



ANNEX V

CRITERIS DIAGNÒSTICS I DE TRACTAMENT DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER

La malaltia d'Alzheimer és una malaltia neurodegenerativa que es manifesta clínicament per una síndrome de demència. Aquesta malaltia té un impacte social molt important i és la forma de demència més freqüent, representant un 50-75% de la xifra total de casos de demència. En la malaltia d'Alzheimer s'ha demostrat una disminució de la funció colinèrgica i el tractament es basa en l'augment dels nivells de l'acetilcolina per inhibició de l'enzim acetilcolinesterasa.

Actualment estan autoritzats pel Ministeri de Sanitat i Consum quatre tipus de fàrmacs anticolinesteràsics, la tacrina, ja en desús, el donepezil, la rivastigmina i la galantamina; i un antagonista no competitiu del receptor N-metil-D-aspartà (NMDA) per a glutamat, la memantina.

La primera prescripció d'aquests medicaments, ha de ser efectuada per un metge especialista adscrit a un centre sanitari - neuròleg, geriatre, psiquiatre - amb experiència en el diagnòstic i seguiment de pacients que pateixen aquest tipus de demència.

La dispensació de la medicació es realitza a les oficines de farmàcia. Els usuaris del CatSalut requereixen la validació sanitària prèvia de les receptes mèdiques oficials.

1. Criteris diagnòstics de la malaltia d'Alzheimer

El diagnòstic clínic de malaltia d'Alzheimer depèn de criteris d'inclusió i d'exclusió, basats en dades clíniques i complementàries, que permeten establir el diagnòstic amb tres graus de certesa: definitiva, probable i possible. La confirmació definitiva només es pot obtenir a partir de tècniques histològiques *post mortem*.

Els criteris diagnòstics sistemàtics del DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*) es complementen amb els NINCDS/ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*), per tal d'establir un diagnòstic clínic de malaltia d'Alzheimer.

El grau d'afectació del pacient es pot mesurar amb una sèrie d'exàmens com: el GDS-FAST (*Global Deterioration Scale/Functional Assessment Staging*), el MMSE (*Mini-Mental State Examination*) i l'escala de demència de Blessed i col·laboradors.



1.1. Criteris diagnòstics DSM-IV per a la demència tipus Alzheimer¹

El diagnòstic de la demència tipus Alzheimer es realitza seguint els criteris diagnòstics del DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*):

- a) Alteració de la memòria (capacitat alterada per aprendre nova informació o per recordar informació prèviament apresada).
- b) Una o més de les alteracions cognitives següents:
 - Afàsia (alteració del llenguatge).
 - Apràxia (alteració de la capacitat de dur a terme activitats motores a pesar d'una funció motora intacta).
 - Agnòsia (errades en el reconeixement o en la identificació d'objectes a pesar d'una funció sensorial intacta).
 - Alteració de la funció executiva (p. ex.: planificar, organitzar, seqüenciar, abstrere).
- c) Els dèficits cognitius:
 - Causen una alteració significativa en el funcionament social o laboral.
 - Representen una disminució significativa respecte al nivell previ de funcionament.
- d) Els dèficits cognitius no són causats per:
 - Altres condicions del sistema nerviós central que causen dèficits progressius en la memòria i la cognició (p. ex.: malaltia cerebrovascular, malaltia de Parkinson, malaltia de Huntington, hematoma subdural, hidrocefàlia normotensiva, tumor cerebral, etc.).
 - Condicions sistèmiques que es coneixen com a causa de demència (p. ex.: hipotiroïdisme, deficiència de vitamina B₁₂, d'àcid fòlic o de niacina, hipercalcèmia, neurosífilis, infecció per VIH).
 - Condicions induïdes per substàncies.
- e) Inici gradual i disminució cognitiva continuada.
- f) Els dèficits no es presenten exclusivament durant un *delirium*.
- g) Cap altre trastorn de l'eix I no permet explicar millor l'alteració.

