

**TRACTAMENT NO
FARMACOLÒGIC DE LA MALALTIA
D'ALZHEIMER**

Tractament no farmacològic de la malaltia d'Alzheimer

Projecte d'investigació: Assaig clínic per avaluar la possible eficàcia de l'estimulació cognitiva i d'un suplement nutricional en pacients amb malaltia d'Alzheimer

Joan García Caldentey
Carles García Caldentey
Catalina M. Llopart Mateu
Antonio J. García Trujillo

Resum

Objectius: atesa la limitada eficàcia dels fàrmacs disponibles per a la malaltia d'Alzheimer (MA), és important utilitzar tractaments no farmacològics. L'estimulació cognitiva (EC) és una intervenció que augmenta la reserva cognitiva. Souvenaid® és una combinació específica de nutrients que ha demostrat que millora la memòria en la MA lleu. El nostre objectiu principal és avaluar l'eficàcia i la possible interacció positiva d'ambdues estratègies.

Material i mètodes: assaig clínic factorial en fase II, multicèntric, aleatoritzat, cec per a l'avaluador. La intervenció experimental consisteix en EC (programa neuronUp) i l'administració de Souvenaid® 1 pot/dia. La intervenció control consisteix en teràpia ocupacional i suplement nutricional placebo. Durada de les intervencions: 12 setmanes. S'avalua amb escales específiques l'eficàcia per millorar el rendiment de la situació neuropsiquiàtrica. Finalment, la seguretat i la tolerància s'avaluen amb exploracions físiques i neurològiques, constants vitals i control d'esdeveniments adversos.

Resultats: fins ara s'han inclòs a l'estudi 56 pacients amb una edat mitjana de 76,4 anys. Tots pateixen MA en estadi lleu. Fins ara només s'han retirat quatre subjectes per falta d'assistència a la teràpia. A pesar del baix nombre de pacients inclosos, s'aprecia una tendència a la millora del grup tractat. Previsió d'incloure 204 pacients, 52 en cada grup, en 3 anys.

Conclusió: es duu a terme un assaig clínic independent per demostrar l'eficàcia i la possible interacció positiva del tractament no farmacològic en la MA lleu amb EC i Souvenaid®.

Resumen

Objetivos: ante la limitada eficacia de fármacos disponibles para la enfermedad de Alzheimer (EA), es importante emplear tratamientos no farmacológicos. La estimulación cognitiva (EC) es una intervención que aumenta la reserva cognitiva. Souvenaid® es una combinación específica de nutrientes que ha demostrado mejorar la memoria en EA leve. Nuestro objetivo principal es evaluar la eficacia y posible interacción positiva de ambas estrategias.

Material y métodos: ensayo clínico factorial fase II, multicéntrico, aleatorizado, ciego para el evaluador. La intervención experimental consiste en EC (programa neuronUp) y administración de Souvenaid® 1 bote/día. La intervención control consiste en terapia ocupacional y suplemento nutricional placebo. Duración de las intervenciones:

12 semanas. Se evalúa con escalas específicas la eficacia para mejorar el rendimiento de la función memoria, el resto de capacidades cognitivas, la capacidad funcional y la situación neuropsiquiátrica. Finalmente, la seguridad y la tolerancia se evalúan con exploraciones físicas y neurológicas, constantes vitales y control de acontecimientos adversos.

Resultados: hasta la fecha incluidos 56 pacientes con una edad media de 76,4 años. Todos padecen EA en estadio leve. Hasta ahora solo se han retirado cuatro sujetos del estudio por falta de asistencia a la terapia. A pesar del bajo número de pacientes incluidos, se aprecia una tendencia a la mejoría del grupo tratado. Prevista inclusión de 204 pacientes, 52 en cada grupo, en 3 años.

Conclusión: se está llevando a cabo un ensayo clínico independiente para demostrar la eficacia y la posible interacción positiva del tratamiento no farmacológico en la EA leve con EC y Souvenaid®.

1. Introducció

1.1. La malaltia d'Alzheimer

1.1.1. Definició

La malaltia d'Alzheimer (MA) és la causa més freqüent de demència. La demència és una síndrome definida com la declinació en el funcionament quotidià a causa del deteriorament cognitiu (McKhann et al., 2011). Es caracteritza per un dèficit cognitiu que representa una pèrdua respecte d'un nivell previ, que interfereix de forma significativa en el rendiment social o ocupacional. A més del dèficit cognitiu, sol comportar canvis en la personalitat i en la conducta.

La MA es caracteritza clínicament per un inici insidiós, amb un deteriorament cognitiu i funcional progressiu, amb l'aparició en el transcurs de la malaltia de modificacions de l'estat d'ànim, alteracions psicòtiques i de la conducta. La localització de les alteracions neuropatològiques se situa fonamentalment a l'escorça, sobretot en les àrees temporo-parietals, on s'observen depòsits cerebrals de β -amiloide, degeneració neurofibril·lar, pèrdua neuronal i atròfia cerebral. Aquestes alteracions neuroanatòmiques justifiquen les alteracions dels processos de neurotransmissió (Delacourte et al., 1999) namely amyloid plaques and neurofibrillary tangles, is still unclear, especially their interrelationship and their link with cognitive impairment.

METHODS: The study included 130 patients of various ages and different cognitive statuses, from nondemented control subjects (n = 60, prospective study).

