



TREBALL FI DE GRAU

Efectes de l'àcid docosahexaenoic en la malaltia d'Alzheimer en portadors de l'Apolipoproteïna E4: assaig clínic aleatoritzat.

Grau en Medicina

Autor: Dolors Borniquel Agulló

Data de presentació: 19/05/2017

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

ÍNDEX

Resum del projecte	3
Introducció	9
Hipòtesi operativa	14
Objectius	14
Mètodes	15
Disseny d'estudi	15
Població	15
Criteris d'inclusió	15
Criteris d'exclusió	16
Variables	17
Instruments	18
Recol·lecció de la informació	21
Mostra	23
Anàlisi estadístic	23
Cronograma	24
Consideracions ètiques	26
Limitacions del projecte	27
Impacte esperat dels resultats	27
Conformació de l'equip investigador	28
Bibliografia	30
Glossari de sigles i abreviatures	33
Annexos	34
1. Cronologia de la malaltia	34
2. Escala GDS-FAST	35
3. Qüestionari sociodemogràfic i d'antecedents clínics	37
4. Qüestionari de Duke	38
5. Test MMSE de Folstein	39
6. Escala ADAS-cog	40
7. Diagrama de participants	45
8. Document informatiu i consentiment informat	46
9. Cronograma	50

RESUM

Introducció

L'al·lel E4 de l'apolipoproteïna E (ApoE4) constitueix un factor de risc per al desenvolupament de la malaltia d'Alzheimer (MA). Estudis observacionals han associat la ingesta d'omega 3, incloent l'àcid docosahexaenoic (DHA), amb una reducció del risc de presentar MA. Tanmateix, es poden trobar assajos clínics aleatoritzats sobre la ingesta d'omega 3 amb resultats inconsistents. Aquesta manca de coherència que pot trobar-se a la literatura podria explicar-se per la interacció de factors com el propi DHA, l'estadi patològic de la MA i el genotip d'ApoE.

Objectius

Estudiar l'efecte del DHA versus placebo en la funció cognitiva global i específica dels pacients amb malaltia d'Alzheimer en fase de deteriorament cognitiu lleu, que siguin portadors del genotip ApoE4.

Participants

400 pacients provinents de 5 hospitals de Catalunya reclutats durant un període de 6 mesos, diagnosticats de deteriorament cognitiu lleu (GDS-FAST graus 2 o 3), portadors del genotip ApoE4 i que compleixin tots els criteris d'inclusió i exclusió establerts.

Mètodes

Assaig clínic aleatoritzat, doble cec, i controlat amb placebo, que tindrà lloc entre abril de 2018 i març de 2021 a Catalunya. Els participants s'assignaran aleatòriament a un dels dos grups de tractament: intervenció (suplements de 2g/dia de DHA) i no intervenció (mateixa posologia de placebo). Es realitzaran visites de seguiment (inicial, 6 mesos, 12 mesos i 18 mesos) on s'avaluarà la funció cognitiva global i específica mitjançant escales i tests neuropsicològics validats. La variable resultat principal serà la funció cognitiva global mesurada segons el test MMSE i l'escala ADAS-cog. La variable resultat secundària serà la funció cognitiva específica mesurada segons una bateria de tests neuropsicològics que exploraran múltiples àrees.

Resultats previstos

S'espera trobar diferències estadísticament significatives en la funció cognitiva global i específica dels participants en el grup intervenció en comparació amb el grup no intervenció.

PARAULES CLAU: malaltia d'Alzheimer (MA), deteriorament cognitiu lleu, APOE4, àcids grassos omega 3 (ω 3), àcid docosahexaenoic (DHA).

ABSTRACT

Background

The apolipoprotein E4 (ApoE4) allele identifies a unique population that is at significant risk for developing Alzheimer disease (AD). Observational studies have associated ω -3 intake, including docosahexaenoic acid (DHA), with a reduced risk for incident AD. In contrast, randomized clinical trials of ω -3 fatty acids have yielded mixed and inconsistent results. Interactions among DHA, APOE genotype, and stage of AD pathologic changes may explain the mixed results of DHA supplementation reported in the literature.

Objectives

To determine if supplementation with DHA versus placebo slows global and specific cognitive decline in individuals with mild Alzheimer disease and ApoE4 genotype.

Participants

400 patients coming from 5 Catalan hospitals enrolled during a 6 month period, diagnosed of mild cognitive impairment (GDS-FAST scores 2 or 3), ApoE4 genotype and who meet the established inclusion and exclusion criteria.

Methods

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial will be conducted between April 2018 and March 2021 in Catalonia. Participants will be randomly assigned to one of the two groups of study: DHA at a dose of 2 g/d (intervention) or to identical placebo (no intervention). Validated neuropsychological tests to evaluate global and specific cognitive function will be performed at the beginning, 6 months, 12 months and 18 months of follow up. The main outcome measure will be the global cognitive function measured with MMSE test and ADAS-cog subscale. The secondary outcome measure will be specific cognitive function measured with a battery of neuropsychological tests measuring areas such as attention, memory, language, visuospatial abilities, mental flexibility, reasoning and abstraction capability.

Expected Results

It is expected to find a statistically significant difference among global and specific cognitive function for those participants on the intervention group compared to the no intervention group.

KEYWORDS: Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment, APOE4, docosahexaenoic acid (DHA), omega 3 fatty acids (ω 3).

RESUMEN

Introducción

El alelo E4 de la apolipoproteína E (ApoE4) constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA). Estudios observacionales han asociado la ingesta de omega 3, incluyendo el ácido docosahexaenoico (DHA), con una reducción del riesgo de presentar EA. Por otro lado, se pueden encontrar ensayos clínicos aleatorizados sobre la ingesta de omega 3 con resultados inconsistentes. Esta falta de coherencia en la literatura podría explicarse por la interacción de factores como el propio DHA, el genotipo de APOE i el estadio patológico de la EA.

Objetivos

Estudiar el efecto del DHA versus placebo en la función cognitiva global y específica de los pacientes con enfermedad de Alzheimer en fase de deterioro cognitivo leve, que sean portadores del genotipo ApoE4.

Participantes

400 pacientes de 5 hospitales de Cataluña reclutados durante un periodo de 6 meses, diagnosticados de deterioro cognitivo leve (GDS-FAST grado 2 o 3), portadores del genotipo ApoE4 y que cumplan todos los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Métodos

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que tendrá lugar entre abril de 2018 y marzo de 2021 en Cataluña. Los participantes se asignaran aleatoriamente en uno de los dos grupos de tratamiento: intervención (suplementos de 2 g/día de DHA) y no intervención (misma posología de placebo). Se realizarán visitas de seguimiento (inicio, 6 meses, 12 meses y 18 meses) donde se evaluará la función cognitiva global i específica mediante escalas y exámenes neuropsicológicos validados. La variable resultado principal será la función cognitiva global medida según el test MMSE y la escala ADAS-cog. La variable resultado secundaria será la función cognitiva específica medida según una batería de exámenes neuropsicológicos.

Resultados previstos

Se espera encontrar diferencias estadísticamente significativas en la función cognitiva global y específica del grupo intervención en comparación con el grupo no intervención.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, APOE4, ácidos grasos omega 3 (ω 3), ácido docosahexaenoico (DHA).

INTRODUCCIÓ

L'augment de l'expectativa de vida de la població ha generat una major prevalença de malalties neurodegeneratives, essent la malaltia d'Alzheimer (MA) la forma més comú de demència segons la Organització Mundial de la Salut (OMS). La demència és un síndrome de deteriorament global cognitiu-conductual progressiu, adquirit, degeneratiu i multietiològic¹. Amb una prevalença mundial de 46,8 milions de persones l'any 2015², la OMS estima que la demència constitueix la principal causa de discapacitat i dependència entre la gent gran de tot el món, tenint repercussions físiques, psicològiques, socials i econòmiques sobre la població³.

La MA és una entitat anatomoclínica de naturalesa neurodegenerativa i evolució progressiva que cursa amb alteracions cognitives, trastorns funcionals, símptomes conductuals i manifestacions neurològiques clàssiques, essent el deteriorament de la memòria episòdica la principal troballa⁴. Morfopatològicament es caracteritza per la presència del dipòsit extracel·lular de plaques de beta-amiloide (A β) insoluble i neurites distròfiques a l'escorça cerebral, juntament amb la presència de degeneracions intracel·lulars de cabdells neurofibril·lars de 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^{1, 4}.

Amb una etiologia incerta, poden distingir-se dues variants: la *late-onset sporadic Alzheimer's disease* (LOAD) i la *familial Alzheimer's disease* (FAD).

- La LOAD o MA esporàdica d'inici tardà, constitueix la variant més freqüent. S'associa a l'edat (>60 anys) i presenta diversos factors de risc genètics i ambientals com ara sexe femení, menor educació, malalties cerebrovasculars, factors de risc cardiovascular o traumatisme cranial previ, entre altres. Constitueix un desordre genètic complex en el qual participen múltiples gens que contribueixen a la patologia amb efectes individuals mínims, essent l'al·lel E4 de l'apolipoproteïna E (ApoE4)⁵ l'únic factor de risc validat en totes les variants de la LOAD, utilitzat com a factor diagnòstic i pronòstic de la malaltia¹.

- La segona variant és la FAD o MA familiar, i representa al voltant del 3% de tots els casos. D'inici precoç (abans dels 50 anys), és deguda a mutacions en gens de la proteïna precursora del β -amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1) o presenilina 2 (PSEN2)¹.

Cronològicament, la MA travessa diferents etapes i s'estima que l'inici del procés degeneratiu es produeix uns 20-30 anys abans que apareguin les manifestacions clíniques⁶ (**annex 1**).

- En la fase predemència (assimptomàtica) es pot trobar la MA preclínica, que cursa només amb alteracions morfo-patològiques, i la MA presimptomàtica, que es relaciona només amb portadors d'una mutació autosòmica dominant.
- La següent fase seria la predemència simptomàtica i podria considerar-se com a deteriorament cognitiu lleu, tot i que els criteris diagnòstics no estan encara validats. Es manifesta generalment per una pèrdua de memòria, típicament episòdica (relacionada amb fets autobiogràfics), sense pèrdua de l'autonomia funcional de vida diària o demència.
- La fase de demència és la que defineix la malaltia i pot classificar-se en lleu, moderada, severa i molt avançada/terminal. El curs clínic sol ser progressiu i s'accelera en estadis intermedis de la malaltia, generalment sense perllongar-se més de 10 anys a partir del moment del diagnòstic⁴.

Aquest curs evolutiu pot mesurar-se a través d'escales acceptades internacionalment, com són la *Clinical Dementia Rating* (CDR)⁷ per a la demència i la *Global Deterioration Scale - Functional Assessment Staging Test* (GDS-FAST)²⁴ per a la MA específicament. Pel diagnòstic de MA s'exigeix que el malalt hagi complert en vida els criteris diagnòstics de MA provable i que existeixen dades patològiques de confirmació obtingudes per biòpsia cerebral o necròpsia⁴. Els criteris de MA provable⁴ es poden definir segons el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition* (DSV-IV)⁹ o criteris *National*

*Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS/ADRA)*⁷.

