleu. Sovint, els records amb to emotiu també estan més preservats. En molts individus, hi ha dèficits subtils d'aprenentatge abans dels símptomes mnèsics francs, però els contextos familiars, els hàbits antics i la preservació de les aptituds socials emmascaren el problema.

El caràcter de la pèrdua de memòria es modifica amb el temps. En els estadis de lleus a moderats de

la malaltia, el record del material après abans del començament de la disfunció mnèsica sovint sembla estar conservat. L'avaluació detallada de pacients mostra que sol haver-hi dèficits subtils del record de fets remots, en particular de dades específiques com dates i seqüències d'episodis. En l'últim estadi, la disfunció mnèsica s'amplia a fracàs complet del record d'informació que abans era ben recordada, com els noms del propi cònjuge i fills del pacient.

**Orientació:** Si bé l'orientació se sol considerar un domini cognitiu diferent de la memòria, l'orientació en el temps i l'orientació en l'espai representen, en realitat, tipus específics de memòria. En canvi, l'orientació respecte a la persona és diferent. Es requereix un procés continu d'actualització dels sistemes mnèsics amb el pas del temps i els canvis de lloc per mantenir l'orientació. L'orientació temporal és la més vulnerable en pacients amb malaltia d'Alzheimer, però els pacients solen desestimar les deficiències d'aquesta aptitud afirmant que el dia o la data no és important per a ells o que no han mirat les notícies. En general, els adults grans sans no necessiten una referència freqüent de recursos externs per mantenir l'orientació respecte a l'hora i el dia. Així mateix, pot haver-hi distorsió de conceptes més relatius del temps, com la impossibilitat de les persones amb malaltia d'Alzheimer per comptar l'hora del dia o el temps transcorregut des d'una data concreta. A mesura que progressa la malaltia, s'altera més l'orientació respecte al lloc; això pot fer que els pacients es perdin en contextos familiars mentre condueixen o caminen. Més endavant, la desorientació espacial es torna evident en menor escala, per exemple, en l'ambient de la llar. Sovint, els membres de la família refereixen aquesta desorientació com a confusió o dificultat per trobar habitacions. La desorientació espacial sol ser pitjor quan hi ha poca llum, i pot ser particularment problemàtica quan el pacient no pot trobar la cambra de bany. La pèrdua d'orientació respecte a si mateix no és habitual, excepte en la malaltia d'Alzheimer molt greu; però les alteracions del llenguatge o la resposta poden impedir

que individus amb compromís més lleu s'identifiquin quan són interrogats.

**Llenguatge:** Les alteracions del llenguatge són una part prominent del quadre clínic de la malaltia d'Alzheimer. Generalment aquest deteriorament comença amb la dificultat per trobar paraules durant el discurs espontani i, més endavant, es pot tornar prou greu per a interrompre el flux del discurs i simular afàsia amb alteració de la fluïdesa. Al començament, els pacients poden referir experiències de *tenir la paraula a la punta de la llengua* quan tracten de recuperar termes. Els circumloquis es tornen freqüents. Com en alguns individus sans tenen idiosincràsies o manierismes verbals que presenten un patró similar, se'ls ha de preguntar als membres de la família per confirmar si el patró preocupant d'expressió verbal representa un canvi.

En general, el llenguatge es torna cada vegada més vague. Sol mancar d'especificitat, perquè els pacients substitueixen substantius més explícits per paraules genèriques o categories ampliades. Sovint, es fa servir pronoms en lloc de noms propis. Així mateix, l'individu utilitza més frases fetes i clixés, en particular quan és pressionat per donar més informació detallada. La prosòdia (el ritme normal, la melodia i la informació emocional del discurs) està afectada en molts pacients, en particular en les estadis més greus. Les aptituds de lectura i la comprensió verbal empitjoren a mesura que progressa la malaltia. En els últims estadis, és freqüent l'afàsia global o el mutisme (afèmia). Quan són presents, els patrons de comunicació alterats contribueixen a tensar les relacions amb els responsables de la cura.

**Praxi:** Quasi tots els pacients presentaran apràxia en els estadis més greus de la malaltia. L'apràxia ideomotora (dificultat per traduir una idea en l'acció orientada espacialment apropiada) és la més comuna. Aquesta apràxia redueix la capacitat per manejar les tanques de la roba o els coberts. Alguns pacients perden la base conceptual de l'ús

de les eines; això es relaciona estretament amb la pèrdua del coneixement semàntic, que és la base dels problemes del llenguatge i de la memòria. En la malaltia més avançada, una altra manifestació comuna d'apràxia és la incapacitat de posicionar parts del cos en l'espai. Aquesta forma d'apràxia cinètica de membres pot provocar problemes per a vestir-se i contribuir també a dificultats per a posicionar el cos, com pujar a un automòbil.

**Funció executiva:** Són les anomenades funcions cerebrals superiors, que modulen l'execució de les altres funcions cognitives. Inclouen la capacitat per planificar una activitat, organitzar-la abans d'executar-la, iniciar-la i acabar-la quan toca. També hi són incloses la capacitat de seqüenciar, prioritzar amb sentit per assolir un objectiu, la flexibilitat de canviar d'un tema a altre i eliminar els estímuls distractors.

## Símptomes no cognitius i conductuals

Els símptomes no cognitius o conductuals, si bé no estan inclosos específicament en els criteris diagnòstics formals de la malaltia d'Alzheimer, són aspectes importants de l'expressió clínica de la malaltia, i a vegades, representen la manifestació inicial. A mesura que progressa la malaltia, la càrrega d'atenció augmenta més per aquests problemes que per la disfunció cognitiva.

**Absència de consciència sobre els dèficits:** L'anosognòsia, o manca de consciència de la malaltia, s'observa en més del 50% dels pacients. En la majoria dels casos, la manca de consciència sobre els dèficits sembla representar una deficiència d'autocontrol d'origen orgànic i no se l'ha d'atribuir només a la negació psicològica. La manca de consciència de la malaltia és un impediment important per al diagnòstic primerenc i pot reduir la implementació eficaç d'estratègies de maneig. Així mateix, l'anosognòsia s'associa amb el risc de comportaments perillosos en pacients amb demència. L'anosognòsia augmenta a mesura que avança la malaltia.

**Apatia:** Encara ara molts metges consideren que l'agitació és el símptoma conductual típic de la malaltia d'Alzheimer, els canvis de personalitat que impliquen passivitat i apatia són més freqüents en els seus estadis evolutius primerencs. L'apatia, que pot ser discriminada de la depressió i representa una pèrdua de motivació d'origen orgànic, afecta al 25-50% dels pacients. L'apatia inclou menor iniciativa, menor expressió emocional i menor expressió d'afecte. S'ha observat retraïment social, alteracions de l'estat d'ànim o depressió en més del 70% dels casos de malaltia d'Alzheimer, amb un temps d'evolució mitjà de 2 anys abans del diagnòstic.

**Psicosi:** A diferència de la falta de consciència i de l'apatia, la psicosi i l'agitació tendeixen a sobreviure en estadis més tardans de la malaltia. La seva aparició s'associa amb declinació global més ràpida. Les estimacions de la prevalença de manifestacions psicòtiques en la malaltia d'Alzheimer varien molt i són proclius a un biaix de selecció. Les estimacions poblacionals indiquen que la prevalença de deliris és al voltant del 20%; la prevalença d'al·lucinacions, del 15%. Sovint, els deliris són de caràcter paranoide i poden portar a acusacions de robatori, infidelitat i persecució. El deliri que els cuidadors o els membres de la família són impostors o que la pròpia llar no és la seva llar és un desencadenant comú de vagabundejar o de l'agressió. En la malaltia d'Alzheimer, les al·lucinacions són més comunes en el domini visual, encara que a vegades tenen components auditius. Les al·lucinacions freqüents corresponen a pares o germans morts, intrusos desconeguts i animals.

## S'ha observat retraïment social, alteracions de l'estat d'ànim o depressió en més del 70% dels casos de malaltia d'Alzheimer 2 anys abans del seu diagnòstic.