1.1.2. Epidemiologia

La prevalença de la demència i de la MA augmenta amb el procés d'envelliment (Hofman et al., 1997) but whether atherosclerosis is related to the most frequent type of dementia, Alzheimer's disease, is not known. The apolipoprotein-E genotype has been associated with Alzheimer's disease, and we postulate that it plays a part, together with atherosclerosis, in the aetiology of Alzheimer's disease. We investigated the frequency of dementia and its subtypes in relation to atherosclerosis and apolipoprotein E.

METHODS: We did a population-based study of 284 patients with dementia, 207 of whom had Alzheimer's disease, and 1698 individuals who were not demented. Indicators of atherosclerosis included vessel wall thickness and plaques of the carotid arteries, assessed by ultrasonography, and the ratio of ankle-to-brachial systolic blood pressure as a measure of generalised atherosclerosis. Based on these indicators participants were scored from 0 (no atherosclerosis).

Entre 65 i 69 anys d'edat, la prevalença de la demència és d'1 per cada 100 individus. Amb cada increment de 5 anys, la prevalença de la demència i de la MA es duplica (Hy i Keller, 2000). A 85 anys, les estimacions de prevalença de la demència varien entre el 20% i gairebé el 50% (Hofman et al., 1997) but whether atherosclerosis is related to the most frequent type of dementia, Alzheimer's disease, is not known. The apolipoprotein-E genotype has been associated with Alzheimer's disease, and we postulate that it plays a part, together with atherosclerosis, in the aetiology of Alzheimer's disease. We investigated the frequency of dementia and its subtypes in relation to atherosclerosis and apolipoprotein E.

METHODS: We did a population-based study of 284 patients with dementia, 207 of whom had Alzheimer's disease, and 1698 individuals who were not demented. Indicators of atherosclerosis included vessel wall thickness and plaques of the carotid arteries, assessed by ultrasonography, and the ratio of ankle-to-brachial systolic blood pressure as a measure of generalised atherosclerosis. Based on these indicators participants were scored from 0 (no atherosclerosis).

Després dels 85 anys, sembla que aquesta prevalença de la demència segueix elevant-se. La incidència de la demència també s'eleva considerablement amb l'avanç de l'edat (Jorm i Jolley, 1998). El nombre de casos nous de demència, sobretot de la MA, supera l'1 per cada 100 individus per any des del començament dels 70 anys fins als 80 (Jorm i Jolley, 1998).

1.1.3. Repercussió en la població

Els casos de demència s'incrementen de manera exponencial amb l'edat, i és previsible que els pròxims anys n'hi hagi una autèntica epidèmia mundial a causa de l'envelliment progressiu de la població. Actualment les demències constitueixen la principal causa de discapacitat i de dependència de l'ancià, i comporten una morbiditat i mortalitat molt importants, fet que suposa un cost econòmic, social i sanitari molt elevat, que principalment recau en els familiars. Els programes de detecció precoç i els tractaments disponibles en l'actualitat (farmacològics i no farmacològics) permeten una millora de la qualitat de vida del pacient i el seu cuidador, i una reducció de l'impacte econòmic i social de la malaltia.

La demència suposa una repercussió molt important en les persones que la pateixen i en el seu entorn. La qualitat de vida de qui pateix algun tipus de demència es veu afectada per les seves alteracions cognitives, funcionals i per les alteracions conductuals i psicològiques que hi poden estar associades. Així mateix, aquests individus requereixen nivells d'atenció cada vegada més grans al llarg de l'evolució de la patologia, que, juntament amb la repercussió emocional directa derivada de la malaltia, poden causar problemes de salut mental i física als responsables de tenir-ne cura i als familiars. L'assistència permanent, i en ocasions l'atenció especialitzada, que requereixen les persones amb demència és costosa i té importants implicacions econòmiques per als encarregats de la cura, per als serveis socials i els serveis d'atenció sanitària.

Hem de tenir en compte que incideix en tots els aspectes de la vida d'una persona. Interfereix per definició en la seva autonomia, inclosa la capacitat de realitzar eleccions i judicis morals. El deteriorament cognitiu i de la memòria que hi és subjacent fa que la persona abandoni les activitats amb les quals gaudia i repercuteix en les seves relacions personals. En molts casos també s'hi veuen implicades manifestacions psiquiàtriques com ansietat, depressió, psicosis i alteracions conductuals que poden limitar la llibertat de la persona. En estadis més avançats, la demència causa pèrdua de control motor i impedeix la capacitat de comunicació de pensaments i sentiments de la persona afectada, inclosos els seus desitjos, necessitats i símptomes que pateix. Aquestes circumstàncies fan que aquestes persones puguin estar exposades amb més freqüència a situacions de negligència per part de familiars o cuidadors, o a rebre una atenció mèdica més precària de l'esperable que la mateixa població no afectada de demència.

La qualitat de vida del malalt també es veu habitualment minvada, i l'ambient on es té cura d'una persona amb demència també s'ha de tenir en compte. Freqüentment, les persones dements són traslladades de la seva llar a institucions on perden la capacitat d'influir en el medi circumdant. Al llarg del procés de demència, és important que els individus puguin participar en activitats adaptades a la seva capacitat.