Amb la finalitat d'un diagnòstic precoç, s'estan desenvolupant projectes com ara la *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)*¹⁰ o iniciativa de neuroimatge en malaltia d'Alzheimer. És un protocol observacional prospectiu i multicèntric que té com a objectiu a nivell global la caracterització de tests d'avaluació neurocognitiva, biomarcadors clínics en sang i líquid cefaloraquidi (LCR), proves de neuroimatge i biomarcadors genètics que permetin detectar aquestes etapes inicials de debilitat cognitiva i predir quines acabaran desenvolupant demència tipus Alzheimer. En aquesta línia, a Catalunya es pot trobar el Programa d'Informació i Consell Genètic per a demències familiars (PICOGEN)¹¹, que permet fer el diagnòstic de determinades mutacions i donar suport científic i psicològic als portadors que ho demanen.

Paral·lelament, la literatura ha posat de manifest els múltiples beneficis del consum d'àcids grassos poliinsaturats de cadena llarga omega-3 (ω 3 PUFA), presents en aliments com el peix i els fruits secs. S'ha evidenciat que poden reduir el risc de malaltia cardiovascular, càncer total i mortalitat global¹², així com representar un paper protector en el deteriorament cognitiu lleu, la demència i en el risc i progressió de la MA¹³. Es poden identificar tres tipus principals d' ω 3 PUFA: l'àcid eicosapentaenoic (EPA), l'àcid docosahexaenoic (DHA) i l'àcid docosapentaenoic (DPA), amb funcions diferenciades¹⁴. El que més s'ha relacionat amb malalties neurodegeneratives com la MA ha estat el DHA, ja que representa el tipus d'àcid gras quantitativament més important del cervell i té un paper fonamental en la formació de sinapsis neuronals i en la fluïdesa de les membranes¹⁴.

La neurodegeneració pot tenir relació amb una activació excessiva de la micròglia així com una neurotoxicitat mediada per inflamació crònica, fet que pot canviar la morfologia i funció de les espines dendrítiques (prolongacions citoplasmàtiques on es produeixen les sinapsis) i, per tant, l'eficàcia de les sinapsis¹⁵. Aquesta disgenèsia de les espines dendrítiques s'ha pogut observar en diverses malalties neurològiques associades al deteriorament cognitiu i a la deficiència d' ω 3 PUFA, disgenèsia que pot corregir-se parcialment amb la suplementació de DHA tant en neurones com en

micròglia¹⁵. Així doncs, es pot hipotetitzar que el DHA pot prevenir la neuroinflamació, normalitzant l'activitat de la micròglia i el seu efecte sobre la funció sinàptica¹⁵. S'ha vist també que els nivells de DHA estan associats amb la patogènesi de l'amiloidosi cerebral i amb la preservació dels volums hipocampals i entorrinals. Aquestes troballes suggereixen l'existència d'un rol del DHA en el metabolisme del dipòsit d'amiloid cerebral durant les etapes preclíniques o pre-demència de la MA¹⁶. Un altre dels factors que s'ha vist implicat en la homeòstasi DHA i en l'amiloidosi cerebral és l'estat de l'ApoE¹⁷. Els portadors de l'al·lel E4 presenten un menor transport del DHA cap al LCR¹⁸.

L'apolipoproteïna E (APOE) és una proteïna de 299 aminoàcids encarregada del transport de lipoproteïnes, vitamines liposolubles i colesterol cap al sistema limfàtic i sang. Sintetitzada principalment al fetge, es troba també en altres teixits com cervell, ronyó i melsa. Al sistema nerviós, el principal productor d'APO-E són els astròcits i les cèl·lules de la micròglia, mentre que moltes neurones tendeixen a expressar els receptors de l'APO-E¹. El gen de l'ApoE està localitzat al braç llarg del cromosoma 19. És un gen pleomòrfic, amb 3 al·lells principals (ApoE2, ApoE3 i ApoE4), que tradueixen diferents isoformes de la proteïna (ApoE- ϵ 2, ApoE- ϵ 3, ApoE- ϵ 4) diferint només per un aminoàcid en les posicions 112 i 158. La isoforma ϵ 4 s'expressa en un 15% de la població general i en un 45% de la població amb MA¹⁸. Els subjectes homozigots portadors de l'al·lel E4 (genotip ApoE ϵ 4/4) tenen alt risc de patir MA, i aquells subjectes heterozigots portadors d'un únic al·lel E4 (genotip ApoE ϵ 3/4; ϵ 2/4), presentarien un risc intermig¹⁹. Els subjectes portadors de l'al·lel E2 (genotip ApoE ϵ 2/3) per contra, tenen un efecte protector vers la MA¹.

Malgrat l'existència d'assajos clínics aleatoritzats sobre l'administració d' ω -3 en pacients amb MA simptomàtica amb resultats negatius^{20,21}, estudis en model animal, observacionals i assajos clínics en estadis de pre-demència suggereixen que la suplementació amb ω -3 podria endarrerir el deteriorament de la memòria recent en portadors de l'ApoE4²². Interaccions entre DHA i suplementació a curt termini²³, genotip ApoE i diferents estadis patològics de la MA podrien explicar aquesta disparitat de resultats que es pot trobar a la literatura²⁴. Els mecanismes pels quals l'al·lel ϵ 4 de l'APOE podria alterar el correcte subministrament de DHA al cervell podrien ser susceptibles a la suplementació amb DHA en estadis de pre-demència. L'evidència d'un catabolisme

de DHA accelerat (activació de fosfolipases i vies d'oxidació entre d'altres) podria explicar la manca d'eficàcia de la suplementació ω -3 en MA simptomàtica (fase demència). Així doncs, l'associació de benefici cognitiu gràcies als suplementes de DHA en fases de pre-demència però no quan la demència ja s'ha establert, suggereix que la suplementació en fases inicials pot endarrerir l'aparició de símptomes i el consegüent risc de MA en aquells pacients portadors de l'ApoE4²⁴.

Per això l'objectiu d'aquest estudi és estudiar l'efecte de l'àcid docosahexaenoic versus placebo en la funció cognitiva global de pacients amb malaltia d'Alzheimer en fase de deteriorament lleu i portadors de l'al·lel ApoE4.

HIPÒTESI OPERATIVA

Hipòtesi principal

La funció cognitiva global dels pacients amb malaltia d'Alzheimer en fase de deteriorament cognitiu lleu portadors de l'al·lel ApoE4, serà millor en el grup intervenció (DHA) que en el grup control (placebo).

Hipòtesi secundària

La funció cognitiva específica dels pacients amb malaltia d'Alzheimer en fase de deteriorament cognitiu lleu portadors de l'al·lel ApoE4, serà millor en el grup intervenció (DHA) que en el grup control (placebo).

OBJECTIUS

Objectiu principal

Estudiar l'efecte de l'àcid docosahexaenoic versus placebo en la **funció cognitiva global** de pacients amb malaltia d'Alzheimer en fase de deteriorament lleu i portadors de l'al·lel ApoE4.

Objectiu secundari

Estudiar l'efecte de l'àcid docosahexaenoic versus placebo en la funció cognitiva específica de pacients amb malaltia d'Alzheimer en fase de deteriorament lleu i portadors de l'al·lel ApoE4.

MÈTODES

Disseny d'estudi

Es tracta d'un estudi experimental, assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo, en pacients amb MA fase de predemència asimptomàtica (o deteriorament cognitiu lleu) i portadors de l'al·lel ApoE4. Els pacients s'assignaran de forma aleatòria a un dels següents grups d'estudi:

- Grup 1 o Intervenció (I): suplementació de 2 g/dia de DHA durant 18 mesos, en forma de 2 comprimits diaris d'1 g cadascun de DHA derivat d'alga⁶.
- Grup 2 o No Intervenció (NI): càpsules de placebo idèntiques en aparença compostes per blat de moro o oli de soja, que s'hauran de prendre amb la mateixa posologia⁶.

Població

Es recollirà una mostra de 400 pacients en base a estudis previs de característiques similars¹⁸, provinents de 5 centres hospitalaris de Catalunya: Hospital de Bellvitge, Hospital Clínic, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital del Mar i Hospital Vall d'Hebron. El període de reclutament serà de 6 mesos o fins a completar la mostra. El període de seguiment començarà amb l'inici del tractament i finalitzarà als 18 mesos.

L'elecció dels participants es planteja de la següent manera:

Criteris d'inclusió

- Diagnosticats de deteriorament cognitiu lleu, mitjançant una puntuació en l'escala GDS-FAST⁸ grau 2 o 3 (**annex 2**).
- Siguin portadors de l'al·lel E4 de l'Apolipoproteïna E: genotip ApoE ϵ 4/4, ϵ 3/4, ApoE ϵ 2/4. La determinació es farà per tècnica de reacció en cadena de la polimerasa (PCR) a partir d'una extracció de sang venosa perifèrica²⁵.
- Edat \geq 50 anys.

- Residents a Espanya.
- Que parlin català, castellà o anglès.
- Visió i audició en bones condicions per tal de possibilitar la realització dels tests pertinents.
- Absència de contraindicacions mèdiques per participar a l'estudi, determinat en base a la història clínica del pacient realitzada per un metge responsable dels centres hospitalaris associats a l'estudi.
- Capacitat d'ingerir medicació via oral.
- Consum diari de DHA \leq 200 mg/dia en els dos mesos previs a l'inici de l'estudi, determinat mitjançant un qüestionari abreujat de freqüència d'ingesta de DHA²⁶.
- Paràmetres analítics (VSG, hemograma complet, electròlits, calci, glucosa, funció renal (urea i creatinina), funció hepàtica (AST, ALT, GGT, FA), funció tiroïdal (TSH, T4), vitamina B12, àcid fòlic, serologies de sífilis, VIH i borrelia) dins els límits de la normalitat.

Criteris d'exclusió

- Demència amb un grau diferent de 2 o 3 en l'escala GDS-FAST⁸.
- Puntuació \geq 4 en l'escala modificada d'isquèmia de Hachinski²⁷.
- Antecedents personals en els últims dos anys d'epilèpsia, convulsions, lesió cerebral focal, traumatisme cranial amb pèrdua de consciència o criteris del DSM-IV⁹ per a trastorn psiquiàtric major (psicosi, depressió major, trastorn bipolar, abús d'alcohol o altres substàncies).
- Evidència d'una alteració clínica o analítica que faci al subjecte inadequat per a rebre aquest fàrmac, avaluat segons criteri del metge responsable del seguiment del pacient per part dels centres associats a l'estudi. S'inclouen alteracions hematològiques, hepàtiques, cardiovasculars (antecedents de fibril·lació ventricular, taquicàrdia ventricular), pulmonars, gastrointestinals, endocrines, metabòliques, renals, o altres malalties sistèmiques o anormalitats analítiques.

- Presència de neoplàsia activa (es poden incloure tumors de la pell diferents a melanoma i malalts amb càncer de pròstata estable).
- Pacients que presentin reacció al·lèrgica al DHA o als excipients dels comprimits de tractament o placebo.
- Pacients que segons judici mèdic no puguin complir amb el tractament o acudir a les vistes programades de seguiment.

Definició de les variables

Les variables principals de l'estudi són la suplementació amb DHA i la funció cognitiva.