**Trastorns de l'estat d'ànim:** Hi ha estimacions variables sobre la prevalença de depressió en la demència, que sembla augmentar amb la gravetat de la malaltia. S'ha observat depressió major al voltant del 20% d'una mostra de pacients amb malaltia d'Alzheimer que tenien una puntuació mitjana en el Mini-Mental State Examination, (MMSE) de 18/30. Els pacients amb depressió prèvia al començament de la declinació cognitiva tenen major probabilitat de presentar depressió major durant el curs de la seva malaltia. Així mateix, es pot preveure ansietat al voltant del 25% dels casos quan el deteriorament cognitiu arriba a nivells moderats. L'ansietat tendeix a ser més notòria en les fases més tardanes de la malaltia, però alguns individus amb malaltia d'Alzheimer presenten símptomes ansiosos prominents en estadis evolutius primerencs de la malaltia. Les reaccions catastròfiques, o esclats emocionals intensos de breu duració, s'associen amb l'ansietat i es caracteritzen pel començament bruscat de plor, verbalització o accions agressives i comportaments d'oposició. Sovint, són reaccions a factors d'estrès ambientals, desitjos frustrats o intents de cura personal.

**Agitació:** Es comunica agitació en el 50-60% dels pacients amb malaltia d'Alzheimer. L'agitació no és un símptoma específic: se la pot dividir en diverses classes de comportament, com agressió física, agressió i esclats verbals i comportaments físics no agressius. Els comportaments agressius estan molt clarament vinculats amb deliris i identificacions errònies delirants. L'agressió verbal és més comuna que l'agressió física. L'agressió física o verbal és més probable en els homes

i en els pacients amb declinació funcional més avançada. En general, els comportaments agressius compleixen un patró ascendent, amb esclats verbals que precedeixen als actes físics. Molts episodis d'agressió són desencadenats pels intents del cuidador d'ajudar a la cura personal, sobretot a banyar-se.

Els comportaments físics no agressius típics consisteixen a vagabundejar, caminar d'un costat a l'altra i realitzar activitats recurrents que no tenen cap propòsit. En ocasions, el vagabundejar s'associa amb identificació errònia delirant; el vagabund intenta localitzar la seva llar "real" o el seu ésser estimat "perdut". El vagabundejar també s'ha associat amb escasses aptituds visuoespacials, que reflecteixen, potser, la dificultat per a incorporar informació visual a un mapa espacial coherent. Les condicions d'escassa il·luminació o la nit són factors que exacerben el vagabundejar. Els riscos d'aquest comportament són perdre's fora del domicili i major probabilitat de fractures. Caminar d'un costat a l'altre és una mica més idiosincràtic, amb menys manifestacions neuropsicològiques clarament associades. En alguns pacients, aquest caminar constant contribueix a la pèrdua de pes accelerada, que pot ser resistent a les intervencions dietètiques si no es redueix l'activitat locomotora. Una forma més benigna de comportament físic no agressiu consisteix a furgar en calaixos i armaris. Aquests individus semblen estar buscant alguna cosa, però sovint no poden descriure què és. Aquesta freqüent classificació d'objectes personals també s'associa amb deliris de robatori.

**Sundowning:** El terme *sundowning* se sol emprar per a descriure l'augment previsible de la confusió i dels comportaments agitats que es produeixen durant les hores de la tarda i de la nit. Aquest símptoma es comunica fins al 25% dels pacients, sobretot en aquells estadis més avançats de la malaltia. No és unitari i, sovint, reflecteix variació diürna d'altres símptomes més que d'una fisiopatologia específica.

Un resum de les manifestacions no cognitives i conductuals dels pacients amb MA s'observen a la taula IV.

### Taula IV.

#### Manifestacions no cognitives i conductuals típiques de la malaltia d'Alzheimer

<b>Anosognòsia (absència de consciència de la malaltia)</b>	
<b>Apatia</b>	Escassa Iniciativa
	Escassa persistència
<b>Psicosi</b>	Deliris <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paranoia</li> <li>• Identificació errònia</li> </ul>
	Al·lucinacions
<b>Trastorns de l'estat d'ànim</b>	Depressió
	Ansietat
<b>Agitació</b>	Comportaments motors inespecífics <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vagabundejar</li> <li>• Caminar d'un costat a l'altre</li> </ul>
	Agressió verbal
	Agressió física
	<i>Sundowning</i>



## Taula V.

### Escales GDS i FAST de la Malaltia d'Alzheimer

Estadi GDS	Estadi FAST i diagnòstic clínic	Característiques
<b>GDS 1.</b> Absència d'alteració cognitiva	1.- Adult normal	Absència de dificultats objectives o subjectives
<b>GDS 2.</b> Defecte cognitiu molt lleu	2.- Adult normal d'edat	Queixes de pèrdua de memòria. No s'objectiva dèficit a l'examen clínic. Hi ha ple coneixement i valoració de la simptomatologia.
<b>GDS 3.</b> Defecte cognitiu lleu	3.- MA incipient	<p>Primers defectes clars. Manifestacions d' una o més d'aquestes àrees:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haver-se perdut en un lloc familiar.</li> <li>• Evidència de rendiment laboral pobre.</li> <li>• Dificultat incipient per evocar noms de persona.</li> <li>• Després de la lectura reté escàs material.</li> <li>• Oblida la ubicació, perd o col·loca erròniament objectes de valor.</li> <li>• Escassa participació per recordar noves persones que ha conegut.</li> <li>• Disminució de la capacitat organitzativa.</li> </ul> <p>S'observa evidència objectiva de defectes de memòria únicament en una entrevista intensiva.</p>
<b>GDS 4.</b> Defecte cognitiu moderat	4.- MA lleu	<p>Disminució de la capacitat per a realitzar tasques complexes. Defectes clarament definits en una entrevista clínica acurada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coneixement disminuït d'esdeveniments actuals i recents.</li> <li>• El pacient pot presentar cert dèficit en el record de la seva història personal.</li> <li>• Dificultat de concentració evident en la sostracció seriada.</li> <li>• Capacitat disminuïda per viatjar, controlar la seva economia, etc.</li> </ul> <p>Freqüentment no hi ha defectes en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orientació en temps i persona.</li> <li>• Reconeixement de cares i persones familiars.</li> </ul> <p>Capacitat de viatjar a llocs coneguts. La negació és el mecanisme de defensa predominant.</p>

<b>GDS 5.</b> Defecte cognitiu greu	5.- EA moderada	El pacient no pot sobreviure molt temps sense alguna assistència. Requereix assistència per escollir la seva roba. És incapaç de recordar aspectes importants de la seva vida quotidiana (adreça, telèfon, noms de familiars). És freqüent certa desorientació en temps o en lloc. Dificultat per a comptar a l'inrevés des de 40 de 4 en 4 o des de 20 de 2 en 2. Sap el seu nom i generalment el de la seva esposa i fills.
<b>GDS 6.</b> Defecte cognitiu greu	6.- MA moderada-greu	Es vesteix incorrectament sense assistència o indicacions. Oblida a vegades el nom de la seva esposa de qui depèn per a viure. Reté algunes dades del passat. Desorientació temporoespacial. Dificultat per a comptar de 10 en 10 en ordre invers o directe. Recorda el seu nom i diferencia els familiars dels desconeguts. Ritme diürn freqüentment alterat. Presenta canvis de la personalitat i de l'afectivitat (deliri, símptomes obsessius, ansietat, agitació o agressivitat i abúlia cognoscitiva).
	6a	Es vesteix incorrectament sense assistència o indicacions.
	6b	Incapaç de banyar-se correctament
	6c	Incapaç d'utilitzar el vàter
	6d	Incontinència urinària
	6e	Incontinència fecal
<b>GDS 7.</b> Defecte cognitiu molt greu	7-MA greu	Pèrdua progressiva de totes les capacitats verbals i motores. Amb freqüència s'observen signes neurològics.
	7a	Incapaç de dir més de mitja dotzena de paraules.
	7b	Només és capaç de dir una paraula intel·ligible.
	7c	Incapacitat de deambular sense ajuda.
	7d	Incapacitat per mantenir-se assegut sense ajuda
	7e	Pèrdua de la capacitat de somriure.
7f	Pèrdua de capacitat de mantenir el cap dret.	