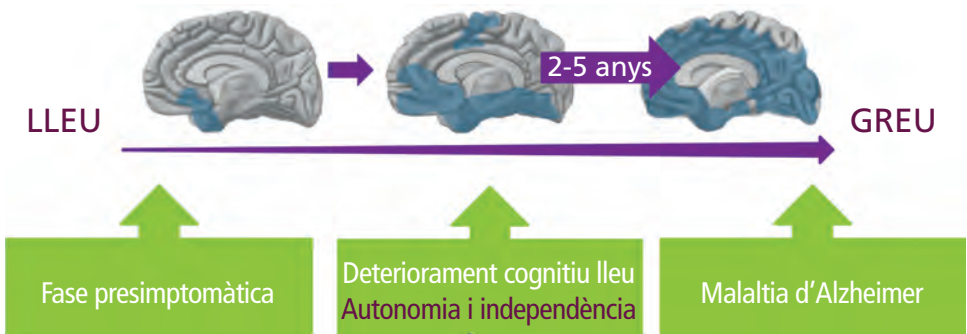
Gran part de la repercussió de la demència recau sobre els responsables de la cura del pacient. L'atenció informal de la demència és a càrrec, molt habitualment, dels cònjuges o de fills adults que, generalment, no tenen gens de capacitació ni experiència prèvia a l'hora de tenir cura de malalts. L'atenció de les demències suposa temps i té un elevat cost econòmic per als encarregats, que pateixen també per l'impacte emocional de la malaltia, així com per la responsabilitat que implica la cura. En general, els cuidadors acaben presentant problemes físics i psicològics, cosa que incideix també en un augment de mortalitat.

1.1.4. Característiques clíniques

La MA, que freqüentment ve precedida d'un estadi de deteriorament cognitiu lleuger (DCL) prodròmic, és un llarg procés que implica una durada potencial d'uns vint

anys o més. Els trastorns en la funció de la memòria episòdica són els símptomes típics inicials de la MA: els pacients repeteixen les seves pròpies paraules en la conversació, tornen a formular la mateixa pregunta o obliden les converses recents. Es tracta d'una deficiència en l'aprenentatge nou i en la codificació de la informació. Tot i que la capacitat de recuperar informació de la memòria a llarg termini finalment es redueix, una característica diagnòstica important és la dificultat per aprendre coses noves. La pèrdua de capacitat de recuperar la informació després de 3-5 minuts és una mesura de l'aprenentatge nou en els pacients amb MA i és una forma habitual de comprovar l'estat de la memòria en els exàmens o proves neurocognitives. També es pot veure deteriorat el llenguatge, manifestat per dificultats en la pronunciació de noms, subjectes i objectes. El llenguatge pot ser vague o buit, amb circumloquis i ús de termes de referència indeterminats com «cosa» i «això». Poden estar deteriorades tant la comprensió del llenguatge parlat i escrit com la repetició. Les persones amb demència poden presentar apràxia, que és el deteriorament de la capacitat d'execució de les activitats motores, encara que les capacitats motores sensorials i la comprensió de tasques estiguin intactes. La capacitat d'utilitzar objectes es pot veure alterada (per exemple la capacitat d'utilitzar un raspall per pentinar-se), així com l'activitat per realitzar actes motors coneguts (com dir adeu amb la mà). També pot aparèixer agnòsia, l'errada en la identificació de persones o objectes, a pesar de tenir la funció sensorial intacta. Els pacients poden arribar a no reconèixer els seus familiars o fins i tot la seva pròpia imatge al mirall. L'alteració de la funció executiva és una manifestació habitual a l'inici de la demència, s'altera la capacitat que permet el desenvolupament abstracte, així com la capacitat per planificar, iniciar, seqüenciar, monitorar i aturar un comportament complex. Els déficits esmentats han d'ocasionar un deteriorament significatiu de l'activitat laboral o social habitual, com anar a treballar, anar a comprar, vestir-se, rentar-se, dur a terme tasques econòmiques i altres activitats habituals de la vida quotidiana. El grau de deteriorament funcional és altament dependent del marc social del subjecte.

1.1.5. Història natural



1.1.6. Tractament

El tractament de pacients amb MA ha de ser una combinació de mesures farmacològiques i no farmacològiques que han d'iniciar-se simultàniament.

1.1.6.1. Tractament farmacològic

El tractament farmacològic és exclusivament simptomàtic. Fins ara no hi ha cap tractament capaç de modificar l'evolució natural de la MA, tot i que els esforços per aconseguir aquest fi són intensos. El tractament farmacològic simptomàtic específic té l'objectiu de millorar els aspectes cognitius i funcionals de la malaltia, tot i que probablement també modifiqui certs símptomes conductuals. S'inclouen els inhibidors de l'acetilcolinesterasa (IACE) i la memantina.

- Inhibidors de l'acetilcolinesterasa: són el donepezil, la rivastigmina i la galantamina. Són fàrmacs generalment ben tolerats, tot i que els efectes adversos gastrointestinals o d'un altre tipus obliguen a suspendre el tractament en alguna ocasió (nivell d'evidència I). No hi ha dades segures sobre la relació cost/eficàcia (nivell d'evidència I) (Clegg et al., 2001)000 people.
- Memantina: és un antagonista no competitiu dels receptors de *N*-metil-D-aspartat. És modestament eficaç a mitjà termini en les alteracions cognitives i funcionals dels pacients amb MA moderada-severa (nivell d'evidència I) (McShane, Areosa Sastre, i Minakaran, 2006).