La variable independent/exposició (qualitativa nominal) serà la suplementació amb DHA: si o no. La variable dependent (quantitativa discreta) serà resultat dels tests que avaluen la funció cognitiva. Es calcularà a posteriori el grau de variació de la funció cognitiva final respecte a la mesura inicial. Utilitzarem les escales de valoració global *Mini Mental State Examination* (MMSE de Folstein)²⁸ i *Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive sub-scale* (ADAS-cog)²⁹ per determinar la funció cognitiva general i una bateria de tests neuropsicològics específics³⁰ per determinar la funció cognitiva per dominis cognitius específics: l'atenció, la memòria (episòdica i de procediment), el llenguatge, les habilitats visuoespacials, la flexibilitat mental, el raonament i l'abstracció. Les mesures es realitzaran a l'inici, als 6 mesos, 12 mesos i 18 mesos, i es calcularà la variació restant la mesura inicial a la final (18 mesos). Les mesures intermèdies serviran com a control d'adhesió i tolerància del tractament.

La resta de variables estudiades seran secundàries. Es tracta de variables que poden relacionar-se amb l'eficàcia de la intervenció i moltes d'elles es relacionen amb l'evolució natural de la malaltia. Es recolliran mitjançant la realització d'un qüestionari i d'una entrevista personal en la visita basal i en les posteriors visites de seguiment:

- Sexe (variable qualitativa nominal dicotòmica)
- Edat (variable quantitativa discreta)
- Índex de massa corporal (IMC) (variable quantitativa continua)
- Lloc de residència (variable qualitativa nominal)

- Presència d'antecedents familiars de MA (variable qualitativa nominal)
- Nivell educatiu (variable qualitativa ordinal)
- Grau de suport familiar: avaluat mitjançant el qüestionari de Duke³¹ (variable qualitativa ordinal)
- Aparició d'efectes adversos per intolerància al DHA o als excipients dels suplementos (DHA o placebo): si/no (variable qualitativa nominal dicotòmica)
- Adherència al tractament, avaluat mitjançant el test de Morisky-Green³²: si/no (variable qualitativa nominal dicotòmica)
- Abandonament de l'estudi: si/no (variable qualitativa nominal dicotòmica)
- Estat del genotip de l'al·lel ApoE4: genotip ApoE ε4/4; ε3/4; ε2/4 (variable qualitativa nominal).

Instruments

- Història clínica facilitada pels metges responsables que porten al pacient en les consultes de neurologia dels hospitals de referència del nostre estudi. Constaran aquelles dades rellevants de la malaltia actual, els antecedents patològics i familiars, la medicació actual i la història d'al·lèrgies o hàbits tòxics. També constaran aquelles dades necessàries que formen part dels criteris d'inclusió i exclusió i que han de ser valorades segons judici mèdic.
- Escala modificada d'isquèmia de Hachinski²⁷, complimentat pel doctor responsable.
- Anàlisi sanguínia amb VSG, hemograma complet, electrolits, calci, glucosa, funció renal (urea i creatinina), funció hepàtica (AST, ALT, GGT, FA), funció tiroïdal (TSH, T4), vitamina B12, àcid fòlic, serologies de sífilis, VIH i borrelia. Per tal de descartar causes potencialment reversibles de demència, i per al cribatge de comorbiditats. Es determinarà a partir d'una mostra de sang venosa perifèrica en un laboratori independent, que serà el mateix per a tots els participants per tal de minimitzar diferències de tècnica.
- Qüestionari complimentat pel pacient on es recullen dades sociodemogràfiques i resta de variables secundàries, així com dades de contacte personal i dels familiars (**annex 3**).

- Qüestionari de Duke³¹, per tal d'avaluar el grau de suport social i funcional del pacient (**annex 4**).
- Test de test de Morisky-Green³², per avaluar l'adherència al tractament. Consisteix en una sèrie de 4 preguntes de contrast amb resposta dicotòmica si/no, que reflexa la conducta del participant en relació amb el tractament.
- Exploració neuropsicològica mitjançant escales de valoració de la funció cognitiva: MMSE²⁸ (**annex 5**), ADAS-cog²⁹ (**annex 6**) i bateria de tests neuropsicològics³⁰. L'objectiu principal de l'exploració neuropsicològica en la MA lleu és demostrar l'existència de trastorns cognitius i determinar les seves característiques i intensitat³³. Aquesta exploració busca determinar quines àrees es troben més afectades i quines preservades. Una de les alteracions més precoces és la pèrdua de memòria episòdica, però també es poden trobar apràxia, agnòsia, acalcúlia, alèxia, agrafia i síndromes focals d'afàsia. El procés d'exploració neuropsicològica pot estructurar-se de més general a més específic segons:

1. Exploració bàsica mitjançant una entrevista estructurada i probes de cribratge com per exemple el MMSE de Folstein²⁸.
2. Exploració general breu-intermèdia per a determinar el nivell de deteriorament. Un exemple és l'escala ADAS-cog²⁹, una prova específica de la malaltia d'Alzheimer que valora els símptomes majors característics i és un indicador sensible de l'evolució.
3. Exploració general detallada, on es pot realitzar una bateria de tests neuropsicològics combinats. Donat que no hi ha un bateria estandarditzada, en aquest cas s'han escollit els següents³⁰, tal i com es mostra a continuació en la figura 1:

Atenció	
Atenció	Span de dígits directe i invers ³⁴ Span visuo-espacial directe i invers ³⁴
Distribució espacial de l'atenció	Test de cancel·lació ³⁵
Memòria	
Bateries globals	Bateria de memòria de Signoret ³⁶ Escala de memòria de Weschler revisada ³⁷
Memòria Episòdica Verbal (Serial)	Test de Record Selectiu ³⁰
Memòria Episòdica Visual	Figura Complexa de Rey ³⁸
Memòria de Treball	Test d'adició auditiva serial ³⁸
Memòria Semàntica	Test de Vocabulari de Boston ³⁹ Vocabulari (WAIS) ³⁴ Fluència verbal ³⁸
Memòria de procediment	Torre de Toronto (modificada) ³⁰
Llenguatge	
Llenguatge	Test d'avaluació de l'afàsia ⁴⁰ Token Test ⁴¹
Habilitats Visuoespacials	
Capacitat Visuoespacial	Figura Complexa de Rey ³⁸ Dissenys amb cubs (WAIS) ³⁴ Trencaclosques (WAIS) ²⁷
Funció Executiva	
Flexibilitat Mental	Test de Wisconsin ⁴² Trail Making Test (forma B) ⁴³ Stroop Test ⁴⁴
Raonament y Abstracció	
Raonament y Abstracció	Test de Comprensió (WAIS) ³⁴ Test de Analogies (WAIS) ⁴⁵

Figura 1: taula que detalla la bateria de tests neuropsicològics específics per a cada àrea.

- Les dades s'inclouran en una base de dades informatitzada dissenyada específicament per a l'estudi.

En l'estudi es farà servir l'idioma català predominantment però hi haurà possibilitat d'escollir idioma castellà o anglès segons preferència del participant.

Recol·lecció de la informació

L'estudi es presentarà al Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica (CEIC) de cada Hospital participant. Un cop aprovat, es registrarà a la base de dades dels estudis europeus de l'Agència Europea del Medicament (<http://eudract.ema.europa.eu/>). S'adjunta un diagrama de flux que mostra de manera esquemàtica el procés que seguiran els participants de l'estudi (**annex 7**).

Es convidaran a participar 5 hospitals amb un alt volum de pacients, presos com a referència de la població catalana: Hospital de Bellvitge, Hospital Clínic, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital del Mar i Hospital Vall d'Hebron. Es contactarà amb els serveis de neurologia dels centres per formar un grup de neuròlegs que conformaran l'equip investigador i que coneixeran amb profunditat el protocol d'estudi. L'investigador principal del projecte serà l'encarregat de coordinar els diversos representants dels centres. També tindrà la funció de resoldre els dubtes que vagin sorgint i de l'assessorament al llarg de la realització de l'estudi.

El reclutament dels pacients es realitzarà des de cadascun dels centres associats, on s'identificaran aquells pacients que acudeixin al servei amb deteriorament cognitiu lleu i que puguin ser susceptibles de complir els criteris d'inclusió i exclusió de l'estudi, mitjançant un mostreig consecutiu no probabilístic. S'informarà verbalment als participants potencials de la possibilitat de participar en l'estudi i es lliurarà per escrit un document informatiu on s'explicarà en què consisteix l'estudi i quins riscos comporta, així com el document de consentiment informat (CI) (**annex 8**). També es procedirà a la realització d'una extracció de sang venosa perifèrica per tal d'enviar-la a un laboratori independent on es determinaran els paràmetres analítics especificats anteriorment així com l'estat del genotip de l'ApoE4. Serà important explicar al participant que l'analítica es realitza abans de la inclusió en l'estudi, ja que és necessària per a conèixer si compleix els criteris d'inclusió.

Previ a l'assignació del participant en un dels dos grups d'estudi, i un cop identificats els potencials participants per part dels neuròlegs, es convocarà als participants a una visita basal on hauran d'acudir amb:

- El consentiment informat signat
- Una còpia de la història clínica facilitada pel neuròleg del centre associat complet amb les característiques necessàries detallades en l'apartat d'instruments.
- Qüestionari GDS-FAST complimentat pel doctor responsable del pacient en les consultes de neurologia dels hospitals de referència del nostre estudi.
- Els resultats de l'anàlítica sanguínia, sol·licitada pel metge responsable.
- Un qüestionari omplert pel participant que recull dades sociodemogràfiques i d'interès per a l'estudi.

En aquesta visita basal, es realitzarà una entrevista personalitzada on es valorarà si es compleixen els criteris d'inclusió i exclusió, així com la voluntat del pacient en participar a l'estudi. En cas afirmatiu, s'introduiran totes les dades aportades pel participant en la base de dades informatitzada dissenyada específicament per a l'estudi. Serà en aquest moment on es procedirà a l'assignació de manera aleatòria en un dels dos grups d'estudi, mitjançant una aplicació informatitzada. Es lliurarà el tractament al participant i s'explicarà verbalment i per escrit la posologia d'aquest i en què consistiran les visites de seguiment.

En aquest moment comença la fase de seguiment, i es citarà al participant a les visites que es realitzaran a l'inici, als 6 mesos, 12 mesos i 18 mesos amb un laboratori independent de neuropsicologia. Seran els encarregats de realitzar els tests neuropsicològics així com d'introduir els resultats a la base de dades informàtica. També seran els encarregats de recollir, al començament de cada visita, dades sobre l'adherència al tractament mitjançant el test de test de Morisky-Green⁴⁴ i l'aparició d'efectes indesitjats, en cas que n'hi hagin. Donada la nombrosa quantitat de tests que s'hauran de dur a terme per cada participant, i per tal de no cansar-los en excés, es considera cada visita de seguiment com un subconjunt de dues visites separades per un dia, d'aproximadament una hora de duració cadascuna. Cal esmentar que es tracta d'un estudi concurrent és a dir, que ambdós grups es seleccionen, tracten i segueixen de manera simultània.