## Taula VI.

### Progressió de la Malaltia d'Alzheimer segons la Clinical Dementia Rating (CDR)

Deteriorament	Memòria	Orientació	Raonament i resolució de problemes
<b>Cap 0</b>	Sense pèrdua de memòria o lleus obllits	Completament orientat	Resol els problemes diaris i s'encarrega bé dels negocis i finances; raonament bo amb relació al comportament previ
<b>Possible 0,5</b>	Oblits lleus constants; evocació parcial d'esdeveniments; obllits "benignes"	Completament orientat, però amb lleu dificultat per a la orientació temporal	Lleu dificultat per a resoldre problemes, similituds i diferències
<b>Lleu 1</b>	Pèrdua moderada de la memòria; més marcada per a esdeveniments recents; el defecte interfereix amb les activitats diàries.	Dificultat moderada amb l'orientació temporal. Orientat en el lloc de l'examen; pot tenir una mica de desorientació geogràfica en un altre lloc.	Dificultat moderada per fer front a problemes, similituds i diferències; raonament social habitual mantingut.
<b>Moderat 2</b>	Pèrdua greu de memòria; només reté matèries amb molt aprenentatge; matèries noves es perden amb rapidesa.	Dificultat greu amb les relacions temporals; habitualment desorientat en el temps; sovint en l'espai.	Grans dificultats per a fer front a problemes, similituds i diferències; raonament social habitual limitat
<b>Greu 3</b>	Pèrdua greu de memòria; només reté fragments.	Orientat només en persona.	Incapaç de raonar o resoldre problemes
<b>Molt greu 4</b>	Generalment tampoc reté fragments. Freqüentment és impossible valorar la memòria a causa del discurs inintel·ligible o irrellevant.	Ocasionalment respon al seu nom.	Incapaç de seguir instruccions o ordres senzilles.
<b>Terminal 5</b>	Sense funcionament significatiu de la memòria; freqüentment incompreensible	No es reconeix a si mateix.	Sense consciència dels problemes ni comprensió de l'entorn.

Presa i modificada de:

Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-572.  
Berg L. *Clinical Dementia Rating (CDR)*. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24:637-9.

L'afectació de l'àrea "memòria" (M) té prioritat per determinar l'estadi general. Si almenys altres tres àrees són qualificades amb la mateixa puntuació que la memòria, aleshores CDR=M. Però, si tres o més categories es graduen per sobre o per sota de la qualificació de la memòria, aleshores predomina la puntuació d'aquelles. Si tres criteris tenen la mateixa puntuació superior o inferior a M i els altres 2 a la inversa, CDR=M. A més, quan M=0,5, CDR=1 si quatre de les altres àrees són iguals o superiors a 1 (no compte la neteja personal). Si M=0, CDR=0 excepte si almenys dos criteris secundaris presenten dèficit, en aquest cas CDR=0,5.

Activitats fora de casa	Activitats domèstiques i aficions	Cura personal
Funció independent al seu nivell habitual en el treball; compres, voluntariat i agrupacions socials	Vida a casa, aficions i interessos intel·lectuals ben conservats	Completament capaç de cuidar-se a si mateix.
Lleu dificultat per a resoldre problemes, similituds i diferències	Vida a casa, aficions i interessos intel·lectuals més aviat limitats	Completament capaç de cuidar-se de si mateix.
Incapaç de ser independent en aquestes activitats, tot i que encara pot participar en alguna; sembla normal a primera vista.	Dificultat lleu però clara de la seva activitat domèstica; abandonament de les tasques més difícils; abandonament de les aficions i interessos més complicats.	Necessita recordatoris.
Incapaç de ser independent fora de casa. Sembla estar suficientment bé per a realitzar funcions fora de casa.	Només realitza tasques simples; interessos molt restringits i mal mantinguts.	Requereix ajuda per vestir-se, rentar-se i encarregar-se dels seus efectes personals.
Incapaç de ser independent fora de casa. Sembla massa malalt com per a realitzar funcions fora de casa.	Sense funció significativa a casa.	Requereix molta ajuda per a la seva cura personal; incontinència freqüent.
Incapaç de participar significativament en cap marc social.	Incapaç de participar significativament en cap afició o activitat domèstica.	Pot intentar vestir-se o alimentar-se per si mateix; no camina sense assistència.
Completament incapaç de prendre part en cap activitat.	Completament incapaç de prendre part en cap activitat.	Necessita ser alimentat; enllitat.

Dooneif G, Marder K, Tang MX, Stern Y. The Clinical Dementia Rating Scale: community-based validation of "profund" and "terminal" stages. *Neurology*. 1996;46(6):1746-9.

## Taula VII.

### criteris DSM-IV-TR per a la MA

#### Criteris diagnòstics de la demència de tipus Alzheimer

##### Aparició de múltiples dèficits cognitius manifestats per:

- Deteriorament de la memòria (alteració de la capacitat per aprendre informació nova o per recordar informació prèviament apresada)
- Una (o més) de les següents alteracions cognitives:
  - Afàsia (alteració del llenguatge)
  - Apràxia (alteració de la capacitat per efectuar activitats motores, malgrat a una funció motora indemne)
  - Agnòsia (absència de reconeixement o identificació d'objectes, malgrat a una funció sensorial indemne)
  - Alteració del funcionament executiu (és a dir, planificar, organitzar, establir una seqüència, abstrure)

Els dèficits cognitius dels criteris A1 i A2 poden causar deteriorament significatiu del funcionament social o ocupacional i indiquen una declinació significativa respecte d'un nivell de funcionament previ.

L'evolució es caracteritza pel començament gradual i declinació cognitiva contínua.

##### Els dèficits cognitius dels criteris A1 i A2 no es deuen a cap de les següents causes:

- Altres afeccions del sistema nerviós central que provoquen dèficits progressius de memòria i cognició (p. ex. Malaltia cerebrovascular, malaltia de Parkinson, malaltia de Huntington, hematoma subdural, hidrocefàlia amb pressió normal, tumor cerebral)
- Malalties sistèmiques que se sap que causen demència (p. ex. Hipotiroïdisme, deficiència de vitamina B12 o d'àcid fòlic, deficiència de niacina, hipercalcèmia, neurosífilis, infecció per VIH)
- Entitats induïdes per substàncies

Els dèficits no es produeixen exclusivament durant el curs d'un delirium

L'alteració no és millor explicada per altre trastorn del ex. 1 (p. ex. Trastorn depressiu major, esquizofrènia).

Font. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Edition. Text Revision. Washington DC, American Psychiatric Association, 2000. Copyright 2000, American Psychiatric Association

### Curs evolutiu

La majoria dels pacients passen per una fase prèvia reconeguda de **deteriorament cognitiu lleuger** (DCL) abans del diagnòstic de demència. En el deteriorament cognitiu lleu, es poden identificar dèficits de cognició, sobretot en el

domini de la memòria, però el deteriorament no causa discapacitat en les funcions socials o ocupacionals habituals.

El temps de supervivència mitjana dels pacients amb malaltia d'Alzheimer és de 4-6 anys

després del diagnòstic. Molts individus tenen símptomes notoris des de diversos anys abans del diagnòstic. Al voltant de la meitat dels pacients moren per complicacions de la disfunció neurològica global, com immobilitat i desnutrició: l'altra meitat mor per malalties relacionades amb l'edat, com accident cerebrovascular i càncer. L'expectativa de vida es redueix al voltant del 50%.