Es duen a terme diversos assajos clínics amb fàrmacs l'estratègia dels quals s'adreça al processament d'A β 42. Principalment estratègies immunitàries per reduir la quantitat d'A β 42 al cervell. Hi ha certa incertesa sobre cap a on es dirigirà aquest tipus de tractament, pels informes de 2010 d'assajos clínics negatius que varen utilitzar diversos agents dirigits contra l'amiloide en la demència per MA. Els agents anti-tau són un desenvolupament recent apassionant, però encara no es disposa d'estudis definitius sobre aquest abordatge.

En la pràctica clínica habitual, es recomana oferir als pacients amb MA lleu o moderada el tractament amb un IACE (grau de recomanació A), tenint en compte els seus modestos beneficis i els seus escassos efectes adversos. En l'actualitat no hi ha dades que facin preferible un IACE sobre un altre (grau de recomanació A), de manera que l'elecció s'ha de basar en el perfil d'efectes adversos i de medicació concomitant (bona pràctica mèdica). El benefici obtingut inicialment es prolonga almenys un any (grau de recomanació A) i probablement durant períodes de temps més prolongats (grau de recomanació C). Quan la demència és moderada-severa es pot emprar la memantina, que és modestament efectiva (grau de recomanació A). En els pacients que ja reben un IACE, és possible afegir memantina en les fases tardanes (grau de recomanació A).

A mesura que van desapareixent alteracions conductuals, es poden utilitzar psicotròpics, com antidepressius, ansiolítics o neurolèptics.

La limitada eficàcia dels fàrmacs disponibles fins a l'actualitat ha motivat la recerca de noves estratègies farmacològiques i no farmacològiques per al tractament de pacients amb MA. Fins a l'arribada d'algun fàrmac que demostrï ser capaç de modificar el curs de la malaltia, és important destacar la teràpia no farmacològica en la MA.

1.1.6.2. Tractament no farmacològic

L'assistència als pacients amb MA no s'ha de limitar al seu diagnòstic i tractament farmacològic, sinó que s'ha d'abordar el suport i la informació sobre tots els aspectes de la malaltia al llarg de la seva evolució, com la capacitat del pacient per conduir, prendre decisions o gestionar el seu patrimoni (bona pràctica mèdica). A més a més, és important comptar amb els tractaments no farmacològics de la MA, intervencions que comparteixen els mateixos objectius generals del tractament farmacològic, és a dir, retardar el deteriorament, recuperar funcions perdudes o mantenir les preservades, millorar el control dels símptomes no cognitius, conservar les activitats de la vida quotidiana (AVD) i augmentar la qualitat de vida.

El tractament no farmacològic inclou l'estimulació cognitiva (EC) i els suplementos nutricionals (SN). Així doncs, la millor intervenció serà aquella que utilitzi la complementarietat dels tractaments farmacològics i no farmacològics, a fi que la milloria clínica que aporten els nous fàrmacs, si bé limitada en el temps i en la intensitat, es vegi incrementada quan el pacient es troba en un medi activador i socialitzant, en què s'administren els SN adequats i el tractament farmacològic corresponent.

- **Estimulació cognitiva:** es basa en el reconeixement de la **neuroplasticitat** cerebral com a mecanisme fisiològic reparador de les lesions del sistema nerviós central i el concepte de **reserva funcional** com a capacitat de substituir funcions perdudes amb recursos adquirits. Amb la finalitat de millorar o mantenir tant com sigui possible la capacitat funcional del pacient i de reduir la càrrega del cuidador, cada vegada hi ha major evidència de la utilitat d'aquesta teràpia (Cotelli, Calabria, i Zanetti, 2006; Yu et al., 2009). Per entendre el concepte d'EC, és útil comparar el cervell amb un múscul: si tenim una malaltia que destrueix un múscul de forma progressiva, sens dubte la millor opció serà exercitar tot el possible aquest múscul per hipertrofiar-lo i compensar l'atrofia produïda per la malaltia. Deixar el múscul en inactivitat, només pot facilitar la progressió de la malaltia. Amb l'EC, estam exercitant el nostre cervell per retardar l'atròfia que es produeix en la MA. D'aquesta manera, creiem que a través d'aquesta teràpia podem **alentir la velocitat de progressió de la malaltia, reduir-ne alguns símptomes emocionals** (com la irritabilitat i l'apatia), **mantenir la**

comunicació verbal i, així, millorar la qualitat de vida i disminuir la progressiva pèrdua d'habilitats funcionals per a les activitats de la vida quotidiana (García-Trujillo i Llompart Mateu, 2011).

- **Suplements nutricionals:** la **dieta** pot ser un factor molt important en l'aparició i la progressió de la malaltia. Els beneficis de la **dieta mediterrània** han estat demostrats en nombrosos estudis (Willett et al., 1995). Respecte a la MA, hi ha evidència que diferents nutrients inclosos en la dieta mediterrània poden, de forma aïllada, modificar o modular el transcurs de la malaltia o fins i tot el risc de patir-la (Clarke, 2008). No obstant això, a pesar de viure en ple Mediterrani, la nostra dieta no és sempre la recomanada, sobretot en la població anciana. A més a més, moltes vegades és difícil ingerir els nutrients adequats en les dosis adequades, com l'omega-3, present principalment en el peix, que suposaria un consum de grans quantitats de peix. Per aquest motiu, en el darrer any han aparegut diversos SN, entre els quals destaca un preparat líquid anomenat Souvenaid®, que conté precursors i cofactors que poden ser útils per protegir la membrana de les neurones. Diversos estudis ben fets han demostrat la **utilitat de Souvenaid® per millorar les funcions mnèsiques i símptomes neuropsiquiàtrics en pacients en fase lleu i moderada de la MA** (Scheltens et al., 2010, 2012).