Els criteris DSM-IV distingeixen entre diverses formes d'Alzheimer:

- a) D'inici precoç, quan s'inicia als 65 anys o abans.
 - 290.10 No complicada.
 - 290.11 Amb *delirium*.
 - 290.12 Amb idees delirants . (interpretacions delirants).
 - 290.13 Amb estat d'ànim depressiu.
- b) D'inici tardà, quan s'inicia després dels 65 anys.
 - 290.0 No complicada.
 - 290.20 Amb idees delirants (interpretacions delirants).
 - 290.21 Amb estat d'ànim depressiu.
 - 290.3 Amb *delirium*.

¹ AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4a ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.



1.2. Criteris NINCDS-ADRDA per al diagnòstic de malaltia d'Alzheimer²

El grup de treball sobre el diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer creat per l'institut NINCDS (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*) i per l'associació ADRDA (*Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) va descriure els criteris clínics per establir el grau de certesa de la malaltia d'Alzheimer en: probable, possible i definitiu.

I. Criteris per al diagnòstic clínic de "malaltia d'Alzheimer probable"

Criteris:

- a) Demència establerta per un examen clínic i documentada pel *Mini-Mental State Examination*, per l'escala de demència de Blessed o per una altra exploració similar i confirmada mitjançant bateries neuropsicològiques.
- b) Dèficit en dues o més àrees cognitives.
- c) Deteriorament progressiu de la memòria i d'altres funcions cognitives.
- d) Absència de trastorns de la consciència.
- e) Inici entre els 40 i els 90 anys, més freqüent a partir dels 65 anys.
- f) Absència d'alteracions sistèmiques o altres malalties cerebrals que poguessin explicar els dèficits progressius de la memòria i la cognició.

El diagnòstic es basa en:

- a) Deteriorament progressiu de funcions cognitives específiques, com són el llenguatge (afàsia), les habilitats motores (apràxia) i la percepció (agnòsia).
- b) Dificultats per desenvolupar les activitats de la vida diària i patrons del comportament alterats.
- c) Història familiar de trastorns similars, particularment si estan confirmats neuropatològicament.
- d) Resultats de laboratori:
 - Punció lumbar normal mitjançant tècniques estàndards.
 - Patró normal o canvis inespecífics en l'electroencefalograma (EEG), amb un increment de l'activitat de les ones lentes.
 - Evidència d'atròfia cerebral en la tomografia axial computada (TAC), amb progressió documentada en observacions seriades.

Altres dades clíniques consistents amb el diagnòstic de "malaltia d'Alzheimer probable", després d'haver exclòs altres causes de demència:

- a) Curs progressiu de la malaltia.
- b) Síntomes associats de depressió, insomni, incontinència, idees delirants, il·lusions, al·lucinacions, catastrofisme verbal, descontrol emocional, agitació psicomotriu, trastorns sexuals i pèrdua de pes.
- c) Altres alteracions neurològiques en alguns pacients, sobretot els més greus, que inclouen signes motors com hipertonia, mioclonies i trastorns de la marxa.
- d) Convulsions en estadis de la malaltia més avançats.
- e) TAC normal per l'edat.

² MCKHANN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M.; KATZMAN, R.; PRICE, D.; STADLAN, E. M. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*. *Neurology*, 1984; 34: 939-944.



II. Criteris per al diagnòstic clínic de "malaltia d'Alzheimer possible"

- a) Demència en absència d'altres trastorns neurològics, psiquiàtrics o sistèmics que puguin ser causa de demència, amb variacions entre l'inici, la presentació o el curs clínic.
- b) Presència d'una malaltia sistèmica o cerebral que pugui provocar demència tot i que no se'n consideri la causa.
- c) En estudis de recerca, quan s'identifiqui un dèficit cognitiu progressiu i greu, en absència d'una altra causa identificable.