En general, la MA compleix una evolució progressiva inexorable, encara que pot haver-hi períodes de relativa estabilitat simptomàtica. Els símptomes tendeixen a progressar amb menys rapidesa en la malaltia tant primerenca com tardana, amb pèrdues més ràpides – en especial, en activitats de la vida quotidiana – en estadis intermedis de la malaltia.

El curs evolutiu de la malaltia es pot reproduir i mesurar a través d'escala acceptades internacionalment per agrupar formalment la simptomatologia referida i reduir els biaix que les informacions de terceres persones, cuidadors familiars o professionals poden provocar. Les acceptades internacionalment i de més divulgació tant a la pràctica clínica com en estudis clínics farmacològics per mesurar la progressió de la malaltia són la GDS, FAST i la CDR (Taula V i VI)

### Etapas de la Malaltia d'Alzheimer

L'Escala Global de Deteriorament (*Global Deterioration Scale*. GDS) i la *Functional Assessment Staging* (FAST), i la seva correspondència en la malaltia d'Alzheimer, adaptat de la traducció al castellà del Grup d'Estudi de Neurologia de la Conducta i Demències (SEN 2002), s'observa a la taula V.

### Criteris per al diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer

El quadre clínic depèn del moment en què el malalt és examinat i enquadrat en algun dels estadis de les escales evolutives abans mencionades.

El programa d'avaluació de diagnòstic requereix d'un equip multidisciplinari i ha de ser individualitzat d'acord a la presentació clínica del pacient.

Per emetre un diagnòstic s'ha d'arribar a un judici de consens per part d'equip.

Aquest diagnòstic pot modificar-se en el pas del temps, i ha de quedar reflectit a l'historial clínic del malalt.

Passem ara a relacionar els paràmetres operacionals establerts per elaborar el diagnòstic de MA segons el criteris internacionals, tot i que cal ressaltar que en el propers anys s'hauran de modificar a l'actual guia, ja que estan “*subiudice*” de revisió per ser publicats, tants els criteris del DSM-IV-TR (taula VII) com els criteris del NINCDS/ADRDA (taula VIII).

Les directrius basades en l'evidència per al metge especialista en l'avaluació de diagnòstic de la demència han estat publicades per la Federació Europea de Societats Neurològiques (EFNS) (*Waldemar, et al., 2007*), i per l'Associació Americana de Neurologia (AAN) (*Knopman et al., 2001*), la National Institute of Health and Clinical Excellence (*NICE, 2006*), i altres societats nacionals, en el nostre cas, la Sociedad Española de Neurologia (SEN). Recentment s'ha publicat per part de Dubois et al una nova i pràctica classificació de criteris diagnòstics a la MA (taula IX).

Les directrius són totes molt similars, les següents recomanacions es basen principalment en les directrius de la Guia de la SEN. S'ha fet el

## Taula VIII.

### Criteria NINCDS/ADRDA per a la MA

#### Malaltia d'Alzheimer probable

- Síndrome demencial demostrat mitjançant un qüestionari concret i confirmat mitjançant un test neuropsicològic
- Constatació d'un dèficit en dues o més àrees cognitives.
- Empitjorament progressiu de la memòria i altres funcions cognitives.
- No existeix un trastorn del nivell de consciència.
- Inici entre els 40 i 90 anys d'edat.
- Absència de malalties sistèmiques o cerebrals que poden causar els símptomes que presenta el malalt.

La demència es defineix per un declinar de la memòria i d'altres funcions cognitives respecte a l'estat del malalt previ al començament de la malaltia

Les dades que donen suport al diagnòstic, encara que no són exigibles, inclouen una alteració progressiva de funcions específiques, com el llenguatge (afàsia), habilitats motores (apràxia) i de la percepció (agnòsia), afectació de les activitats diàries i trastorns de la conducta, història familiar d'una malaltia semblant, sobretot si es va confirmar neuropatològicament, normalitat en els estudis rutinaris de LCR, canvis inespecífics en el EEG, dades d'atròfia cerebral en la TAC, que augmenta si es comprova seriadament.

Altres dades que reforcen el diagnòstic de MA probable, però que tampoc s'exigeixen, són: Curs estable

Símptomes associats, com depressió, insomni, incontinència, idees delirants, al·lucinacions, reaccions catastròfiques, trastorns de la conducta sexual, pèrdua de pes, augment del to muscular, mioclònies o trastorns de la marxa, especialment en la fase tardana, i crisis epilèptiques quan la malaltia està avançada.

TAC de crani normal per l'edat del pacient.

El diagnòstic és menys probable si els símptomes comencen de forma aguda o si es constaten signes neurològics de dèficit focal, o si hi ha crisis epilèptiques o trastorns de la marxa en la fase inicial de la malaltia

#### Malaltia d'Alzheimer possible

El diagnòstic de MA possible es basa en el següent:

- Síndrome demencial sense causa aparent encara que hi hagi variacions en el començament del procés, en la seva presentació i curs clínic amb respecte a la MA característica.
- Si hi ha altre trastorn cerebral o altre procés sistèmic suficients per a causar una demència, però no es considera que en siguin la causa real.
- Si el malalt té un dèficit cognitiu aïllat gradualment progressiu i no es demostra altre símptoma.

#### Malaltia d'Alzheimer segura

S'exigeix que el malalt hagi complert en vida els criteris diagnòstics de MA probable i que existeixin dades confirmatòries patològiques obtingudes mitjançant biòpsia cerebral o necropsia.

treball de revisió de les altres guies, intentant no entrar en conflicte ni en el seu contingut ni de conceptes, i exposant recomanacions particulars al nostre medi. Els punts claus de diagnòstic de la MA s'observen a la taula X.

# 2.

## Mètodes diagnòstics

### Examen fisiconeurològic

L'examen neurològic en la malaltia d'Alzheimer primerenca és poc indicador a part del deteriorament cognitiu. No obstant això, per a molts dels trastorns d'altres tipus de demència, per exemple, la demència amb cossos de Lewy i les malalties priòniques, la presència de noves característiques semiològiques neurològiques, com ara una síndrome extrapiramidal o mioclònies, és un component clau de sospita diagnòstica. D'altra banda, molts dels trastorns en els quals la demència és part d'una gamma més àmplia de disfunció neurològica o quan en l'examen físic s'evidencien anomalies, l'examen és fonamental en el procés diagnòstic. A més, l'examen físic general s'ha de realitzar en tots els pacients amb demència.

### Tests cognitius

L'avaluació de la funció cognitiva és important per diverses raons:

- El diagnòstic de demència es basa principalment en les proves dels dèficits cognitius (memòria episòdica, instrumental i funcions executives).

## Taula IX.

Nous Criteris diagnòstics de MA (Dubois et al. 2007)

**MA probable: criteri A més un o més de tres d'aquests trets de suport B, C, D o E.**

### Criteris diagnòstics centrals

#### A. Presència d'alteració de la memòria episòdica inicial i significativa que inclou els següents trets:

- 1.- Canvi gradual i progressiu en la funció mnèsica referida pel pacient o l'informador durant més de 6 mesos
- 2.- Evidència objectiva d'alteració significativa de memòria episòdica en l'avaluació neuropsicològica: generalment consisteix en un dèficit de record diferit que no millora significativament o no es normalitza amb pistes o avaluació del reconeixement, havent controlat prèviament que la codificació hagi estat efectiva.
- 3.- L'alteració de memòria episòdica pot ser aïllada o associada a altres alteracions cognitives a l'inici de la MA o a mesura que aquesta avança.

### Trets de suport

#### B. Presència d'atròfia lobular temporal medial:

- Pèrdua de volum de l'hipocamp, còrtex entorrinal i amígdala evidenciada en la RM amb valoració qualitativa mitjançant puntuació visual o per volumetria quantitativa de regions d'interès (comparat amb una població normalitzada per edat ben caracteritzada).

#### C. Alteració en biomarcadors de líquid cefaloraquídi.

- Concentracions baixes d'amiloide  $\beta$ 1-42, concentracions elevades de tau total o fosfo-tau o combinacions dels tres.
- Altres marcadors ben validats que es descobreixin en el futur.