Un cop finalitzat el període de seguiment, s'enviarà la base de dades complerta amb tota la informació necessària, correctament identificada i ordenada, a l'investigador principal per tal que aquest pugui realitzar l'anàlisi estadístic.

Càlcul de la grandària mostral

Pel càlcul de la mida mostral s'han tingut en compte els següents paràmetres:

- Marge d'error: es considera 5%
- Nivell de confiança: es considera 95%
- Mida de la població: 38.700 persones. El nombre de persones a Catalunya amb MA és de 86.000 persones⁴. Si tenim en compte que aproximadament un 45% presenta l'al·lel ApoE⁴, tenim que la població a estudiar és de 38.700 persones aproximadament.

En base a estudis previs de característiques similars¹⁸, s'ha obtingut que la mida mostral estimada és de 380 participants per tal de rebutjar la hipòtesi nul·la. Per tal de deixar marge per a possibles pèrdues al llarg de l'estudi, es posarà com a referència el reclutament de 400 participants.

Pla d'anàlisi

Es realitzarà una depuració de la base de dades amb la finalitat d'eliminar els possibles errors i de validar les dades introduïdes. Es realitzarà també un estudi descriptiu de les característiques basals del participants, expressant els resultats de les variables qualitatives en forma de freqüències i percentatges, i les variables quantitatives en forma de mediana, mitjana, desviació típica, mínim i màxim. També es realitzarà una comparativa basal entre grups (intervenció i control), per tal de confirmar que aquests siguin homogenis. En cas de trobar diferències basals en variables clínicament rellevants entre els grups de seguiment, es plantejarà la possibilitat de realitzar un anàlisi comparatiu per nivells d'aquesta variable.

Es realitzarà un anàlisi per intenció de tractar. L'anàlisi consistirà en la identificació de diferències estadísticament significatives en la mitjana de variació de la funció cognitiva (diferents tests cognitius) dels subjectes amb deteriorament cognitiu lleu portadors de l'al·lel ApoE4 que prenguin suplement de DHA, versus els que prenguin placebo. Es compararà la mitja de les diferències del grup intervenció (I) i no intervenció (NI) amb el test de T de Student per a dues mostres independents, ja que es tracta d'una comparació de mitjanes, entre una variable qualitativa nominal i una quantitativa discreta. Les dades es representaran en forma de gràfic per a cada un dels tests realitzats. Les dades s'analitzaran mitjançant el programa IBM SPSS Statistics Versió 21®. S'estimarà un interval de confiança (IC) del 95%, i un nivell de significació alfa de 0'05.

Cronograma d'activitats

El període estimat per a la realització d'aquest estudi és de 30 mesos, tal i com es detalla en el cronograma adjunt (**annex 9**).

Disseny i elaboració del protocol d'estudi i base de dades (abril 2018): Redacció del protocol d'estudi i de la informació per als professionals encarregats del seguiment dels pacients.

Reunió amb el CEIC per la seva aprovació (maig 2018): Presentació del protocol d'estudi al comitè d'ètica encarregat de la seva aprovació.

Presentació de l'estudi als centres seleccionats (juny 2018): Xerrada de presentació de l'estudi i sessió informativa i formació per a l'equip d'investigadors clínics que s'encarregarà del seguiment dels pacients. Es farà entrega del material i del protocol amb tota la informació necessària.

Període de reclutament de participants (juliol-desembre 2018): Selecció de la mostra a estudiar, valorant que cada pacient compleixi amb els criteris d'inclusió i exclusió esmentats anteriorment. Es realitzarà en les consultes de neurologia dels 5 hospitals que s'adhereixin a participar a l'estudi. Aquesta etapa també inclou la deguda informació i comunicació als pacients de l'existència d'aquest estudi i de la possibilitat

de participar-hi. Es proporcionarà tota la informació per escrit així com un consentiment informat que hauran de signar.

Es realitzarà una visita basal on es comunicarà al pacient si ha estat seleccionat per a participar en l'estudi o no. En cas afirmatiu, s'assignarà al pacient en un dels dos grups de manera aleatòria, sense que ni l'investigador ni el pacient coneguin el grup.

Període de seguiment (juliol 2019-juny 2020): Aquest període comença amb la presa de la primera dosi de medicació i té una durada de 18 mesos, fins a la presa de la última dosi. Serà important en aquesta fase incidir en la correcta realització del tractament, així com de la importància de notificar qualsevol efecte advers en cas que aparegui. El seguiment serà dut a terme per l'equip de neuropsicòlegs i supervisat per l'investigador principal.

Així doncs s'estructuraran 4 visites que es subdividiran en dues, separades per 1 dia i d'una hora de duració cadascuna, per tal que el participant no es fatigui durant la realització dels tests. Els resultats es recolliran en un programa informàtic on cada pacient estarà assignat a un codi. Per controlar el grau d'adherència al tractament es farà servir el test de Morisky-Green⁴⁴.

Serà important que tots els pacients acudeixin a les cites programades, fet que es recordarà via telefònica als participants uns dies abans. Es considerarà abandonament del tractament la no presència a 2 cites de seguiment i haurà de notificar-se degudament a l'investigador principal.

Anàlisi de dades (juliol-agost 2020): Recollida de dades i anàlisi estadístic, prèvia revisió per descartar possible errors. Es tindran en compte tots els pacients (anàlisi per intenció de tractar), inclosos els que no hagin complert amb la intervenció assignada (s'inclouen errades de compliment del tractament).

Discussió de resultats i elaboració de l'informe final (setembre-novembre 2020): L'investigador principal serà l'encarregat de la valoració final de l'estudi i tancament del mateix. S'elaborarà un informe amb els resultats i les conclusions descrites.

Publicació i divulgació de l'estudi (desembre 2020-març 2021): Es procedirà a la publicació de l'assaig clínic en revistes científiques d'alt impacte, així com a la difusió dels resultats en congressos científics d'experts.

ASPECTES ÈTICS I CONSIDERACIONS ADDICIONALS

Aquest estudi estarà regit pels principis ètics acceptats en investigació biomèdica amb éssers humans, per la qual cosa es protegiran els seus drets i es vetllarà pel benestar del subjectes participants en la investigació. El projecte respecta l'establert en les lleis i normes nacionals (Llei 14/2007, de 3 de juliol, d'Investigació Biomèdica) i internacionals (Declaració d'Hèlsinki i Tokio) sobre els aspectes ètics. Serà imprescindible la col·laboració del Comitè Ètic d'Investigació Clínica dels diferents Hospitals participants per l'aprovació del projecte d'estudi, així com del full d'informació pel pacient i el consentiment informat.

Es redacta el CI conforme les normes establertes per la institució, la Bona Pràctica Clínica i els requisits legals pertinents. S'informarà als participants sobre l'estudi mitjançant un document d'informació per al participant potencial, així com del seu caràcter voluntari, confidencial i anònim. Posteriorment s'obindrà la signatura del CI de tots els subjectes, tant del grup exposició com del grup control (placebo), que hauran d'acceptar voluntàriament participar en l'estudi, assegurant-se, el representant de cada centre i l'investigador, que han comprès la informació en la seva totalitat i que s'han resolt els dubtes que hagin pogut sorgir.

A fi de mantenir la confidencialitat dels participants es codificarà la seva identitat durant les següents intervencions: la recollida d'informació (només es recolliran dades íntimes imprescindibles i s'emmagatzemaran els qüestionaris en un lloc protegit), l'automatització de les dades (dissociació d'informació i encriptació de fitxers, claus d'accés a fitxers, destrucció d'arxius i mostres biològiques quan no siguin necessàries o culmini l'estudi) i la publicació de resultats.

POSSIBLES LIMITACIONS DEL PROJECTE

Una de les possibles limitacions és que la duració de la intervenció (18 mesos) sigui massa curta per tal que es produeixin variacions significatives en les variables d'estudi. A més a més també podria existir una menor representativitat de la mostra respecte la població per haver realitzat un mostreig consecutiu no probabilístic així com un possible biaix de Berkson.

Podria haver-hi una pèrdua de seguiment per fatiga del participant en la realització dels tests neuropsicològics, pel deteriorament propi de la MA o bé per abandonament. S'hauria de considerar també un possible efecte Hawthorne. Un altre fet limitant podria ser el cost econòmic.

Per altra banda cal destacar que es tracta d'un assaig clínic aleatoritzat, un tipus d'estudi amb un disseny pensat per tenir una gran validesa interna i força de causalitat, que proporciona una elevada qualitat d'evidència científica. Es farà servir una tècnica d'emascarament de doble cec per evitar possibles biaixos. Si els resultats mostren certa tendència, aquest estudi podria ser una referència i establir les bases per a estudis de major envergadura.

Aquest estudi podria extrapolar-se en poblacions amb prevalences i característiques basals similars (validesa externa).

IMPACTE ESPERAT DELS RESULTATS

Resultat esperat: Mitjançant aquest estudi es vol identificar l'eficàcia estadísticament significativa de la suplementació amb DHA en l'endarreriment de la progressió de la malaltia d'Alzheimer, en aquells pacients amb deteriorament cognitiu lleu que siguin portadors de l'al·lel ApoE4.

Indicador: Una menor progressió en el grau de deteriorament cognitiu expressat com a mitjana de variació en unitats, mitjançant l'avaluació amb tests neuropsicològics globals i específics, del grup tractat amb DHA respecte al grup tractat amb placebo.

Beneficiari: Aquelles persones que tinguin alt risc de desenvolupar malaltia d'Alzheimer pel fet de ser portadores de l'al·lel E4 de l'APOE, i que es trobin en estadis inicials de deteriorament cognitiu.

A nivell de salut pública, podria representar una bona línia de tractament de la MA, constituint un nou pilar juntament amb els tractaments actuals. Aportaria benefici en quant a l'endarreriment de la progressió de la malaltia, disminuint la comorbiditat que aquesta comporta i augmentant la qualitat de vida dels qui la pateixen.

Els resultats seran publicats en revistes nacionals i internacionals. A més, s'enviaran pòsters, tríptics i informació a les societats espanyoles, europees i estrangeres de neurologia per al major benefici dels pacients afectats. També s'assistirà a congressos científics de caire internacional. Els resultats obtinguts de l'estudi podrien donar lloc a la generació de futures hipòtesis.

CONFORMACIÓ DE L'EQUIP INVESTIGADOR

L'equip investigador estarà format en primer lloc per l'investigador principal, que serà l'encarregat de la redacció del protocol així com de la coordinació dels diferents equips i supervisió durant la realització de l'estudi. Serà l'encarregat de donar solució als possibles dubtes o problemes que puguin sorgir.

També es comptarà amb la participació de neuròlegs representants dels 5 centres hospitalaris escollits de Catalunya, que seran els encarregats de la identificació i reclutament dels participants, així com investigadors que s'encarregaran de realitzar les visites basals i d'incloure o no a l'estudi els potencials participants.

Estaran associats a l'estudi un informàtic, encarregat del disseny i creació de la base de dades on es recollirà tota la informació de l'estudi, així com de l'aplicació encarregada de l'aleatorització de la mostra. Un laboratori d'anàlisis clíniques independent, que s'encarregarà del processament de les mostres de sang venosa. Un equip de neuropsicòlegs que seran els responsables de la realització de les visites de seguiment.