III. Criteris per al diagnòstic clínic de "malaltia d'Alzheimer definitiva".

- a) Complir els criteris de "malaltia d'Alzheimer probable".
- b) Evidències histopatològiques obtingudes per necròpsia o biòpsia.

1.3. Graus de demència segons l'escala GDS-FAST³ (*Global Deterioration Scale/Functional Assessment Stages*)

La GDS-FAST, mitjançant una entrevista semiestructurada, permet valorar la intensitat de l'afectació a partir d'aspectes cognitius i funcionals, i discrimina uns subestadis per al GDS 6 i 7 que permeten un diagnòstic més acurat a l'hora de valorar fases més avançades de la malaltia. Consta de set graus i en el cas dels graus 6 i 7 diferents subestadis :

GDS-FAST 1: Sense Deteriorament cognitiu / Normalitat

No s'objectiva dèficit de memòria en l'entrevista clínica.

GDS-FAST 2: Deteriorament cognitiu molt lleu / Oblit benigne senil

Dèficit funcional subjectiu (ex. dificultat en recordar on ha deixat objectes, en trobar les paraules adients)

GDS-FAST 3: Deteriorament cognitiu lleu / Compatible amb malaltia d'Alzheimer incipient

Dèficit en tasques ocupacionals i socials complexes i que generalment són observats per familiar i amics. Els símptomes van acompanyats d'ansietat discretament moderada.

GDS-FAST 4: Deteriorament cognitiu moderat / Malaltia d'Alzheimer lleu

Dèficits observables en tasques complexes com el control dels aspectes econòmics personals o la planificació dels menjars quan hi ha convidats,

GDS-FAST 5: Deteriorament cognitiu moderadament greu / Malaltia d'Alzheimer moderada

Decrement de l'habilitat per escollir la roba adient per cada estació de l'any o segons les ocasions.

3 REISBERG, B.; FERRIS, S. H.; DE LEÓN, M. J.; CROOK, T. *The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia*. Am. J. Psychiatry, 1982; 139: 1136-1139.



GDS-FAST 6 :Deteriorament cognitiu greu / Malaltia d'Alzheimer moderadament greu

Decrement en l'habilitat de vestir-se, banyar-se, i rentar-se

- a *Disminució de l'habilitat per vestir-se sol*
- b *Disminució de l'habilitat per banyar-se sol*
- c *Disminució de l'habilitat per rentar-se i arreglar-se sol*
- d *Disminució de la continència urinària*
- e *Disminució de la continència fecal*

GDS-FAST 7: Deteriorament cognitiu molt greu / Malaltia d'Alzheimer molt greu

Pèrdua de la parla i de la capacitat motora

- a *Capacitat de parla limitada a unes 6 paraules*
- b *Capacitat de parla limitada a una única paraula*
- c *Pèrdua de la capacitat per caminar sol sense ajuda*
- d *Pèrdua de la capacitat per sentar-se i aixecar-se sense ajuda*
- e *Pèrdua de la capacitat per somriure*
- f *Pèrdua de la capacitat per mantenir el cap erecte*

1.4 Mini-Examen cognitiu MMSE (*Mini-Mental State Examination*)^{4 i 5}

El MMSE confirma la disfunció cognitiva i té utilitat per apreciar la seva gravetat i avaluar la seva evolució al llarg del temps i la resposta al tractament.

El MMSE té sis camps d'exploració del funcionament cognitiu:

- Orientació temporal/espacial
- Memòria immediata (Fixació)
- Atenció i càlcul
- Memòria diferida (Record)
- Llenguatge i praxis constructiva

La puntuació màxima és de 30 punts. La puntuació obtinguda és més baixa quan la disfunció cognitiva és més gran. La interpretació, de la puntuació total, ha de tenir en compte dues variables importants: l'edat i el nivell d'educació.