#### D. Patró específic en la neuroimatge funcional amb PET:

- Hipometabolisme bilateral de la glucosa en regions temporoparietals
- Altres lligands ben validats, inclosos els que previsiblement emergiran com el compost Pittsburgh B o el FDDNP.

#### E. Demostració d'una mutació autosòmica dominant en familiars de primer grau.

—La majoria de les etiologies de demència poden ser identificades per la naturalesa del seu desenvolupament cognitiu i els canvis de conducta.

—Com que els metges especialistes veuen cada vegada més pacients en les primeres etapes de la malaltia, ara és important poder identificar els trastorns degeneratius específics abans que els símptomes arribin al llindar de la demència.

En conseqüència, l'avaluació cognitiva és fonamental per al diagnòstic i tractament de les demències i s'ha de realitzar en tots els pacients.

La prova quantitativa neuropsicològica, realitzada preferentment per una persona capacitada en neuropsicologia, ha de ser considerada en pacients en els quals es qüestionari la demència pròxima, lleu o moderada.

### Criteris d'exclusió

#### Història

- Inici sobtat.
- Aparició primerenca dels següents símptomes: trastorns de la marxa, convulsions, trastorns de la conducta.
- Trets clínics.
- Signes focals com hemiparèsia, pèrdua sensitiva o dèficits campimètrics.
- Signes extrapiramidals primerencs.
- Altres malalties de suficient intensitat com per explicar els dèficits de memòria i símptomes relacionats.
- Demència no-Alzheimer.
- Depressió major.
- Malaltia cerebrovascular.
- Alteracions tòxiques i metabòliques, que poden requerir exàmens específics.
- Alteracions de senyal FLAIR o T2 en la RM en el lòbul temporal medial consistentes amb lesions infeccioses o vasculars.

### Criteris per MA definitiva

#### La MA es considera definitiva si hi ha present el següent:

- Evidència clínica i histopatològica (biòpsia o autòpsia) de la malaltia, segons els criteris NIA-Reagan per al diagnòstic post mortem de MA. Han de ser presents ambdues.
- Evidència tant clínica com genètica (mutació en els cromosomes 1, 14 o 21) de MA. Han de ser presents ambdues.

El metge especialista ha d'incloure una mesura cognitiva global i, a més, una prova més detallada dels principals dominis cognitius com la memòria, funcions executives i funcions instrumentals. La troballa característica en els pacients amb MA és el significatiu deteriorament de la memòria episòdica en la prova. Aquest dèficit no millora ni es normalitza de manera significativa amb les proves de reconeixement i senyalització. El deteriorament de la memòria episòdica pot ser aïllat o associat amb altres alteracions cognitives en l'inici de la MA.

El seguiment evolutiu de l'exploració neuropsicològica té aquests objectius: l'aproximació diagnòstica, verificar la progressió de la malaltia i confirmar el diagnòstic; evaluar l'eficàcia del

tractaments farmacològics i no farmacològics a la pràctica clínica i també en recerca.

## Avaluació dels símptomes psiquiàtrics de la conducta

L'avaluació dels símptomes conductuals i psicològics de la demència és essencial per al diagnòstic i gestió, i s'ha de realitzar en tots els pacients. El cuidador participa estretament informant dels símptomes del malalt i també mitjançant escales apropiades de qualificació (p. ex. l'Inventari Neuropsiquiàtric (NPI), o el Behave-AD). La comorbiditat sempre ha de ser considerada com una possible causa. La característica neuropsiquiàtrica més comuna de la MA és l'apatia (72%), segui-

## Taula X.

### Punts clau de diagnòstic

Punts clau
En els criteris clínics actuals, el diagnòstic de la MA és un diagnòstic clínic basat en els símptomes i signes característics, i l'exclusió d'altres causes.
La MA ha de ser diferenciada del deteriorament cognitiu causat per depressió, trastorns metabòlics, abús de substàncies, i altres malalties neurodegeneratives o vasculars.
La base de treball de seguiment ha d'incloure l'entrevista amb el pacient i l'informant, l'exploració física i neurològica, proves cognitives, avaluació dels símptomes psiquiàtrics i activitats de la vida diària (AVD), una bateria de proves de laboratori, i la TAC (o ressonància magnètica) del cervell.
<p>L'exploració neuropsicològica formal hauria d'incloure almenys l'exploració de les següents funcions cognitives i mentals:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nivell de consciència, percepció d'estímuls, atenció, gnòsies, llenguatge de comprensió i expressió, càlcul, memòria episòdica per fets recents, memòria episòdica autobiogràfica, praxi constructiva, funcions executives, raonament abstracte, motivació, autocontrol i introspecció, ideació espontània, i afectivitat i estat emocional.</li> </ul> <p>Cadascun d'aquests dominis cognitius serà explorat per tests i bateries de proves utilitzades per la neurologia cognitiva més adients i normalitzades en funció de la població que s'ha d'estudiar.</p> <p>Es recomana que les exploracions de les diferents condicions neurològiques estiguin basades en les següents publicacions:</p> <p><i>Test neuropsicològic. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en evidencias; Principles of behavioral and cognitive neurology; Neuropsychological assessment.</i></p>
S'han proposat nous criteris de recerca basats en els resultats positius en imatges del cervell amb ressonància magnètica (PET o SPECT) i en els biomarcadors, i és particularment important en els pacients amb símptomes de lleus a moderats i en cas de dubte sobre el diagnòstic.

da d'agressió o agitació (60%), ansietat (48%) i depressió (48%).

Una eina per avaluar els símptomes psiquiàtrics és l'escala de Cornell per a la depressió en la demència (CSDD) (Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. *Cornell Scale For Depression in Dementia. Biological Psychiatry* 1988;23:271-84), dissenyada per a l'avaluació de la depressió en persones grans amb demència que poden, com a mí-

nim, comunicar les seves necessitats bàsiques. La CSDD diferencia entre les categories de diagnòstic i la gravetat de la depressió. La fiabilitat, la sensibilitat i la validesa d'aquesta eina s'ha provat en pacients dins de la seva comunitat, als hospitals i a les residències. La puntuació es determina per una combinació d'una observació inicial del pacient i dues entrevistes (20 minuts amb el cuidador i 10 minuts amb el pacient). Els símptomes depressius són suggerits per una puntuació total de 8 o més.

## Avaluació de les Activitats de la Vida Diària (AVD)

L'empobriment de l'autonomia funcional per dur a terme les activitats de la vida diària (AVD) a causa del deteriorament cognitiu, és una part essencial dels criteris per a la demència i han de ser avaluades en el procés diagnòstic. Dues mesures clàssiques són avaluar les activitats bàsiques o generals (com ara menjar, vestir-se, etc) i les activitats instrumentals (com l'ús de dispositius de la llar, l'ús del transport públic, de les targetes de crèdit, anar de compres). Una entrevista semiestructurada per part del cuidador és la forma més pràctica d'obtenir informació rellevant, i un panell d'escalas validades es troben disponibles, per exemple la Bayer-ADL (B-ADL), l'*Alzheimer Disease Cooperative Study (ADCS) ADL Scale*, la *Functional Activities Questionnaire (FAQ)*, i la *Disability Assessment for Dementia (DAD)*.

## Avaluació de la comorbiditat

Hi ha una forta associació entre comorbiditat mèdica i l'estat cognitiu en la MA, i la gestió òptima de les malalties mèdiques poden oferir potencial per millorar la cognició. Per tant, l'avaluació de la comorbiditat és important en l'avaluació del pacient amb demència, i s'ha de realitzar no només en el moment del diagnòstic, sinó en tot el curs de la malaltia, amb especial atenció als episodis d'empitjorament sobtat dels símptomes cognitius o de conducta.