2. Hipòtesi i objectius

2.1. Hipòtesi

L'estudi proposat pretén avaluar l'eficàcia de l'estimulació cognitiva i d'un component nutricional (Souvenaid®) en pacients amb diagnòstic d'Alzheimer establert, i la possible interacció positiva entre aquests dos components en una millora almenys a curt termini (dotze setmanes) d'alguns símptomes de la malaltia. La milloria es determinarà mitjançant una puntuació menor en les escales de rendiment de la funció de la memòria, de determinació de la capacitat cognitiva i la capacitat funcional neuropsiquiàtrica; s'espera que l'aparició d'esdeveniments adversos greus no sigui superior a l'esperada per a aquest grup de pacients, així com una bona tolerància al suplement nutricional i adherència a les intervencions.

2.2. Objectiu principal

Avaluar l'eficàcia de l'estimulació cognitiva i del suplement nutricional (Souvenaid®) en la millora del rendiment de la funció de memòria de la Neuropsychological Test Battery (NTB) a las 12 setmanes en pacients amb malaltia d'Alzheimer lleu.

2.3. Objectius secundaris

Avaluar l'eficàcia de l'estimulació cognitiva i del suplement nutricional (Souvenaid®) en la millora de la determinació de la capacitat cognitiva, capacitat funcional, neuropsiquiàtrica, a més de la seva seguretat, tolerància, adherència a les intervencions i cost econòmic a les 12 setmanes en pacients amb malaltia d'Alzheimer lleu.

3. Material i mètodes

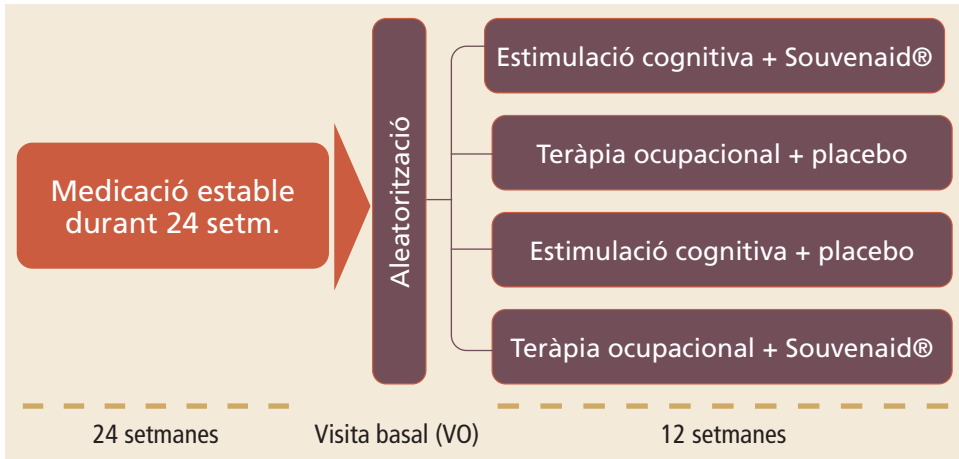
3.1. Disseny de l'estudi

Assaig clínic factorial fase II, multicèntric, aleatoritzat i cec per a l'avaluador, amb quatre branques de tractament.

3.2. Variables de valoració

- Variable principal:
 - Rendiment de la funció de memòria de la Neuropsychological Test Battery (NTB).
- Variables secundàries:
 - Capacitat cognitiva:
 - *11-item Alzheimer's disease Assessment Scale-Cognitive Subscales (ADAS-cog)*
 - *Mini-Mental State Examination (MMSE)*
 - *Clinical Dementia Rating Scale (CDR)*
 - *Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes Scores (CDR-BS)*
- Capacitat funcional:
 - *Functional Activities Questionnaire (FAQ)*
- Funció neuropsiquiàtrica
 - *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q)*
 - Escala de depressió geriàtrica (GDS)
- Seguretat, adherència i tolerància
 - S'avaluarà amb les exploracions físiques i neurològiques, constants vitals i control d'esdeveniments adversos.
 - S'analitzarà l'assistència a les intervencions

4. Protocol de l'assaig clínic



5. Població en estudi i nombre de pacients

Pacients amb malaltia d'Alzheimer en estadi lleu CDR 1, amb tractament estable durant almenys 24 setmanes. En total s'inclouen 204 pacients, 52 en cada grup de tractament.

L'estimulació cognitiva i la teràpia ocupacional es realitzen de forma gratuïta als pacients que participen en l'estudi, i es duen a terme al Centre Mente.