4 FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. *Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.* J. Psychiatr Res., 1975; 12: 189-198

5 Versió validada del *Mini-Mental State Examination*. PEÑA-CASABONA, J.; AGUILAR, M.; BERTRAN-SERRA, I.; SANTACRUZ, P.; HERNÁNDEZ, G.; INSA, R.; PUJOL, A.; SOL, J. M.; BLESÀ, R; grup NORMACODEM. *Normalización de instrumentos cognitivos y funcionales para la evaluación de la demencia (NORMACODEM). I: Objetivos, contenidos y población.* Neurología, 1997; 12: 61-68.



1.5 Escala de Blessed, Tomlinson i Roth⁶

Aquesta escala valora a més a més de funcions cognitives, la capacitat per a desenvolupar les activitats quotidianes i la simptomatologia clínica dels pacients amb demència, basant-se en la mesura dels canvis següents:

- Canvis en l'execució de les activitats diàries
- Canvis en els hàbits (menjar, vestir, control dels esfínters)
- Canvis de personalitat i conducta

Com més afectat està el malalt, més alta és la puntuació obtinguda en cada àrea.

2. Criteris d'indicació i seguiment dels tractaments de la malaltia d'Alzheimer

2.1. Introducció

En la malaltia d'Alzheimer es produeixen uns canvis neuropatològics característics. Un dels més importants és la degeneració progressiva de grups de neurones colinèrgiques, que està relacionada amb les dificultats de l'aprenentatge, la disfunció de la memòria i en altres dèficits neurològics de la malaltia.

Els fàrmacs actualment autoritzats pel Ministeri de Sanitat i Consum són la tacrina, el donepezil, la rivastigmina, la galantamina i la memantina. La tacrina està pràcticament en desús degut a la seva hepatotoxicitat, motiu pel qual no queda contemplada en aquest annex.

Els quatre primers fàrmacs són colinèrgics i actuen com a anticolinesteràsics (inhibició de l'enzim acetilcolinesterasa). Només estan indicats per les formes lleus i moderades de la malaltia i alenteixen el deteriorament cognitiu del pacient. La memantina, és un antagonista no competitiu del receptor per a glutamat NMDA, que només està indicat per a fases moderadament greus i greus de la malaltia d'Alzheimer i alenteix el deteriorament funcional progressiu del pacient.

Tacrina

- | | |
|------------|--|
| 1993 | La <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) aprova la comercialització de tacrina per al tractament de les formes de lleus a moderades de la malaltia d'Alzheimer |
| Abril 1996 | El Ministeri de Sanitat i Consum autoritza la comercialització de tacrina a l'Estat espanyol. |

Donepezil

- | | |
|------------|--|
| 1996 | La <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) aprova la comercialització de donepezil per al tractament de les formes lleus a moderades de la malaltia d'Alzheimer. |
| Gener 1998 | El Ministeri de Sanitat i Consum autoritza la comercialització de donepezil a l'Estat espanyol. |

⁶ BLESSED, G.; TOMLINSON, B. E.; ROTH, M. *The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. Brit. J. Psychiatry*, 1968; 114: 797-811.



Rivastigmina

- 1997 Aprovació de la comercialització de rivastigmina a Suïssa
Maig 1998 L'Agència Europea per a l'Avaluació de Medicaments autoritza la comercialització de rivastigmina per al tractament simptomàtic de les formes lleus a moderades de la malaltia d'Alzheimer, en l'àmbit de tots els països de la Unió Europea.

Galantamina

- Juliol 2000 Autorització per Reconeixement Mutu a Europa

Memantina

- Maig 2002 L'Agència Europea per a l'Avaluació de Medicaments autoritza la comercialització de memantina per al tractament simptomàtic de les formes moderadament greus i greus de la malaltia d'Alzheimer, en l'àmbit de tots els països de la Unió Europea.
2003 El Ministeri de Sanitat i Consum autoritza la comercialització de memantina a l'Estat espanyol.