## Tests de laboratori

Les proves de laboratori inclouen la taxa de velocitat de sedimentació globular de la sang, hemograma complet, electrolits, calcèmia, glucèmia, proves de funció renal, hepàtica, i tiroïdal, recomanades generalment per tal de detectar causes metabòliques de deteriorament cognitiu i per

identificar comorbiditat. Es requereixen també més proves que ens descartin un estat carencial (vitamina B12 i àcid fòlic), trastorns electrolítics o bé processos infecciosos crònics. En casos individuals es demanaran proves serològiques per a la sífilis, el VIH, i la borrellia.

## Neuroimage convencional

### Tomografia axial computeritzada (TAC)

Les imatges estructurals han de ser utilitzades en l'avaluació de cada pacient amb sospita de demència: el TAC sense contrast es pot utilitzar per identificar lesions quirúrgicament tractables i malalties vasculars. En pacients amb EA, al TAC sovint es mostra atrofia generalitzada. Leucoencefalopatia i infarts lacunars no s'oposen, ni impedeixen un diagnòstic de MA. La presència de lesions vasculars han de ser avaluades en el context dels símptomes clínics dels pacients, per tal d'identificar els pacients amb demència vascular, en comparació amb els pacients amb MA i MA associada a malaltia cerebrovascular.

### Imatge per Ressonància Magnètica (RNM)

La ressonància magnètica (RNM) pot usar-se per la mateixa raó com es fa amb el TAC, però té la capacitat d'augmentar l'especificitat d'una sensibilitat ja bastant elevada en el diagnòstic clínic. La RNM pot ajudar a descartar altres malalties degeneratives o demència vascular, que estiguin relacionades amb anomalies estructurals, i l'atrofia del hipocamp és un marcador precoç i específic de la MA. Aquesta estructura pot ser mesurada usant una varietat de tècniques de traçat i límits anatòmics. Alguns estudis han emprat mesures lineals o visuals. La sensibilitat i especificitat per a la detecció d'Alzheimer de lleu a moderat *versus* controls va ser del 85% i 88% en una metaanàlisi recent, i l'exactitud de l'atrofia de l'hipocamp en la MA lleu va oscil·lar entre el 67%

i el 100% en una revisió sistemàtica. Per tant, per augmentar l'especificitat del diagnòstic clínic, la ressonància magnètica (amb un protocol que inclou seqüències T1, T2 i FLAIR) pot ser d'utilitat.

## Biomarcadors no estandarditzats

### PET / SPECT

L'SPECT i PET s'utilitzen sovint com a noves tècniques en desenvolupament, especialment en les clíniques de memòria i com a complement a les imatges estructurals en diagnòstics diferencials difícils o bé en estudis de recerca. L'objectiu és incrementar l'especificitat per augmentar els criteris de diagnòstic clínic i d'imatge estructural. En la majoria d'estudis d'imatge funcional s'in-

clouen mesures de flux regionals realitzat amb SPECT i mesures de metabolisme de glucosa realitzat amb 18-FDG-PET. Una reducció en el flux sanguini o en el metabolisme de la glucosa en les àrees parietotemporal és el criteri més comunament descrit per al diagnòstic de la MA. Actualment estan sorgint nous lligands per a la projecció d'imatge de la càrrega d'amiloide en el cervell utilitzant PET, com ara el compost *Pittsburgh B*, *AV-45*, *el FDDNP* o darrerament *el Fluorbetaben*.

### Punció lumbar

Es recomana l'anàlisi del LCR amb recompte de cèl·lules, proteïnes, glucosa i electroforesi de proteïnes en pacients amb sospita clínica de certes malalties i pacients amb quadres clínics atípics. La proteïna Tau total a LCR, fosfo-Tau i AB42

es poden utilitzar com a complement en cas de dubte diagnòstic. En pacients amb MA l'AB42 es redueix i la Tau i fosfo-Tau són elevats.

En les propostes del nous criteris per al diagnòstic de MA preclínica o prodròmica es fa cada cop més pertinent l'ús d'aquests paràmetres a la pràctica diària. Tot i això, la seva normalització està sota consens científic i per ara restringit a la recerca.

### Electroencefalografia (EEG)

L'EEG pot ser un complement útil en l'avaluació diagnòstica de pacients amb deteriorament cognitiu i ha de ser inclòs en el treball de diagnòstic dels pacients amb sospita de malaltia de Creutzfeldt-Jakob o amnèsia epilèptica transitòria. En pacients amb MA, hi ha una desacceleració generalitzada del ritme de fons.

### Tests genètics

La detecció de mutacions patògenes conegudes es pot dur a terme en pacients amb fenotip adequat o una història familiar de demència autosòmica dominant. Això només s'hauria de dur a terme en centres especialitzats amb assessorament adequat als cuidadors del pacient i a la família, i amb el corresponent consentiment.

A Catalunya el programa PICOGEN ens permet fer el diagnòstic de les mutacions i donar suport científic i psicològic als portadors que ho demanen, sota un protocol rigorós d'inclusió al programa i de seguiment.

També és coneguda l'aproximació científica a què s'està arribant pel fet de buscar gens relacionats amb la MA esporàdica, la més freqüent, amb l'objectiu d'obtenir un mapa de gens de risc o de prevenció, i també a l'hora d'avaluar el resultat contradictori de nous fàrmacs i entendre millor el procés de la malaltia. Pel que fa aquest cas l'APOE4 és el més sòlid factor de risc per a la

MA (Roses, 1993). En el 2010, quatre nous gens (CLU, EXOC3L2, BIN1, PICALM) s'han relacionat amb la MA, gràcies a l'esforç de col·laboració de grans consorcis científics, i es va replicar i confirmar també en la sèrie espanyola.

Els punts clau d'estudi diagnòstic s'observen en la taula XI.

## Taula XI.

Punts clau de l'estudi diagnòstic en pacients amb MA possible (adaptació de les Directrius EFNS. Waldemar et al., 2007)

### Punts clau

#### Investigacions bàsiques

- Examen físic i neurològic.
- Proves cognitives
- Avaluació del comportament dels símptomes psiquiàtrics
- Avaluació de les activitats de la vida diària
- Proves de laboratori (taxa de sedimentació de la sang, hemograma complet, electrolits calci, glucosa, proves de funció renal i hepàtica, i l'hormona estimulant de la tiroide), proves més extenses per a la sífilis, VIH, i borrèlia, en casos individuals.
- TAC cranial sense contrast (o ressonància magnètica - RNM)

#### Investigacions suplementàries

- RNM
- PET (metabolisme de la glucosa regional) o SPECT (flux sanguini cerebral regional)
- Punció lumbar: LCR que s'analitzaran per al recompte de cèl·lules, proteïnes, glucosa, beta-amiloide, tau, fosfo-tau
- EEG
- Genètica (assessorament i) les proves en pacients seleccionats amb una història familiar.

# 3.

## Tractament específic per a la malaltia d'Alzheimer

### Taula XII.

#### Punts clau en el tractament de la MA

La farmacoteràpia de la MA ha progressat en els últims 10 anys amb l'aparició de tractaments racionals destinats a la reposició de neurotransmissors.

Totes les combinacions per millorar l'atenció i l'estat d'alerta i tenir els beneficis globals per al pacient i el cuidador no sempre es reflecteix en millores en les puntuacions cognitives.

Els inhibidors de la colinesterasa (IACEs) donepezil, rivastigmina i galantamina han demostrat una eficàcia constant en la cognició a través de l'espectre de la MA de molt lleu o lleu / moderat i greu, i també han demostrat que milloren aspectes no cognitius (per exemple, símptomes neuropsiquiàtics, la càrrega del cuidador i les activitats de la vida diària (AVD)).

La Memantina, antagonista del receptor NMDA ha demostrat eficàcia per MA greu a moderada i pot tenir avantatges per al tractament dels símptomes no cognitius relacionats amb l'agitació.

Els tractament actuals estan limitats en el temps i se suspendran si no mostren eficàcia, davant reaccions adverses greus i en presència d'altres patologies que contraindiquin la seva administració.