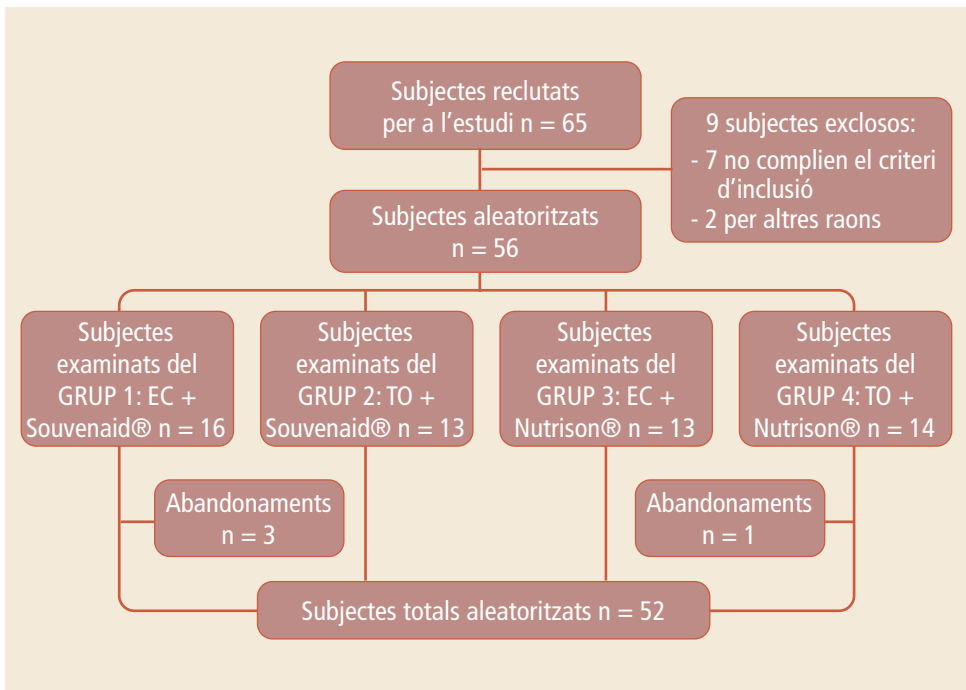
6. Criteris d'inclusió

- Diagnòstic de malaltia d'Alzheimer segons criteris DSM-IV i NINCDS-ADRDA;
- pacients amb malaltia d'Alzheimer en estadi lleu CDR 1, amb tractament estable durant almenys 24 setmanes;
- MMSE major de 20;
- pacients capaços de comprendre el consentiment informat;
- capaços de comprendre el llenguatge oral i escrit;
- capaços de realitzar exercicis d'estimulació cognitiva;

- disposició a prendre suplement nutricional;
- edat: més grans de 18 anys;
- medicació amb inhibidors de l'acetilcolinesterasa estable durant almenys tres mesos,
- disposar d'un cuidador que almenys passi 4 hores al dia amb el pacient.

7. Resultats

Fins ara s'han inclòs 65 pacients, dels quals 9 varen haver de ser exclosos, la majoria per no complir tots els criteris d'inclusió. Dels 56 pacients aleatoritzats, 16 varen caure en el grup més intervencionista (EC + Souvenaid), 13 en cada un dels grups amb una sola intervenció i 14 en el grup purament placebo (TO i Nutrison). Hi ha hagut quatre abandonaments, tots per falta d'assistència a les classes d'EC.



A la següent taula es detallen les característiques clíniques i demogràfiques de la mostra:

Taula 1 | *Característiques clíniques i demogràfiques de la mostra*

Paràmetre	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4
	E.C + SOUVENAIID® (n=13)	E.C + NUTRISON® (n=13)	T.O + SOUVENAIID® (n=13)	T.O + NUTRISON® (n=13)
	Rango; Media (DT)	Rango; Media (DT)	Rango; Media (DT)	Rango; Media (DT)
Edad (años)	67-86; 77.1 (7.6)	65-84; 74.5 (7.8)	69-87; 76.6 (5.9)	64-89; 78.5 (7.1)
Género (M/F)	7/6	5/8	7/6	2/11
Escolaridad (años)	1-4; 2.6 (1.2)	1-4; 2 (0.9)	1-4; 2.5 (1.1)	1-4; 2.2 (1.1)
Duración enfermedad (meses)	0-36; 11.1 (11.9)	0-37; 8.8 (10.7)	0-31; 7.9 (10.5)	1-24; 8.4 (7.4)
MMSE	21-28; 23.8 (2.9)	20-29; 23.7 (7.1)	21-29; 25.2 (3.1)	20-26; 23.4 (2.4)

A la següent taula es detalla l'efecte estadístic dels tractaments en cada una de les escales avaluades:

Taula 2 | *Característiques clíniques i demogràfiques de la mostra*

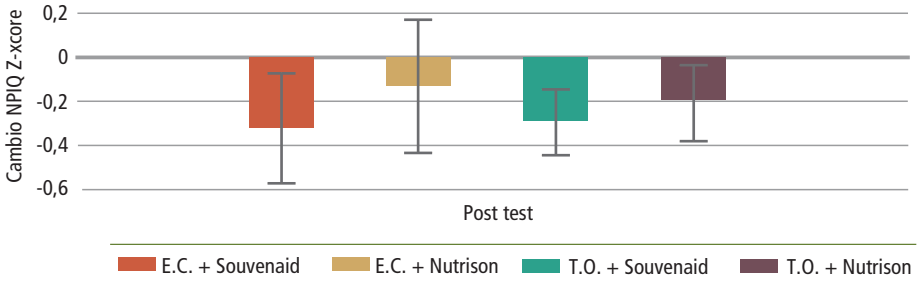
Test cognitiu	Efecto de Estimulación cognitiva	Efecto de Souvenaid	Efecto de interacción E.C * Souvenaid
Escala de calidad de la vida	$p=0,346$	$p=0,017$	$p=0,42$
NPI-Q gravedad	$p=0,651$	$p=0,067$	$p=0,293$
Fluència verbal categoria semàntica	$p=0,354$	$p=0,757$	$p=0,042$
NTB_ Wechsler memory Scale_ recuerdo verbal diferido	$p=0,041$	$p=0,096$	$p=0,765$
NTB_ Rey Auditory Verbal Learning test_ recuerdo diferido	$p=0,047$	$p=0,905$	$p=0,676$
ADAS_ denominación de objetos	$p=0,792$	$p=0,069$	$p=0,069$
ADAS_ reconocimiento de palabras	$p=0,016$	$p=0,595$	$p=0,038$
ADAS_ recuerdo de instrucciones	$p=0,059$	$p=0,99$	$p=0,99$
ADAS_ capacidad para encontrar palabras adecuadas	$p=0,067$	$p=0,535$	$p=0,836$
ADAS_ distracción	$p=0,049$	$p=0,231$	$p=0,688$