2.2. Consideracions generals

En quan a l'ús d'aquests fàrmacs cal tenir en compte les següents recomanacions:

La rivastigmina es desaconsella en pacients asmàtics o amb MPOC. Alhora, el donepezil es desaconsella en pacients que presenten arítmies cardíques o amb antecedents de quadres sincopals. En aquests casos el fàrmac d'elecció seria un dels altres anticolinesteràsics aprovats.

Tal com passa amb altres medicaments colinèrgics, es recomana tenir especial precaució quan s'utilitzin en els següents casos:

- Alteracions vasculars: en pacients amb síndrome del nòdul sinusal o amb trastorns de la conducció supraventricular (bloqueig sinusauricular o auriculoventricular).
- Alteracions gastrointestinals: úlcera gàstrica o duodenal o pacients tractats amb AINE
- Asma o malaltia pulmonar obstructiva
- Epilèpsia
- Hipertrofia prostàtica o obstrucció urinària
- Anestèsia: possible augment de la relaxació muscular tipus succinilcolina durant l'anestèsia.
- Evitar l'administració conjunta amb fàrmacs amb acció anticolinèrgica.

Es recomana tenir especial precaució, quan el fàrmac d'elecció és la memantina, en els casos següents:

- Epilèpsia
- Pacients amb insuficiència renal
- Evitar l'administració concomitant d'antagonistes de NMDA com la amantadina, la ketamina i el dextrometorfà
- Tenir en compte les possibles interaccions del fàrmac amb protectors gàstrics o diürètics



2.3. Criteris d'inclusió

D'acord amb la informació continguda en la fitxa tècnica aprovada pel Ministeri de Sanitat i Consum i les recomanacions dels membres del Consell Assessor sobre el Tractament Farmacològic de la Malaltia d'Alzheimer, els medicaments autoritzats només poden ser prescrits i dispensats als pacients que tinguin les característiques següents:

- I. Malalts amb diagnòstic de demència tipus Alzheimer segons els criteris DSM-IV.
- II. Malalts amb diagnòstic de "malaltia d'Alzheimer probable" segons els criteris NINCDS-ADRDA o amb diagnòstic de "malaltia d'Alzheimer possible" en què s'acrediti la necessitat del tractament mitjançant un informe que ho justifiqui.

Considerant els dos criteris anteriors i tenint en compte la nova situació terapèutica, només poden ser prescrits i dispensats:

a Anticolinesteràsics :

Als pacients que presentin la malaltia d'Alzheimer en forma lleu o moderada valorat segons criteris clínics recolzats sobre les escales de GDS-FAST³ de graus de demència, el *Mini-Mental State Examination* (MMSE)^{4 i 5} i l'escala de demència de Blessed i col·laboradors⁶

b Memantina :

Als pacients que presentin la malaltia d'Alzheimer en forma moderadament greu o greu valorat segons criteris clínics recolzats sobre les escales de GDS-FAST³ de graus de demència, el *Mini-Mental State Examination* (MMSE)^{4 i 5} i l'escala de demència de Blessed i col·laboradors⁶

c Memantina combinada amb un anticolinesteràsic :

Als pacients que es trobin en un estadi en el qual tan els anticolinesteràsics com la memantina estiguin indicats

2.4. Criteris d'exclusió

No són susceptibles de rebre tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer els pacients que compleixin com a mínim una de les condicions següents:

- I. Demència vascular.
 - a) Segons els criteris NINDS-AIREN⁷:
 - Demència amb malaltia vascular cerebral, presència de signes focals en l'exploració neurològica i evidència de malaltia vascular cerebral rellevant mitjançant tècniques de neuroimatge.

7 ROMAN, G. C.; TATEMICH, T. X.; ERKINJUNTTI, T. [et al.]. *Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop*. Neurology, 1993; 43: 250-260.