Un estadístic que serà l'encarregat d'agrupar totes les dades i de l'anàlisi d'aquestes i l'investigador principal, que s'encarregarà de publicar l'informe final de l'estudi amb els resultats. També serà l'encarregat de fer-ne divulgació ja sigui en revistes científiques com en congressos o altres mitjans.

BIBLIOGRAFIA

1. Allegri RF, Vázquez S, Sevlever G. Enfermedad de Alzheimer: Nuevos paradigmas diagnósticos. 1ª ed. Buenos Aires: Polemos, 2013.
2. Impacto E, De La Demencia G. Informe Mundial sobre el Alzheimer 2015 n.d.
3. OMS. Demencia: una prioridad de salud pública. 1ª ed. Washington, DC: OPS, 2013.
4. Boada M, Peña J, Blesa R, Aguilar M, coordinadors. Guia oficial de diagnòstic i tractament de la malaltia d'Alzheimer de la societat catalana de neurologia n.d.
5. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921–3.
6. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, et al. Docosahexaenoic Acid Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimer Disease. *JAMA* 2010;304:1903. doi:10.1001/jama.2010.1510.
7. McKhann G, Drachman D, Folstein M, y col. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*,1984; 34: 939-944.
8. Reisberg B, Ferris SH, DeLeon MJ et al. The global deterioration scale of assessment of primary degenerative dementia. *Br J Psychiatry*, 1982: 139: 1136-1139.
9. DSM IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Edition of the American Psychiatric Association, 1994.
10. ADNI | Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2017.
11. Fortea J, Lladó A, Clarimón J, Lleó A, Oliva R, Peri J, et al. PICOGEN: experiencia de 5 años de un programa de asesoramiento genético en demencia. *Neurología* 2011;26:143–9.
12. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, et al. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Med*. 2016;14(1):207.
13. Waitzberg DL, Garla P. Contribution of omega-3 fatty acids for memory and cognitive function. *Nutr Hosp*. 2014;30(3):467–77.
14. Dyall SC. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:52.
15. Chang P, Khatchadourian A, McKinney R, Maysinger D. Docosahexaenoic acid (DHA): a modulator of microglia activity and dendritic spine morphology. *J Neuroinflammation*. 2015;12(1):34.
16. Yassine HN, Feng Q, Azizkhanian I, Rawat V, Castor K, Fonteh AN, et al. Association of Serum Docosahexaenoic Acid With Cerebral Amyloidosis. *JAMA Neurol*. 2016;73(10):1208.
17. Whalley LJ, Deary IJ, Starr JM, Wahle KW, Rance KA, Bourne VJ, et al. n-3 Fatty acid erythrocyte membrane content, APOE varepsilon4, and cognitive variation: an observational follow-up study in late adulthood. *Am J Clin Nutr* 2008;87:449–54.

18. Yassine HN, Rawat V, Mack WJ, Quinn JF, Yurko-Mauro K, Bailey-Hall E, et al. The effect of APOE genotype on the delivery of DHA to cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2016;8(1):25.
19. Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IHGB, Verhey FRJ, Visser PJ. Predictive value of APOE- 4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(10):1149–56.
20. Phillips M, Childs C, Calder P, Rogers P. No Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Cognition and Mood in Individuals with Cognitive Impairment and Probable Alzheimer's Disease: A Randomised Controlled Trial. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):24600–13.
21. Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. In: Burckhardt M, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016. p. CD009002.
22. Eriksson M, Vedin I, Falahati F, Freund-Levi Y, Hjorth E, Faxen-Irving G, et al. Plasma Fatty Acid Profiles in Relation to Cognition and Gender in Alzheimer's Disease Patients During Oral Omega-3 Fatty Acid Supplementation: The OmegAD Study. *J Alzheimer's Dis.* 2015;48(3):805–12.
23. Hooijmans CR, Pasker-de Jong PCM, de Vries RBM, Ritskes-Hoitinga M. The effects of long-term omega-3 fatty acid supplementation on cognition and Alzheimer's pathology in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2012;28(1):191–209.
24. Yassine HN, Braskie MN, Mack WJ, Castor KJ, Fonteh AN, Schneider LS, et al. Association of Docosahexaenoic Acid Supplementation With Alzheimer Disease Stage in Apolipoprotein E ε4 Carriers. *JAMA Neurol.* 2017.
25. Wenham PR, Price WH, Blandell G. Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. *Lancet (London, England)* 1991;337:1158–9.
26. Kuratko CN, Barrett EC, Nelson EB, Salem N, Jr. The relationship of docosahexaenoic acid (DHA) with learning and behavior in healthy children: a review. *Nutrients* 2013;5:2777–810.
27. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol.* 1975;32:632–637
28. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state» A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res,* 1975; 12: 189-198.
29. Rosen GW, Mohs R, Davis JL. A new rating scale for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141 (11): 1356-1360.
30. Mesana A, Gonzalez M. Evaluación Neuropsicológica en la enfermedad de Alzheimer: Memoria Episódica y Semántica. *Cuad. neuropsicol.* Santiago. 2009. v. 3, n. 2, p. 199-223.
31. Broadhead WE, Gehlbach SH, Degruy FV, Kaplan BH. The Duke-UNK functional social support questionnaire: measurement of social support in family medicine patients. *Med Care* 1988; 26: 709-23.
32. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67-74.

33. Lanfranco G R, Manríquez-Navarro P, Avello G L, Canales-Johnson A. Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas. *Rev Med Chil* 2012;140:1191–200.
34. Wechsler D. Test de inteligencia para adultos (WAIS) Paidós, Buenos Aires, 1988.
35. Buschke H, Fuld PA. Evaluating storage, retention and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*, 1974; 11: 1019-1025
36. Signoret JL, Whiteley A. Memory battery scale. *Intern Neuropsych Soc Bull*, 1979; 2-26.
37. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-revised. New York: Harcourt Brace Jovanovich Publishers, 1987
38. Lezak M. Neuropsychologic Assessment. 2nd ed. New York. Oxford University Press, 1983.
39. Allegri RF, Mangone CA, Rymberg S, Fernandez A, Taragano FE. Spanish version of the Boston naming Test in Buenos Aires. *The Clinical Neuropsychologist (USA)* 1997; 11, 4, 416-420.
40. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Test de Vocabulario de Boston. In: *La Evaluación de la Afasia*. Goodglass H y Kaplan E, Panamericana Ed,1986.
41. De Renzi E and Vignolo L. The token Test. *Brain*, 1962; 85, 665-678.
42. Grant DA, Berg EA. The Wisconsin Card Sort Test random Layout. Wells Printing Co, Inc, Madison, Wisconsin, 1980
43. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958; 8: 271
44. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reaction. *Journal of Experimental Psychology*, 1935; 18: 643-662.
45. Coblenz JM, Mattis S, Zingesser L, y col. Presenile dementia: Clinical aspects and evaluation of cerebrospinal fluid dynamics. *Archives of Neurology*,1973; 29: 299-308

GLOSSARI DE SIGLES I ABREVIATURES

OMS: Organització Mundial de la Salut

MA: Malaltia d'Alzheimer

A β : Beta amiloide

APP: proteïna precursora del beta amiloide

PSEN1: presenilina 1

PSEN2: presenilina 2

LCR: líquid cefaloraquidi

LOAD: *late-onset sporadic Alzheimer's disease*

FAD: *familial Alzheimer's disease*

ADNI: *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*

APOE: apolipoproteïna E

ApoE: gen de l'apolipoproteïna E

ApoE4: al·lel E4 de l'apolipoproteïna E

ApoE- ϵ 4: isoforma ϵ 4 de la proteïna APOE

ApoE ϵ 4/4: genotip homozigot per a l'ApoE4.

ω 3 PUFA: *polyunsaturated fatty acid omega 3*

EPA: àcid eicosapentaenoic

DHA: àcid docosahexaenoic

DPA: àcid docosapentaenoic

DSM-IV: *Disgnostical and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition*

NINCDS/ADRA: *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*

CDR: *Clinical Dementia Rating*

GDS-FAST: *Global Deterioration Scale-Functional Assessment Staging Test*

MMSE: *Mini Mental State Examintion de Folstein*

ADAS-cog: *Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive sub-scale*

PCR: *polimerase chain reaction*

I: intervenció

NI: no intervenció

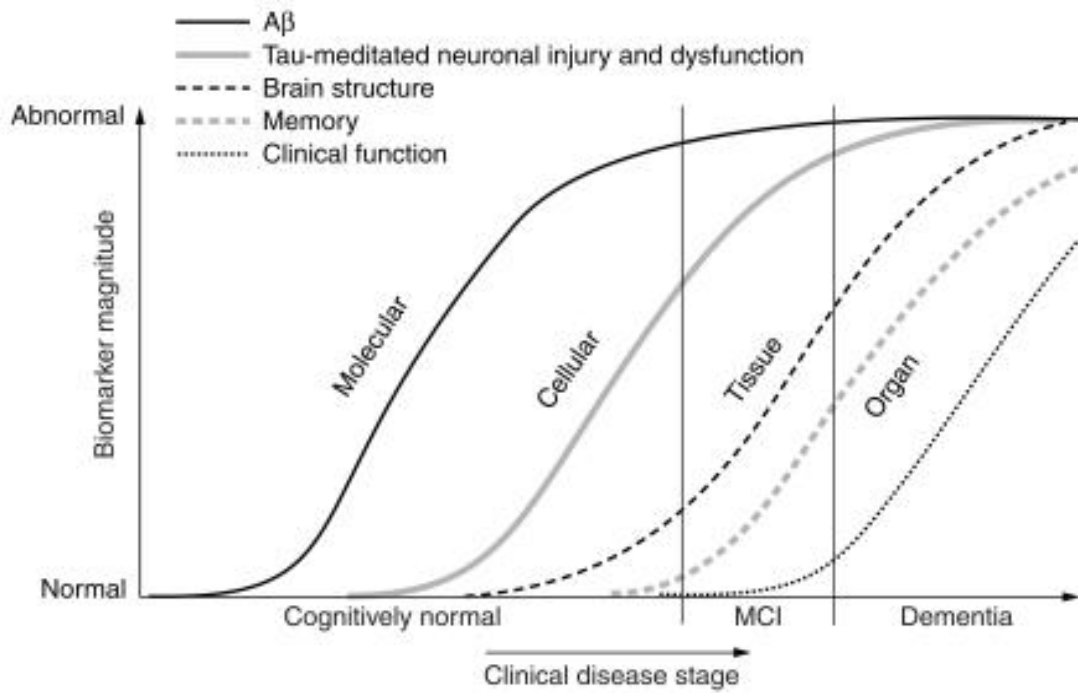
CEIC: Comitè d'Ètica d'Investigació Científica