Legenda: NPIQ= Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, NTB= Neuropsychological Test Battery, ADAS= Alzheimer Disease Assessment Scale. ■ P value significatiu

■ Tendència a la significació

En l'anàlisi per veure si hi ha efecte de l'EC, de Souvenaid® o de la interacció d'ambdós; tot i que la mostra és molt petita, ja s'han trobat certes diferències significatives o tendències entre grups que suggereixen cert efecte de les intervencions. En els pacients del grup EC + Souvenaid® es va observar una disminució significativa de la simptomatologia psiquiàtrica (millora de l'estat d'ànim, ansietat, apatia, etc.).

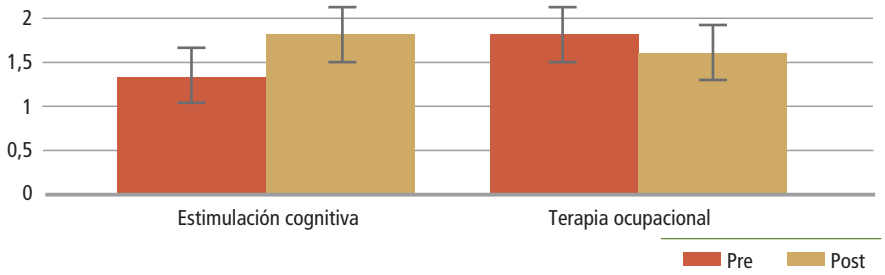
Gràfic 1 | Neuropsychiatric Inventory Questionnaire



Canvi respecte a la línia base en la Neuropsychiatric Inventory Questionnaire. L'error estàndard tan gran és degut al fet que la mostra és molt petita.

En els pacients que reberen estimulació cognitiva es va observar una millora a l'escala de memòria diferida de l'NTB, tant a la part de record visual diferit, com a la de record verbal diferit.

Gràfic 2 | Puntuaciones NTB memoria visual diferida



Gràfic 3 | Puntuaciones NTB memoria verbal diferida

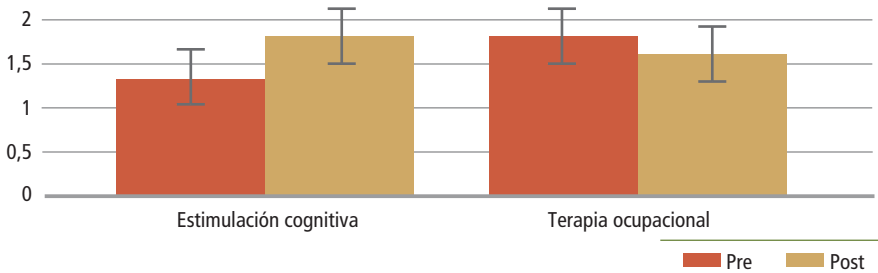


Diagrama de barres en què es mostra la millora en el record visual diferit de l'NTB en aquells pacients que han rebut EC.

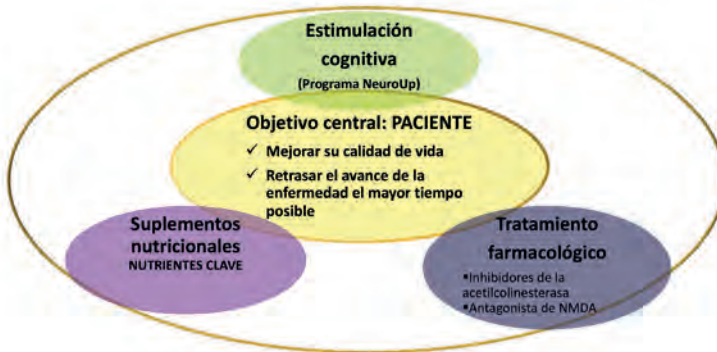
Diagrama de barres en què es mostra la millora en el record verbal diferit de l'NTB en aquells pacients que han rebut EC.

8. Conclusió

És necessari augmentar la mida de la mostra («n» calculada de 204 pacients) per poder trobar diferències estadísticament significatives i corroborar les nostres hipòtesis.

Els resultats preliminars indiquen una millora de la simptomatologia psiquiàtrica en pacients del grup Souvenaid® + EC i una tendència cap a la significació en la part diferida de memòria de l'NTB. Així doncs, la cognició millora un 33-40%. S'objectiva una possible millora de la conducta (apatia, depressió, son, irritabilitat, agitació). També sembla millorar la percepció de qualitat de vida dels pacients i cuidadors. Finalment sembla haver-hi un possible efecte sinèrgic amb l'estimulació cognitiva.