### Estratègies terapèutiques farmacològiques

El descobriment de la síntesi i la secreció alterada de l'acetilcolina (ACh) en les neurones colinèrgiques en cervells de pacients amb Alzheimer juntament amb la troballa de baixos nivells d'acetilcolina transferasa (CAT) ha ofert una bona estratègia per al tractament de la MA. No obstant això, els dèficits colinèrgics no són específics de MA i per tant, no és sorprenent que els fàrmacs que tracten dèficit colinèrgic puguin exercir efectes sobre altres tipus de demència.

La MA és un trastorn complex del cervell i l'equilibri i desequilibri entre els sistemes de neurotransmissors pot ser la causa de la disfunció, el que significa un potencial limitat de la manipulació d'un sol neurotransmissor.

Actualment es disposa de dos grups farmacològics específics per al seu tractament simptomàtic, els inhibidors de l'enzim acetilcolinesterasa (IACE) i d'un antagonista no competitiu del receptor de N-metil-D-Aspartat (NMDA). Donepezil, rivastigmina i galantamina, per ordre del seu registre, estan en el grup dels IACEs i memantina en el segon grup (taula XII).

Tots aquests fàrmacs han estat recomanats en les diferents guies de pràctica clínica per al tractament simptomàtic de la MA, i acoten la seva prescripció en relació als beneficis evidenciats en estudis científics previs. L'ús dels IACEs està recomanat en persones que pateixen MA de lleu a moderada, excepte pel NICE que els recomana en l'estadi moderadament greu de la malaltia, és a dir que en l'escala MMSE puntuïn entre 10 i 20 punts.

L'efecte dels IACE sobre les funcions cognitives en la MA han mostrat significança estadística entre els diferents ECA realitzats, amb millora sobre el placebo d' 1 punt en el MMSE i 3 punts en ADAS-cog -.

Tot i les diferències en el mecanisme d'acció dels tres IACE, l'evidència actual no proporciona proves que existeixin diferències significatives entre aquests pel que fa a perfils de seguretat i eficàcia.

Memantina ha demostrat eficàcia en monoteràpia o bé en combinació amb el IACE, en les etapes moderada i greu.

L'autorització dels IACE i de la memantina, a Catalunya, és regulada pel **Consell Assessor per al Tractament de la Malaltia d'Alzheimer (CAT-MA)**, un organisme que vetlla pel bon ús dels fàrmacs (acompliment de criteris de prescripció i suspensió, i control de la seguretat). La seva funció és promoure l'ús racional del medicament i aconsellar als òrgans de Govern de la Generalitat de Catalunya i del Ministerio de Sanidad y Políticas Sociales davant de l'aparició de situacions en les quals calgués una acció especial. En el CAT-MA estan representades les diferents Societats de les especialitats mèdiques que duen a terme l'atenció d'aquests malalts (neurologia, geriatria, psiquiatria, medicina familiar i comunitària).

### Inhibidors de la colinesterasa

La hipòtesi colinèrgica no pot ser suficient per explicar completament el deteriorament cognitiu a la MA, però de les diverses estratègies per tractar d'augmentar els nivells de l'acetilcolina (ACh) només la inhibició de l'enzim acetilcolinesterasa (IACE) ha donat bons resultats, i fins ara, és l'única estratègia que ha obtingut l'aprovació per al tractament de la MA lleu a greu.

El tractament de la MA té el seu punt de sortida amb el registre de tacrina, un derivat de l'aminoacridina, el primer tractament basat en l'evidència (ECA), aprovat per les autoritats reguladores dels medicaments en el 1993, ara en desús.

#### Donepezil

El donepezil és un inhibidor altament selectiu reversible de l'acetilcolinesterasa basat en piperidina, comercialitzat des de 1997; assoleix les seves concentracions plasmàtiques màximes de 2 a 4 hores després d'una dosi oral. La seva biodisponibilitat és del 100%, i els aliments no afecten la seva absorció. Més del 90% del fàrmac està unit a proteïnes. Les concentracions plasmàtiques augmenten linealment a mesura

**Actualment es disposa de dos grups farmacològics específics per al tractament de la MA: els inhibidors de l'enzim acetilcolinesterasa (IACE) i un antagonista no competitiu dels receptors de l'N-metil-D-Aspartato (NMDA). Donepezil, rivastigmina i galantamina, per ordre del seu registre, són en el grup dels IACEs i memantina en el segon grup.**



que augmenta la dosi. La semivida del fàrmac és al voltant de 70 hores.

El donepezil ha confirmat la seva eficàcia en la MA lleu, moderada i greu. La dosi d'inici recomanada és de 5mg/día durant 4 setmanes i s'ha d'augmentar posteriorment a 10mg/dia.

La dosi de 10 mg/día mostra lleugers beneficis sobre la dosi de 5 mg/día en la majoria dels estudis, però no en tots.

A nivell cognitiu, donepezil va demostrar una millora estadísticament significativa respecte a placebo en l'escala ADAS-Cog a les 24 setmanes, tant en la dosi de 5 mg/dia (-2,01 punts) com 10 mg/dia (-2,80). Pel que fa al MMSE, a les 52 setmanes, la dosi de 10 mg/dia va proporcionar una millora de 1,84 punts.

Actualment hi ha una clara evidència, amb l'anàlisi dels assaigs clínics, que els canvis en els símptomes conductuals o no cognitius són també una característica de la resposta a donepezil, particularment els símptomes afectius com l'apatia, l'ansietat i la depressió, però un estudi ha demostrat que no hi ha cap benefici específic sobre agitació. Un estudi molt positiu mostra beneficis clars del donepezil en malaltia d'Alzheimer moderadament greu i en els assaigs recents també mostren beneficis clars del donepezil en la malaltia d'Alzheimer greu.

La tolerabilitat és bona en comparació amb el placebo, però es presenten efectes secundaris com nàusees, vòmits, diarrea, rampes musculars (causades pels efectes nicotínics), estimulació lleu i somnis vius a la nit, que a vegades són aterridors. Altres possibles efectes col·laterals menys habituals del donepezil són efectes colinomimètics muscarínics, com urgència o incontinència urinària, sudoració, rinorrea i síncope. Els efectes col·laterals gastrointestinals més comuns solen ser transitoris i responen a la privació a curt termini del fàrmac o a la disminució de la dosi.

### Rivastigmina

La Rivastigmina és un carbamat que inhibeix de manera reversible tant l'acetilcolinesterasa com la butirilcolinesterasa. S'absorbeix amb rapidesa quan s'administra per via oral i, la biodisponibilitat és de 0,36, però només el 40% està unit a proteïnes. La semivida d'eliminació és al voltant de 2 hores. Els efectes de la rivastigmina són dosidependents.

La incidència dels efectes col·laterals relacionats amb el tractament són dosidependents i minven amb la reducció de la dosi. Els efectes col·laterals més comuns són del tipus colinèrgic, amb nàusees, vòmits, diarrea i anorèxia.

En un inici, la rivastigmina es presentava en càpsules de 1,5, 3, 4,5 i 6 mg, El fàrmac s'administava dues vegades per dia amb els aliments amb l'ajust de dosi en un interval mínim de 2 setmanes, però l'experiència clínica indica que es van trobar menys efectes col·laterals amb ajusts de la dosi a intervals de 4 setmanes i, després d'un àpat complet. Fins i tot amb aquestes modificacions, les nàusees, els vòmits i la diarrea tendeixen a limitar la dosi, ja que la majoria dels pacients no poden assolir la dosi de 12 mg/dia. Per aquesta raó, s'ha desenvolupat un pegat transdèrmic en dosi de 4,6 i 9,5 mg/24 hores, que presenta dos terços menys d'efectes colinèrgics gastrointestinals que la dosi bioequivalent oral. Es recomana començar amb 4,6 mg/dia durant 4 setmanes.

La rivastigmina ha confirmat la seva eficàcia en la MA lleu i moderada tant en cognició amb una millora de 1,99 punts en ADAS-Cog comparat amb grup placebo a les 26 setmanes, com en les AVD, encara que de forma moderada.