CI: consentiment informat

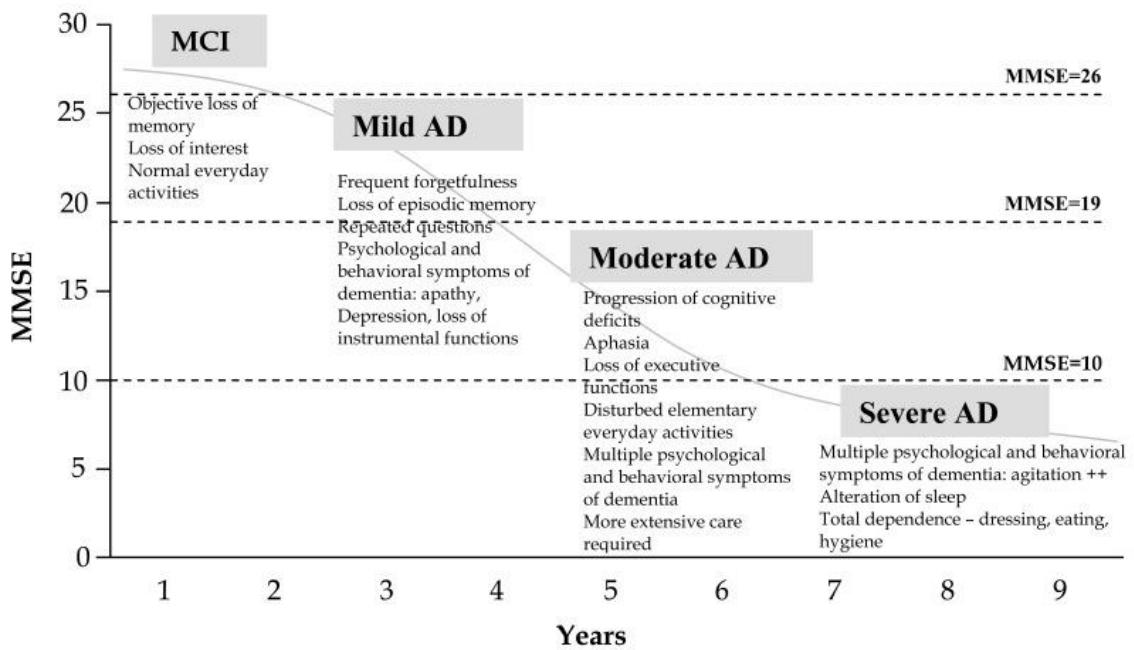
UIC: Universitat Internacional de Catalunya

ANNEXOS

ANNEX 1. Història natural de la Malaltia d'Alzheimer



Cronologia dels canvis anatomopatològics en la malaltia d'Alzheimer¹⁰.



Cronologia de les manifestacions clíniques en la malaltia d'Alzheimer⁶.

ANNEX 2: Escala *Global Deterioration Scale - Functional Assessment Staging Test* de Reisberg (GDS-FAST)⁸

Mitjançant una entrevista semiestructurada, permet valorar la intensitat de l'afectació a partir d'aspectes cognitius i funcionals. Consta de set graus de deteriorament cognitiu:

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

GDS 5. 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.
GDS 6. 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
GDS 7. 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.

ANNEX 3: Qüestionari sociodemogràfic i d'antecedents clínics

Numero ID:

A continuació se li faran una sèrie de preguntes de caràcter sociodemogràfic i d'antecedents clínics. Respongui a totes les preguntes amb total sinceritat i recordi que aquest document és confidencial. Marqui únicament una casella per pregunta. En cas de tenir qualsevol dubte, demani ajuda a l'entrevistador.

1. Data de naixement: _____
2. Sexe: Femení Masculí
3. Pes (kg): _____
4. Talla (cm): _____
5. Lloc de residència: _____
6. Antecedents familiars de malaltia d'Alzheimer?
 Si, quins: _____
 No
7. Nivell d'estudis màxims assolits:
 Sense formació
 Educació primària
 Educació secundària
 Formació professional
 Universitat
8. Idioma preferent: Català Castellà Anglès

Qüestionari administrat per: Data:

ANNEX 4: Qüestionari de Duke

Mesura el grau de suport social i funcional mitjançant un qüestionari.



Nombre

Fecha

Unidad/Centro

Nº Historia

CUESTIONARIO DUKE-UNC -

Población diana: Población general. Se trata de un cuestionario autoadministrado

Instrucciones para el paciente: En la siguiente lista se muestran algunas cosas que otras personas hacen por nosotros o nos proporcionan. Elija para cada una la respuesta que mejor refleje su situación, según los siguientes criterios:	Mucho menos de lo que deseo	Menos de lo que deseo	Ni mucho ni poco	Casi como deseo	Tanto como deseo
	1	2	3	4	5
1.- Recibo visitas de mis amigos y familiares					
2.- Recibo ayuda en asuntos relacionados con mi casa					
3.- Recibo elogios y reconocimientos cuando hago bien mi trabajo					
4.- Cuento con personas que se preocupan de lo que me sucede					
5.- Recibo amor y afecto					
6.- Tengo la posibilidad de hablar con alguien de mis problemas en el trabajo o en la casa					
7.- Tengo la posibilidad de hablar con alguien de mis problemas personales y familiares					
8.- Tengo la posibilidad de hablar con alguien de mis problemas económicos					
9.- Recibo invitaciones para distraerme y salir con otras personas					
10.- Recibo consejos útiles cuando me ocurre algún acontecimiento importante en mi vida					
11.- Recibo ayuda cuando estoy enfermo en la cama					
Puntuación Total					

CUESTIONARIO DUKE -UNC-

Población diana: Población general. Se trata de un cuestionario autoadministrado, que consta de 11 ítems y una escala de respuesta tipo likert (1-5). El rango de puntuación oscila entre 11 y 55 puntos.

La puntuación obtenida es un reflejo del apoyo percibido, no del real. A menor puntuación, menor apoyo. En la validación española se optó por un punto de corte en el percentil 15, que corresponde a una puntuación < 32. Una puntuación igual o mayor a 32 indica un apoyo normal, mientras que menor a 32 indica un apoyo social percibido bajo.

ANNEX 5: Mini Mental State Examination de Folstein (MMSE)²⁸

És una examen bàsic d'avaluació cognitiva. Valora de manera ràpida el grau de deteriorament cognitiu tenint en compte l'orientació, memòria, atenció, capacitat per a seguir ordres orals i escrites, escriptura espontània, habilitats visuo-constructives.

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Basat en Folstein et al. (1975), Llop et al. (1979)

Nom: _____ Home [] Dona []
 Data: _____ D. naixement: _____ Edat: _____
 Estudis/Professió: _____ Núm. Història: _____
 Observacions: _____

A quin any estem? A quina estació? A quin dia (data)? A quin mes? A quin dia de la setmana?	0-1 0-1 0-1 0-1 0-1	ORIENTACIÓ TEMPORAL (màx. 5)		
En quin hospital (o lloc) estem? A quin pis (o planta, sala, servei)? A quin poble (ciutat)? A quina província som? A quin país (o nació, autonomia)?	0-1 0-1 0-1 0-1 0-1		ORIENTACIÓ ESPACIAL (màx. 5)	
Anomeni tres paraules pesseta-cavall-poma (o pilota-bandera-arbre) a raó d'1 per segon. Després es demana al pacient que les repeteixi. Aquesta primera repetició atorga la puntuació. Atorgui 1 punt per cada paraula correcta, però continuï dient-les fins que el subjecte repeteixi les 3, fins un màxim de 6 vegades. Pesseta 0-1 Cavall 0-1 Poma 0-1 (Pilota 0-1 Bandera 0-1 Arbre 0-1)			Núm. de repeticions necessàries FIXACIÓ RECORD immediat (màx. 3)	
Si té 30 euros i me'n va donant de tres en tres, Quants li'n van quedant?. Detingui la prova després de 5 sostraccions. Si el subjecte no pot realitzar aquesta prova, demani-li que lletregi la paraula MÓN a l'inrevés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)			ATENCIÓ CÀLCUL (màx. 5)	
Preguntar per les tres paraules esmentades anteriorment. Pesseta 0-1 Cavall 0-1 Poma 0-1 (Pilota 0-1 Bandera 0-1 Arbre 0-1)			RECORD DIFERIT (màx. 3)	
DENOMINACIÓ. Mostrar-li un llapis o un bolígraf i preguntar què és això?. Fer el mateix amb un rellotge de polsera, llapis 0-1, rellotge 0-1. REPETICIÓ. Demanar-li que repeteixi la frase: "ni sí, ni no, ni però " (o "en un trigal había cinco perros") 0-1. ORDRES. Demanar-li que segueixi l'ordre: "agafi un paper amb la mà dreta, doblegui'l per la meitat, i posi'l al terra". Agafa amb la mà dreta 0-1 doblega per la meitat 0-1 posa a terra 0-1. LECTURA. Escriu legiblement en un paper "tanqui els ulls". Demani-li que ho llegeixi i faci el que diu la frase 0-1. ESCRITURA. Que escriu una frase (amb subjecte i predicat) 0-1. CÒPIA. Dibuixi 2 pentàgons intersectats i demani al subjecte que els copiï tal qual. Per atorgar un punt han de ser presents els 10 angles i la intersecció 0-1.		LLENGUATGE (màx. 9)		
Puntuacions de referència: 27 o més: normal 24 o menys: sospita patològica 12-24: deteriorament 9-12: demència		PUNTUACIÓ TOTAL (màx. 30 punts)		

a.e.g.(1999)

ANNEX 6: Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive sub-scale (ADAS-cog)²⁹

És una prova específica de la malaltia d'Alzheimer que valora els símptomes majors característics i essent un indicador sensible de l'evolució. L'ADAS-cog mesura la vessant cognitiva, mentre que la vessant conductual la mesura l'ADAS-Nocog.

Test ADAS-COG

Escala para la evaluación de la enfermedad de Alzheimer

Nombre: Edad: Años escolaridad:

Fecha: Núm. Historia: Evaluador:

Normas generales

Se inicia el test con una entrevista de unos 5-10 minutos de duración con el objetivo de evaluar diversos aspectos del lenguaje tanto receptivo como expresivo. A continuación se procede a administrar la prueba de recuerdo de palabras. Las conductas no cognitivas se evalúan a partir de la información del paciente o de un informador fiable (si el paciente tiene un cierto déficit de memoria) o de lo que se observa durante la prueba. La gradación de la escala de puntuación de 0-5 refleja el grado de gravedad de la disfunción. Una puntuación de 0 significa que no hay afectación en aquella tarea o bien que no está presente cierta conducta. Una puntuación de 5 se reserva para el grado más grave de afectación o una falta frecuencia de ocurrencia de una conducta determinada. Una puntuación de 1 significa una muy leve presencia de una conducta o corresponde a una ejecución particular en una tarea. Puntuaciones de 2, 3 y 4 corresponden a los grados de leve, moderado y moderadamente grave.

Conducta cognitiva

1. Recuerdo de palabras

Se presentan 10 palabras escritas en tarjetas independientes, cada 2 segundos, que el paciente tiene que leer en voz alta. Inmediatamente el paciente tiene que decir las que recuerda. Se repiten 3 intentos en total de lectura y de recuento. Las puntuaciones equivalen al número medio de palabras no recordadas en los 3 intentos, sumadas y divididas por los 3 intentos (responder por exceso).