- Presència d'un o més dels signes següents:
 - Inici de la demència en els 3 mesos següents a un accident vascular cerebral (AVC) registrat.
 - Deteriorament brusc de les funcions cognitives i amb evolució fluctuant o escalonada.
 - b) Valor de l'escala d'isquèmia de Hachinski⁸ igual o superior a 6.
- II. Demència causada per altres patologies
- a) Malaltia per infecció del virus VIH.
 - b) Traumatisme cranial.
 - c) Malaltia de Parkinson.
 - d) Malaltia de Huntington.
 - e) Malaltia de Pick.
 - f) Malaltia de Creutzfeldt-Jakob.
 - g) Altres patologies que cursen amb demència: tumor cerebral, hipotiroïdisme, dèficit de vitamina B₁₂, d'àcid fòlic o de niacina, hipercalcèmia, neurosífilis, hidrocefàlia normotensiva, radiació intracranial, trastorns afectius amb simptomatologia cognitiva "pseudodemència" de la depressió, etc.
- III. Demència persistent induïda per substàncies (alcohol, inhalants, sedants, hipnòtics, ansiolítics o altres substàncies)
- IV. Hipersensibilitat coneguda al principi actiu prescrit, als seus derivats o a qualsevol dels excipients de la seva formulació
- V. Dones en període fèrtil i dones embarassades

2.5. Criteris per al seguiment del tractament

A l'efecte de presentar la sol·licitud de renovació de tractament, el metge especialista ha de valorar l'evolució clínica dels pacients, tenint en compte els resultats obtinguts en les proves següents:

- I. *Global Deterioration Scale/Functional Assessment Stage (GDS-FAST)*³.
- II. *Mini-Mental State Examination (MMSE)*^{4 i 5}.
- III. Escala de demència de Blessed i col·laboradors⁶.
- IV. Impressió subjectiva de millora (opcionals):
 - a) Per als malalts que viuen en la unitat familiar: *Rapid Disability Rating Scale. Part.2*⁹
 - b) Per a pacients que estan en centres o institucions: *Nurse's Observation Scale for Geriatric Patients (NOSGER)*¹⁰.

8 HACHINSKI, V. C.; ILIFF, L. D.; ZILKHA, E. [et al.]. *Cerebral blood flow in dementia*. Arch Neurol, 1975; 32: 632-637.

9 LINN, M.W.; LINN, B.S. *The Rapid Dissability Rating Scale. Part 2*. J. Am. Geriatr. Soc. 1982; 139:1136-1139.

10 SPIEGEL [et al.]. *NOSGER: Nurse's Observation Scale for Geriatric Patients. A new behavioral assessment scale for geriatric out-and in-patients*. J. Am. Geriatr. Soc., 1991; 39; 4: 339-347.



Tots aquests tractaments s'han de continuar sempre que hi hagi benefici terapèutic per al pacient, que s'ha de reavaluar específicament, entre els 12 i 18 mesos tenint en compte els resultats de les proves esmentades.

Si transcorreguts 24 mesos no es presenta o notifica la renovació de tractament, aquest podrà ser suspès o caducat.

En cas que el pacient tractat amb algun anticolinesteràsic, presenti una evolució clínica considerablement negativa o manca de benefici terapèutic (disminució de 5 o més punts en el MMSE en el termini d'un any), es pot fer una sol·licitud de renovació de tractament amb memantina sempre tenint en compte que el pacient ha de complir els criteris per al tractament amb aquest fàrmac.

2.6. Criteris de suspensió del tractament

Sense perjudici dels criteris d'inclusió, s'ha de retirar el tractament de la malaltia d'Alzheimer amb el medicament autoritzat en els casos següents:

- I. Empitjorament de l'estat del pacient en relació a la demència greu.
- II. Reaccions adverses greus del medicament que en justifiquin la retirada.
- III. Presència d'una altra patologia que contraindiqui l'administració de la medicació prescrita.
- III. Absència de resposta a la medicació a les 18 setmanes.
- IV. Qualsevol altre criteri que ho justifiqui.