### Galantamina

La galantamina és un inhibidor competitiu, reversible i específic de la AChE amb una vida mitjana d'aproximadament 8 hores, per la qual cosa requereix ser administrada dues vegades

al dia; però ja està disponible una formulació d'alliberament lent que proporciona l'administració una vegada al dia, cosa que fa que sigui un gran avantatge en termes d'efectes secundaris i compliments.

Té el mateix perfil típic dels colinèrgics pel que fa a efectes secundaris, encara que com es tracta d'un inhibidor de l'AChE és menys potent i és menys probable que produeixi efectes sobre el son i les rampes musculars.

La galantamina s'absorbeix bé, i la biodisponibilitat és propera al 90%. Té una semivida d'eliminació terminal de 7 hores i una farmacocinètica lineal en dosi de 8-32 mg/dia. El 18% s'uneix a proteïnes.

Els estudis han demostrat una vegada més evidència de millora cognitiva amb resultats de 3 punts en l'escala ADAS-Cog i 1 punt en el MMSE, resultats similars al donepezil. Els estudis de seguiment, indiquen el manteniment d'aquest benefici al voltant de 4 anys.

### Futur ús dels inhibidors de la colinesterasa

L'evidència acumulada per més de 30 coordinadors d'estudis de revisió (RCs) sembla indicar que el tractament primerenc i continu confereix el màxim benefici als pacients.

Els avantatges a llarg termini del tractament continuat, malgrat la progressió de la malaltia ens qüestiona l'eficàcia dels instruments emprats, l'inici de la prescripció o bé si caldrien estudis amb un intent d'augment de dosi.

## Glutamat i calci

### Memantina

Aquest antagonista del receptor de N-metil-D-aspartat (NMDA) bloqueja les accions del glutamat en aquest lloc, millora la transmissió sinàptica, i evita l'alliberació de calci o d'ambdues, i pot proporcionar neuroprotecció. La

memantina s'absorbeix bé i té una semivida de 70 hores o més. S'administra a dosi de 10 mg/dia dues vegades per dia seguint l'esquema de dosi utilitzat en els estudis que van establir la seva eficàcia. Actualment es presenta en una única dosi de 20 mg/dia, amb beneficis similars quant al retard de la pèrdua cognitiva i al deteriorament en el funcionament en les activitats quotidianes. amb la mateixa eficàcia. La memantina ha confirmat la seva eficàcia en la MA moderada i greu.

En la MA moderada a greu, els malalts, MMSE 3-15, van mostrar beneficis amb la memantina 20 mg/día en cognició amb una millora mitjana de 2,97 punts en l'escala SIB, millora mitjana en el ADCS-ADLsev de 1,27 i també una millora en el NPI de 2,76 punts sobre un total de 144.

## Estratègies terapèutiques no farmacològiques en la malaltia d'Alzheimer

Són 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.

Les 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. Cada cop hi ha més documentació i evidència científica de la seva eficàcia terapèutica que dóna suport a la seva recomanació.

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 mesures integrades en pro-

grames d'estimulació global o polivalent, permeten:

- Incrementar els processos de neuroplasticitat.
- Reduir o minorar la pèrdua cognitiva.
- Ajudar el pacient a potenciar la seva independència funcional.
- Afavorir la tasca del cuidador.

La guia NICE classifica les **teràpies psicocognitives** en estimulació cognitiva, rehabilitació cognitiva i entrenament cognitiu. L'estimulació cognitiva inclouria aquelles teràpies que impliquen exposició i participació en activitats i materials que requereixen algun tipus de processament cognitiu general i que es realitzen habitualment en grup. En contraposició, el entrenament cognitiu inclouria aquelles teràpies focalitzades en un únic domini cognitiu. La rehabilitació cognitiva faria referència a aquelles teràpies específicament dissenyades per cobrir les necessitats d'un individu concret i per tant es realitzen de forma individual.

# 4.

## Recomanacions

- **Criteris de MA:** l'evolució del concepte de MA ha passat de l'ús de criteris clínic centrats en la síndrome de demència per arribar, fent ús dels coneixements aportats pels nous biomarcadors, al concepte de **MA biològica asimptomàtica i prodròmica**. Caldria procedir a partir d'aquests supòsits i establir uns nous conceptes operatius que determinin el seu diagnòstic i a partir del debat i la controvèrsia dels grups de recerca, amb la proposta del nou lèxic per la MA sustentada per biomarcadors, tant de neuroimatge (PET convencional per mesurar l'hipometabolisme de la glucosa o bé els marcadors d'Abeta) com en LCR. En els propers anys, quan es revisi aquesta guia, esperem que la controvèrsia hagi quedat del tot aclarida per consens.
- Seguint les recomanacions de la *Guía oficial para la práctica clínica en demencias* de la SEN, considerem: pel que fa a l'anàlisi del LCR que avui encara no està indicat per al seu diagnòstic en la practica clínica i es fa per descartar una altra malaltia (bona pràctica mèdica) La determinació de les xifres de l'isoforme fosforilada de la proteïna tau i del pèptid ab42 poden augmentar l'especificitat del diagnòstic de MA en casos concrets (**grau de recomanació A**)
- El genotip de l'ApoE no ha de fer-se de manera habitual (**grau de recomanació A**) i el cribat per demostrar la mutació patogènica es farà en els malalts amb història de transmissió autosòmica dominant de la malaltia sempre que dictin el seu consentiment informat i que es disposi d'un departament qualificat per fer consell genètic familiar (bona pràctica mèdica). L'estudi genètic de familiars

asimptomàtics es deixarà en mans de professionals altament qualificats (bona pràctica mèdica).

- La RM no està indicada com a exploració habitual per al diagnòstic de MA (bona pràctica mèdica) tot hi que en certes ocasions pot posar de manifest una comorbiditat vascular i també augmentar l'especificitat del diagnòstic de MA si es disposen de mitjans per quantificar l'atròfia mesial temporal (**grau de recomanació A**)
- És d'esperar que quan es revisi aquesta guia es pugui parlar de *tractaments ant-beta-amiloide*, dels quals no s'ha fet cap comentari, ja que els estudis en marxa encara no disposen de resultats i no han estat publicats.

## Bibliografia

---

DOODY RS, STEVENS JC, BECK C, DUBINSKY RM, KAYE JA, GWYTHYER L, et al. *Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review)*. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001 May 8;56(9):1154-66.

DUBOIS B, FELDMAN HH, JACOVA C, et al. *Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising NINCDS-ADRDA criteria*. *Lancet Neurol* 2007;6:734-746

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM

HORT J, O'BRIEN T, GAINOTTI G, PIRTTILA T, POSESCU B.O., REKTOROVA, I, SORBI SAND SCHELTENS P on behalf on the EFNS Scientific Panel of Dementia. *European journal of Neurology* 2010, 17:1233336-1248.

KNOPMAN DS, DEKOSKY ST, CUMMINGS JL, CHUI H, COREY-BLOOM J, RELKIN N, SMALL GW, MILLER B, STEVENS JC. *Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review)*. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56(9):1143-53.

LEZAC MD, HOWIESON DB, LORING DW. *Neuropsychological Assessment*. 4a ed. Oxford University Press; 2004.

NICE. *Dementia. The NICE-SCIE guidelines on supporting people with dementia and their caregivers in health and social care*. 2006. Personal Communication

PEÑA-CASANOVA J, GRAMUNT FOMBUENA N, GICH FULLÁ J. *Test neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en evidencias*. Barcelona: Masson; 2004

PEÑA-CASANOVA J, MOLINUEVO JL. *Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones 2009*. Barcelona: Sociedad Española de Neurología.

WALDEMAR G, DUBOIS B, EMRE M, GEORGES J, McKEITH IG, ROSSOR M, et al. *Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline*. *Eur J Neurol* 2007 ;14: e1-26.

WEINTRAUB S. *Neuropsychological assessment of mental state*. En: Mesulam M-M, editor. *Principles of behavioral and cognitive neurology*. 2ª edición. Oxford University Press.;2000. pp 121-173.