<i>Primer intento</i>	<i>Segundo intento</i>	<i>Tercer intento</i>
Palo	Playa	Billete
Carta	Carta	Palo
Mantequilla	Brazo	Cabina
Reina	Cabina	Brazo
Brazo	Palo	Carta
Playa	Billete	Playa
Hierba	Motor	Reina
Cabina	Hierba	Mantequilla
Billete	Mantequilla	Hierba
Motor	Reina	Motor

Puntuación: $\frac{\text{Palabras no recordadas}}{\text{no}} = \text{Primer intento} + \text{Segundo} + \text{Tercero} / 3$

PUNTUACION TOTAL

2. Ordenes

Se evalúa la capacidad del paciente para realizar órdenes de uno a cinco pasos. Cada elemento subrayado representa un paso simple. Cada orden se puede repetir, en toda su extensión, una vez si es necesario. Cada orden se evalúa globalmente. Las puntuaciones corresponden a la orden de nivel más complejo que el paciente haya hecho correctamente.

- 1. Cierre el puño.
- 2. Señale al techo y luego al suelo.
- 3. Ponga el lápiz sobre la tarjeta y después vuélvalo a dejar donde estaba antes.
- 4. Ponga el reloj al otro lado del lápiz y dele la vuelta a la tarjeta.
- 5. Dese dos golpes a cada hombro con dos dedos, manteniendo los ojos cerrados.

Puntuación:

- 0= Cinco pasos correctos.
- 1= Cuatro pasos correctos.
- 2= Tres pasos correctos.
- 3= Dos pasos correctos.
- 4= Un paso correcto.
- 5= No puede hacer ni un paso correctamente.

PUNTUACION TOTAL

3. Denominación de objetos y dedos

El paciente tiene que denominar los dedos de su mano dominante. Posteriormente tiene que denominar 12 objetos reales que el paciente no puede manipular presentados en orden aleatorio y que tienen diferente valor de frecuencia (alto, medio y bajo).

SI	NO		SI	NO	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pulgar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Armónica
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Índice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tijeras
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Corazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Silbato
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Anular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Peine
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Meñique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Flor
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Billetero
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Embudo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Lápiz
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Careta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Estetoscopio/fonendoscopio
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sonajero	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Puntuación:

- 0= Todo correcto, un dedo incorrecto y/o un objeto incorrecto.
- 1= Dos-tres dedos y/o 2 objetos incorrectos.
- 3= Tres o más dedos incorrectos y/o 6-7 objetos incorrectos.
- 4= Tres o más dedos incorrectos y/u 8-9 objetos incorrectos.
- 5= Todo incorrecto.

PUNTUACION TOTAL

4. Praxis constructiva

Se pide al paciente que haga la copia en una hoja de papel de 4 figuras geométricas que se le enseñarán. Se dice al paciente: "¿Ve esta figura? Pues haga una que se le parezca en esta hoja." Se permiten dos intentos.

SI NO

- 1. Círculo. Figura curva cerrada.
- 2. Dos rectángulos superpuestos. Las formas tienen que tener 4 lados y estar superpuestas de manera similar a la del modelo. Los cambios de tamaño no se evalúan.
- 3. Rombo (diamante). La figura tiene que tener 4 lados que tienen que estar orientados de forma oblicua y el tamaño de cada lado tiene que ser parecido. Se miden cuatro datos.
- 4. Cubo. La forma tiene que ser tridimensional con la cara frontal con la orientación correcta, las líneas interiores tienen que estar correctamente colocadas en los ángulos. Si los lados opuestos de las caras no son paralelos en más de 20°, se considera que el dibujo es incorrecto.

Puntuación:

- 0= Cuatro dibujos correctos.
- 1= Un dibujo incorrecto.
- 2= Dos dibujos incorrectos.
- 3= Tres dibujos incorrectos.
- 4= *Closing in* (dibuja sobre o alrededor del modelo o utiliza partes del modelo); 4 dibujos incorrectos.
- 5= Hace garabatos, palabras en lugar de figuras o partes de figuras. No hace ningún dibujo.

PUNTUACION TOTAL

5. Praxis ideatoria

Se le da al paciente una hoja de papel y un sobre. Se pide al paciente que utilice el sobre y el papel como si se enviara una carta a sí mismo. Tiene que poner el papel doblado dentro del sobre, cerrarlo, escribir su dirección (nombre, calle, ciudad/población y provincia) y poner el sello. Si el paciente olvida alguna parte se le repiten las instrucciones.

SI NO

- 1. Doblar el papel.
- 2. Poner el papel dentro del sobre.
- 3. Cerrar el sobre.
- 4. Escribir la dirección en el sobre.
- 5. Poner el sello en el sobre.

Puntuación:

0= Realiza correctamente todas las instrucciones.

1= Dificultad y fallo en un componente.

2= Dificultad y/o fallos en dos componentes.

3= Dificultad y/o fallos en tres componentes.

4= Dificultad y/o fallos en cuatro componentes.

5= Dificultad y/o fallos en los cinco componentes.

PUNTUACION TOTAL

6. Orientación

Preguntar al paciente sobre los aspectos siguientes y dar un punto por cada respuesta incorrecta (máximo 8). Se admite la equivocación en un día para la fecha, una hora para la hora, nombre parcial para el lugar, error en una semana para la estación del año siguiente y de dos-tres semanas para la estación del año pasada.

SI NO

- 1. Nombre completo.
- 2. Mes del año.
- 3. Día del mes (fecha).
- 4. Año.
- 5. Día de la semana.
- 6. Estación del año.
- 7. Lugar donde estamos.
- 8. Hora del día aproximada.

PUNTUACION TOTAL

Puntuación: un punto por cada respuesta incorrecta

7. Reconocimiento de palabras

El paciente tiene que leer en voz alta 12 palabras que se le presentan por escrito una detrás de otra. Después se mezclan con 12 palabras nuevas (distractoras). Se presentan las 24 palabras al paciente que tienen que responder SI o NO ha visto antes la palabra. Se aceptan como buenas respuestas las autocorrecciones espontáneas.

Es importante que la respuesta del paciente sea SI o NO. Contar el número de respuestas incorrectas (palabras en negrita) en los tres intentos y hacer el promedio.

PRIMER INTENTO

SI NO OMISION

- Silencio**
- Codo
- Hija**
- Polvo
- Canal
- Frente**
- Tigre**
- Crepúsculo**
- Dragón
- Habitación
- Hermana
- Pobre**

SI NO OMISION

- Eco**
- Sobrino
- Obligación
- Villa**
- Esquina**
- Oliva
- Música
- Valor**
- Medida**
- Cinta
- Objeto**
- Cuello

SEGUNDO INTENTO

SI NO OMISION

- Burbuja
- Esquina**
- Joya
- Ducha
- Villa**
- Frente**
- Silencio**
- Tigre**
- Encuentro
- Medida**
- Motor
- Cebolla

SI NO OMISION

- Pobre**
- Aviso
- Eco**
- Valor**
- Hija**
- Objeto**
- Organo
- Licor
- Fregadero
- Chaqueta
- Crepúsculo**
- Alcalde

TERCER INTENTO

SI NO OMISION

- Mono
- Silencio**
- Isla
- Estación
- Crepúsculo**
- Aguja
- Eco**
- Ganado
- Esquina**
- Reino
- Tigre**
- Objeto**

SI NO OMISION

- Pobre**
- Fuente
- Villa**
- Gente
- Cazador
- Frente**
- Jarrón
- Medida**
- Hija**
- Valor**
- Ostra
- Lirio

PUNTUACION TOTAL

Puntuación:

Palabras no recordadas= primer intento + Segundo intento + Tercer intento/3

8. Recuerdo de las instrucciones de la prueba de memoria

Se evalúa la capacidad del paciente para recordar las consignas de la prueba de reconocimiento. En cada intento de reconocimiento se le pregunta al paciente sobre las dos primeras palabras, "¿Ha visto antes esta palabra o es una palabra nueva?" A partir de la tercera palabra, se le pregunta al paciente, "¿Y ésta?" Si el paciente contesta adecuadamente "SI" o "NO", se considera que el recuerdo de las instrucciones es preciso. Si el paciente falla al responder, significa que ha olvidado las instrucciones. Entonces se tienen que repetir las instrucciones. El procedimiento utilizado para la tercera palabra se repite para las palabras 4-24. Se puntúa cada vez que el paciente no recuerda la instrucción.

SI NO OMISION

- Silencio
- Codo
- Hija
- Polvo
- Canal
- Frente
- Tigre
- Crepúsculo
- Dragón

SI NO OMISION

- Eco
- Sobrino
- Obligación
- Villa
- Esquina
- Oliva
- Música
- Valor
- Medida

- Habitación
- Hermana
- Pobre

- Cinta
- Objeto
- Cuello

Puntuación:

- 0= Correcto.
- 1= Muy leve, se olvida una vez.
- 2= Leve, se le tiene que recordar dos veces.
- 3= Moderado, se le tiene que recordar 3 ó 4 veces.
- 4= Moderadamente grave, se le tiene que recordar 5 ó 6 veces.
- 5= Grave, se le tiene que recordar 7 o más veces.

PUNTUACION TOTAL

9. Capacidad en el lenguaje hablado

Se evalúa globalmente la calidad del habla, claridad expresiva, es decir la dificultad en hacerse comprender. No se evalúa la cantidad.

Puntuación:

- 0= Correcto.
- 1= Muy leve, una ocasión de falta de comprensión.
- 2= Leve.
- 3= Moderada, dificultad en un 25-50 por 100 de las ocasiones.
- 4= Moderadamente grave, el paciente tiene dificultad un 50 por 100 del tiempo.
- 5= Grave, expresiones de 1 ó 2 palabras, fluente pero vacío, mutismo.

PUNTUACION TOTAL

10. Comprensión del lenguaje hablado

Este ítem evalúa la capacidad del paciente para comprender el lenguaje. No se incluyen las respuestas a órdenes.

Puntuación:

- 0= Correcto.
- 1= Muy leve, una ocasión de falta de comprensión.
- 2= Leve.
- 3= Moderado.
- 4= Moderadamente grave, requiere varias repeticiones y reexplicaciones.
- 5= Grave, el paciente raramente responde adecuadamente a las preguntas sin ser debido a la pobreza del discurso.

PUNTUACION TOTAL

11. Dificultad en encontrar las palabras adecuadas

El paciente tiene dificultad en encontrar las palabras adecuadas durante el discurso teniendo en cuenta que este problema lo puede compensar con la utilización de circuloquios, frases explicativas o sinónimos. No incluir la prueba de denominación de dedos u objetos en esta puntuación.

Puntuación:

- 0= Ninguna dificultad.
- 1= Muy leve, dificultad en una o dos ocasiones sin significación clínica.
- 2= Leve, circunloquios evidentes o sustitución por sinónimos.
- 3= Moderado, de vez en cuando ocasional falta de palabras sin compensación.
- 4= Moderadamente grave, frecuentes faltas de palabras sin compensación.
- 5= Grave, pérdida casi total de palabras de contenido, discurso vacío, producciones de una o dos palabras.