En finalitzar l'estudi, els resultats seran divulgats en congressos nacionals i internacionals i es publicaran en una revista científica internacional. En qualsevol cas, sembla clar que el millor abordatge del pacient amb MA és una atenció integral que inclou el tractament farmacològic, l'estimulació cognitiva i els suplementos nutricionals.



Referències bibliogràfiques

Clarke, R. (2008). B-vitamins and prevention of dementia. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 67(1), 75-81. <https://doi.org/10.1017/S0029665108006046>

Clegg, A., Bryant, J., Nicholson, T., McIntyre, L., De Broe, S., Gerard, K. i Waugh, N. (2001). Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 5(1), 1-137. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11262420>

Cotelli, M., Calabria, M. i Zanetti, O. (2006). Cognitive rehabilitation in Alzheimer's Disease. *Aging Clinical and Experimental Research*, 18(2), 141-143. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702783>

Delacourte, A., David, J. P., Sergeant, N., Buée, L., Wattez, A., Vermersch, P., ... Di Menza, C. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52(6), 1158-1165. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10214737>

Garcia-Trujillo, A. J. i Llopart Mateu, C. (2011). Tratamientos no farmacológicos: ¿Qué ofrecen? Bases, ámbito de aplicación y eficacia. Terapias alternativas. In A. Martínez-Lage, P; Amer Ferrer, G; Rossiñol Far (Ed.), *Alzheimer 2011. Prevención, Alzheimer, Mediterráneo: Crisol de disciplinas* (p. 217226).

Hofman, A., Ott, A., Breteler, M. M., Bots, M. L., Slooter, A. J., van Harskamp, F., ... Grobbee, D. E. (1997). Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*, 349(9046), 151-154. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09328-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09328-2)

Hy, L. X. i Keller, D. M. (2000). Prevalence of AD among whites: a summary by levels of severity. *Neurology*, 55(2), 198-204.

Jorm, A. F. i Jolley, D. (1998). The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*, 51(3), 728-733.

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... Phelps, C. H. (2011). 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* :

The Journal of the Alzheimer's Association, 7(3), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>

McShane, R., Areosa Sastre, A. i Minakaran, N. (2006). Memantine for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD003154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub5>

Scheltens, P., Kamphuis, P. J. G. H., Verhey, F. R. J., Olde Rikkert, M. G. M., Wurtman, R. J., Wilkinson, D., ... Kurz, A. (2010). Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 6(1), 1-10.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.10.003>

Scheltens, P., Twisk, J. W. R., Blesa, R., Scarpini, E., von Arnim, C. A. F., Bongers, A., ... Kamphuis, P. J. G. H. (2012). Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 31(1), 225-236. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121189>

Willett, W. C., Sacks, F., Trichopoulou, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E. i Trichopoulos, D. (1995). Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(6 Suppl), 1402S-1406S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7754995>

Yu, F., Rose, K. M., Burgener, S. C., Cunningham, C., Buettner, L. L., Beattie, E., ... McKenzie, S. E. (2009). Cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and dementia. *Journal of Gerontological Nursing*, 35(3), 23-29. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19326826>

Autors

JOAN GARCÍA CALDENTY

Palma (1982). Llicenciat en Medicina i Cirurgia per la Universitat de Cantàbria i doctor en Medicina per la Universitat d'Alcalá. És especialista en neurologia i va fer la residència a l'Hospital Ramón y Cajal de Madrid. Va fer una rotació externa a Nova York, a la Columbia University Medical Center, Division of Movement Disorders, sota la tutela de Stanley Fahn, M. D. Va fer la tesi doctoral i ha tingut una especial formació en malalties neurodegeneratives com la malaltia d'Alzheimer. Des de l'any 2014 fa feina a les Balears, al Centro Neurológico Oms 42, a la Clínica Rotger i a l'Hospital Quirón Palmaplanas, amb especial dedicació a aquestes malalties.

CARLES GARCÍA CALDENTY

Palma (1984). Llicenciat en Medicina i Cirurgia per la Universitat de Navarra. És especialista en psiquiatria i feu la residència a l'Hospital Son Llàtzer, Palma. Va fer una rotació externa a San Francisco, a l'UCSF Memory and Aging Center Clinic. Ha fet feina com a psiquiatre especialista en patologia infantil a l'Hospital Universitari Son Espases. Actualment exerceix com a psiquiatre forense al Centre Penitenciari Brians a Catalunya. Tant durant la seva formació com durant l'exercici de la seva professió ha dedicat especial atenció a la patologia psiquiàtrica a l'envelliment, sobretot amb demència.

CATALINA M. LLOMPART MATEU

Inca (1976). Llicenciada en Psicologia per la Universitat Ramon Llull de Barcelona. Psicòloga general sanitària. Psicòloga experta en neuropsicologia clínica. Formació de postgrau en rehabilitació cognitiva. Des de 2001 fa feina als centres d'estimulació cognitiva Mente, actualment com a coordinadora. Exerceix com a neuropsicòloga al Centro Neurológico Oms 42 i a la Clínica Rotger Quirón Salud.

ANTONIO J. GARCÍA TRUJILLO

Palma (1956). Llicenciat en Medicina i Cirurgia per la Universitat de València. És especialista en neurologia i va fer la residència a l'Hospital General de València. Fa quaranta anys que exerceix a les Illes Balears, amb especial dedicació a la malaltia d'Alzheimer. Va ser el principal impulsor dels centres d'estimulació cognitiva Mente, que dirigeix des de fa vint anys.