PUNTUACION TOTAL

PUNTUACION TOTAL ADAS COGNITIVO=

ANNEX 7. Diagrama dels participants en l'estudi

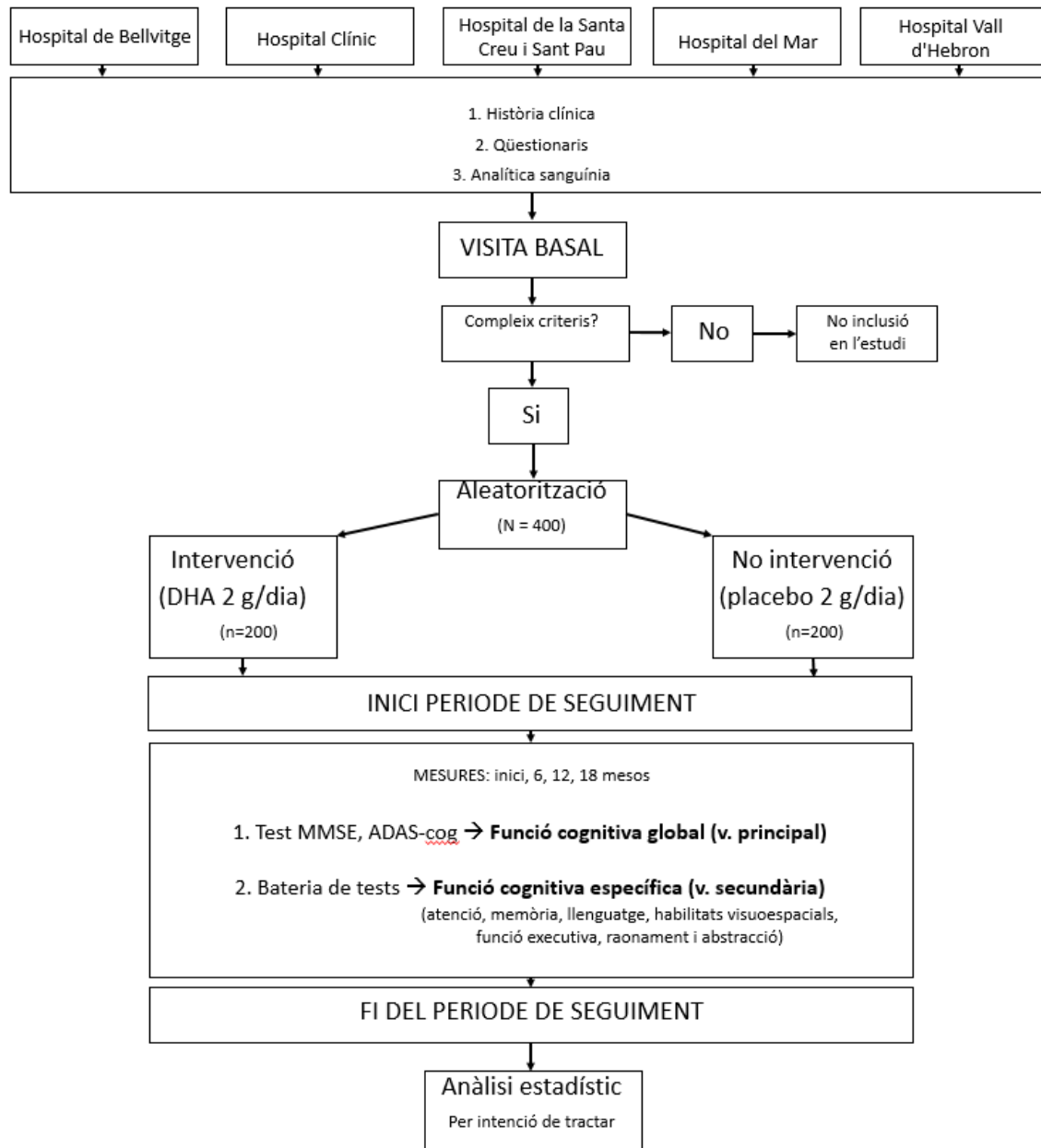


Diagrama de flux que mostra de manera esquemàtica el procés de selecció dels participants en l'estudi i el període de seguiment fins a l'anàlisi estadístic.

ANNEX 8.

DOCUMENT D'INFORMACIÓ PER AL PACIENT I CONSENTIMENT INFORMAT

Si us plau, comprovi que entén tots els punts d'aquest document i confirmi amb el metge tota la informació que necessiti. La nostra intenció és que vostè rebi la informació correcta i suficient per tal que pugui avaluar i jutjar si vol o no entrar a formar part d'aquest estudi. Amb aquest supòsit llegeixi aquest full informatiu amb atenció i nosaltres li aclarirem tots els dubtes que li puguin sorgir. A més a més pot consultar-ho amb aquelles persones que consideri oportunes.

En què consisteix l'estudi?

L'estudi proposat és un assaig clínic aleatoritzat, on es proposa demostrar l'eficàcia d'un tipus d'àcid gras omega 3 en l'endarreriment de la malaltia d'Alzheimer amb unes característiques concretes. Diversos hospitals catalans contribuiran en aquest estudi aportant pacients que compleixin les característiques necessàries.

L'objectiu de l'estudi és determinar l'eficàcia de la suplementació amb aquest àcid gras, l'àcid docosahexaenoic (DHA), per al tractament de la malaltia d'Alzheimer fase lleu, en pacients que presentin l'apolipoproteïna E4 (APOE4). Aquesta APOE es creu que està alterada en el 45% dels casos de malaltia d'Alzheimer d'aparició tardana (la majoria). També resulta important per a l'estudi que vostè es trobi en una fase lleu de la malaltia, ja que es creu que en aquest període és més susceptible de beneficiar-se del tractament.

I jo, puc participar-hi?

Per tal de participar a l'estudi, vostè haurà de tenir uns requisits concrets que són:

- Trobar-se en una fase lleu de la malaltia d'Alzheimer, fet que es mesurarà amb la realització d'un qüestionari breu.
- Ser portador de l'ApoE4, en aquest cas per determinar-ho farà falta una analítica sanguínia. A més a més, aprofitant l'extracció de sang, es miraran altres paràmetres per descartar que l'origen de la demència tingui una causa reversible (dèficits vitamínics, infeccions...).

- Complir amb una sèrie de criteris d'inclusió i exclusió, fet que es valorarà mitjançant un qüestionari i una entrevista personal basal, on se li comunicarà si pot participar en l'estudi.

L'hem escollit a vostè com a possible participant perquè creiem que pot complir els criteris explicats anteriorment. Ha de saber que la participació en aquest estudi és de caràcter voluntari, i que pot decidir no participar o canviar la seva decisió en qualsevol moment, sense que per aquest fet es modifiqui la relació amb el seu metge, ni sense que es produeixi cap perjudici en el seu tractament. Si vostè decideix retirar el consentiment per a participar en l'estudi, cap dada nova serà afegida a la base de dades.

En què consisteix la participació?

La única diferència respecte als pacients que es troben en la seva mateixa situació i que no participin en l'estudi és que vostè s'haurà de prendre dos comprimits al dia durant 18 mesos. Això vol dir que aquests comprimits estan afegits al seu tractament habitual.

De manera aleatòria, se l'assignarà a un dels dos grups de tractament: DHA o placebo, amb una dosi de 2 g/dia. Per tal de garantir una màxima validesa dels resultats de l'assaig clínic, ni vostè ni l'investigador sabrà en quin dels dos grups es troba. Aquest mètode s'anomena emmascarament per doble cec. Ha de tenir clar que si vostè queda inclòs en el grup placebo, serà com si no estigués prenent cap medicació.

En general el DHA és un àcid gras present en molts aliments com peix i fruits secs, i no ha demostrat tenir efectes secundaris greus. Malgrat tot, haurà d'estar atent a l'aparició de qualsevol efecte advers com ara: marejos, caigudes, agitació, diarrea, infecció del tracte urinari o reacció al·lèrgica, entre altres.

Durant aquests 18 mesos, haurà d'acudir a visites de seguiment inicial, als 6 mesos, 12 mesos i 18 mesos. Cadascuna d'aquestes visites consistirà en la realització de diversos tests neuropsicològics per part d'un professional. Per tal de minimitzar la fatiga i garantir uns resultats òptims, cada visita es dividirà en dues subvisites d'una hora de duració cadascuna, separades per un dia com a mínim. Un cop acabat el període de tractament al cap de 18 mesos, podrà saber a quin dels dos grups de tractament havia estat assignat.

Confidencialitat

El tractament, la comunicació i la cessió de dades de caràcter personal de tots els subjectes participants s'ajustarà a la Llei Orgànica de Protecció de Dades de Caràcter Personal (15/1999, 13 desembre). D'acord amb el que estableix la legislació esmentada, vostè pot exercir els drets d'accés, modificació, oposició i cancel·lació de dades, per la qual cosa haurà de dirigir-se al metge responsable del registre.

Les dades recollides s'identificaran amb un codi i només el metge responsable i els seus col·laboradors podran relacionar les dades amb vostè i amb la seva història clínica. L'accés a la seva informació personal quedarà restringida al metge responsable i als seus col·laboradors, al Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica i al personal autoritzat, però mantenint sempre la confidencialitat segons la legislació vigent. En tot moment la informació es mantindrà codificada per a les persones que realitzin l'anàlisi de les dades o que escriguin informes o articles científics.

Els resultats de l'estudi dut a terme podran ser publicats en revistes científiques o bé divulgats en congressos mèdics, sense que suposi la revelació de cap dada de caràcter personal que pugui identificar-lo.

Aquest registre s'utilitzarà única i exclusivament amb fins d'investigació científica. Se li garanteix que aquest estudi estarà regit pels principis ètics acceptats en investigació biomèdica amb éssers humans, per la qual cosa es protegiran els seus drets i es vetllarà pel benestar del subjectes participants en la investigació. El projecte respecta l'establert en les lleis i normes nacionals (Llei 14/2007, de 3 de juliol, d'Investigació Biomèdica) i internacionals (Declaració d'Hèlsinki i Tokio) sobre els aspectes ètics. Serà imprescindible la col·laboració CEIC dels diferents Hospitals participants en l'estudi per l'aprovació del projecte, així com del full d'informació pel pacient i consentiment informat.

Persona de contacte

No dubti en preguntar al seu metge sobre qualsevol dubte que tingui o si desitja obtenir més informació, al Dr. _____ al telèfon _____.

CONSENTIMENT INFORMAT:

Jo, Sr./Sra. (nom i cognoms del pacient),

- He llegit i comprès la informació que se m'ha proporcionat sobre l'estudi "*Efectes de l'àcid docosahexaenoic en la malaltia d'Alzheimer en portadors de l'Apolipoproteïna E4: assaig clínic aleatoritzat.*"
- He pogut preguntar i resoldre els dubtes que m'han sorgit al respecte
- He rebut suficient informació sobre l'estudi

He parlat amb (nom de l'investigador).

Per la present dono el meu consentiment per a participar en l'esmentat estudi.

Comprendc que la meva participació és voluntària i que puc retirar-me de l'estudi:

- Voluntàriament
- Sense tenir que donar explicacions
- Sense que repercuteixi en les meves cures mèdiques

Cordialment,

Dolors Borniquel Agulló

Investigadora principal i coordinadora de l'estudi

Signatura del pacient

Signatura del responsable

Nom i data:

Nom i data:

