

CONVENI ENTRE EL DEPARTAMENT DE SALUT, L'AGÈNCIA DE QUALITAT I AVALUACIÓ SANITÀRIES DE CATALUNYA (AQuAS) I LA FUNDACIÓ BARCELONAßETA BRAIN RESEARCH CENTER (FBß) PER AL DESPLEGAMENT D'UN PROGRAMA DE CONTROL I INTERVENCIÓ SOBRE ELS FACTORS DE RISC DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER

Barcelona, DATA

REUNITS

D'una part, el senyor Xavier Rodríguez i Guasch, director de Serveis del Departament de Salut, en nom i representació del Departament de Salut, amb CIF S0811001G, amb domicili, a efectes d'aquest conveni, a Travessera de les Corts, 131-159, Pavelló Ave Maria, 08028 de Barcelona, d'acord amb l'autorització de signatura aprovada per Resolució del conseller de Salut de data 21 d'abril de 2017, dictada en ús de les atribucions que li confereix l'article 12 de la Llei 13/1989, de 14 de desembre, d'organització, procediment i règim jurídic de l'Administració de la Generalitat de Catalunya, segons el que disposen els articles 40 i següents de la mateixa Llei

D'una altra part, el senyor Antoni Dedeu i Baraldés en la seva qualitat de director, actuant en nom i representació de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, (AQuAS) amb CIF Q 0801969 G i domicili a Barcelona (08005) al carrer de Roc Boronat 81-95 2a planta; amb poders suficients segons consta en escriptura del notari Jesús Julián Fuentes Martínez, de protocol núm. 991 i de data 04 de maig de 2016 i d'acord amb el Decret 97/2013, de 5 de febrer, pel qual s'aproven els estatuts de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) (DOGC núm. 6310, de 7 de febrer de 2013).

I d'una altra part, Jordi Camí Morell, en la seva qualitat de vicepresident actuant en nom i representació de la FUNDACIÓ BARCELONAßETA BRAIN RESEARCH CENTER (FBß), NIF G65895401 i domicili a Barcelona (08003) al carrer Wellington, 30, Fundació Inscrita en el Registre de Fundacions del Departament de Justícia de la Generalitat de Catalunya sota el número 2765; amb poders suficients segons consta en l'escriptura de nomenament de vicepresident executiu i apoderat, autoritzada pel notari de Barcelona Don José Marqueño de Llano , actuant en substitució i per protocol notarial de Don Juan José López Burniol, el dia 25 d'octubre de 2012, amb el número 1301 de Protocol.

Les parts es reconeixen mútuament la capacitat legal necessària per a formalitzar el present acord marc de col·laboració, i en virtut del mateix

EXPOSEN

Que el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya està interessat en col·laborar i participar en programes de prevenció de malalties, d'acord amb la potenciació dels programes de de promoció de la salut i prevenció de la malaltia, que figura com un dels eixos del Pla de Salut de Catalunya 2016-2020 aprovat per Acord GOV/101/2016, de 19 de juliol, pel qual s'aprova el Pla de salut de Catalunya 2016-2020 (DOCG núm. 7167 de 21.7.2016)

Que l'AQuAS és una entitat de dret públic de la Generalitat sotmesa a l'ordenament jurídic privat, adscrit al Departament de Salut, que d'acord amb l'article 2 dels seus Estatuts, té com a objectius generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya que facilitin la presa de decisions a la ciutadania, als professionals i als gestors de l'àmbit de la salut, i als òrgans responsables de la planificació en salut, així com facilitar la implicació dels professionals sanitaris en el sistema i la seva coresponsabilitat en la consecució de les finalitats comunes i la qualitat de l'atenció.

Que la FB β és una entitat sense ànim de lucre que té com a missió principal la recerca científica en neurociències i, en particular, en l'àmbit de l'Alzheimer i les malalties neurodegeneratives relacionades, de manera que la seva acció sigui decisiva en la prevenció i cura d'aquestes malalties.

Que les parts estan interessats en establir una col·laboració estratègica en l'àmbit de la prevenció de la malaltia d'Alzheimer. La caracterització i associació de múltiples factors de risc ambientals ha canviat l'aproximació clàssica a la prevenció de la demència. El fet és que els factors de risc són compartits, a la vegada, tant per la demència vascular com per la malaltia d'Alzheimer, per a la qual cosa l'Alzheimer es considera cada cop més com una malaltia d'etiologia multifactorial en la qual interactuen factors genètics i ambientals. Sobre la base de la bibliografia més recent en plans de prevenció, sembla ser que el més efectiu serien les intervencions multimodals on s'inclouen accions en la nutrició, l'exercici físic, l'entrenament cognitiu, així com el control dels factors vasculars. A partir d'aquestes premisses, el programa que desenvoluparà la FB β inclourà diferents mòduls d'actuació basats en la intervenció sobre els factors de risc definits en estudis previs, la modulació dels quals ja s'ha provat en estudis pilots de prevenció (Barnes DE et al., 2011, Kivipelto M et al., 2013).

En matèria de foment l'article 38 de la Llei 26/2009, de 23 de desembre, de mesures fiscals, financeres i administratives, va modificar l'article 94 del Text refós de la Llei de finances públiques de Catalunya, i va establir que les transferències, les subvencions directes i les subvencions establertes amb caràcter nominatiu per la Llei de pressupostos de la Generalitat que es facin a favor de consorcis, fundacions i altres persones jurídiques per quantia superior a cinquanta mil euros s'han de formalitzar mitjançant convenis. D'altra banda, la Llei 5/2012 del 20 de març, de mesures fiscals, financeres i administratives i de creació de l'impost sobre les estades en establiments

turístics, en la seva disposició derogatòria tercera deixa sense efecte la lletra e) de l'article 90 bis, l'apartat 9 de l'article 92 i l'apartat 12 de l'article 97, i modifica la lletra b de l'article 95 i l'apartat 1 de l'article 98 del Text refós de la Llei finances públiques de Catalunya, aprovat pel Decret legislatiu 3/2002, de 24 de desembre.

Que en atenció al dit fins ara, i havent assolit les parts una entesa en relació amb les precedents manifestacions, aquestes, lliurement i voluntària, han acordat subscriure el present Conveni que es regirà per la normativa que li resulti d'aplicació i, en particular, per les següents:

CLÀUSULES

PRIMERA.– OBJECTE

Aquest conveni té per objecte regular les condicions en què es durà a terme la concessió d'una subvenció per a la realització fins al 31 de desembre de 2017, per al desenvolupament del Programa de Control i Intervenció sobre els Factors de Risc de la Malaltia d'Alzheimer (en endavant el Programa) a favor de la Fundació Barcelonaβeta Brain Research Center (FBβ).

SEGONA. COMPROMISOS DE LES PARTS

La Fundació Barcelonaβeta (FBβ) ha articulat un Programa de Prevenció en subjectes en risc que inclou el fenotipatge i la caracterització de diversos marcadors per tal de definir quin és el risc acumulat en aquests subjectes i així dissenyar una intervenció multimodal basada en les guies de la Iniciativa Europea per a la Prevenció de la Demència, d'acord amb l'annex 1 d'aquest conveni.

L'AQuAS, com a entitat col·laboradora, ha de donar suport metodològic en el desenvolupament del programa de prevenció primària de la malaltia d'Alzheimer i en la implementació de la intervenció multimodal, realitzant-ne el seguiment científic i tècnic periòdic que calgui, tant a través de la valoració de les memòries d'activitat realitzades de cada anualitat, com mitjançant reunions que siguin necessàries amb l'equip investigador.

El Departament de Salut contribuirà al desenvolupament del Programa realitzant a favor de la Fundació Barcelonaβeta una aportació econòmica mitjançant la concessió d'una subvenció, que es recull en la clàusula quarta d'aquest conveni.

TERCERA. OBLIGACIONS DE L'ENTITAT BENEFICIÀRIA DE LA SUBVENCIÓ

La Fundació Barcelonaβeta (FBβ), com a beneficiària de la subvenció que es recull a la clàusula quarta, ha de complir les obligacions següents:

- a) Complir la finalitat de la subvenció realitzant l'activitat subvencionada en el termini que es determina en aquest conveni i d'acord amb el projecte presentat
- b) Proporcionar en tot moment la informació que li sigui demanada i sotmetre's a les actuacions de comprovació i control del Departament de Salut, de la Intervenció General de Catalunya, de la Sindicatura de Comptes i d'altres òrgans competents d'acord amb la normativa aplicable.
- c) Autoritzar al Departament de Salut per comprovar d'ofici que l'entitat beneficiària està al corrent de les obligacions tributàries i amb la Seguretat Social, llevat que aquesta autorització es denegui expressament. En el supòsit de denegació de l'autorització, l'entitat haurà de presentar en el moment de la justificació de la subvenció, el certificat expedit per l'Agència Estatal de l'Administració Tributària, per l'Agència Tributària Catalana i el certificat de la Tresoreria de la Seguretat Social d'estar al corrent del compliment de les obligacions tributàries.
- d) Acompanyar el present conveni subvenció amb el document de declaració responsable signat pel representant legal de l'entitat i seguint el format disponible amb la sol·licitud de subvencions excloses de concurrència pública confeccionat pel Departament de Salut o bé un annex adjunt amb idèntic contingut.
- e) Comunicar al Departament de Salut qualsevol canvi que pugui afectar a les dades que consten en el present conveni o en el document de declaració responsable que s'acompanya.
- f) En el supòsit que l'entitat beneficiària percebi subvencions o ajuts públics de més de 100.000 euros anuals, o si almenys el 40% dels seus ingressos procedeixi de subvencions o ajuts públics, sempre que aquesta quantitat sigui de més de 5.000 euros, ha de complir amb les obligacions de transparència establertes pel títol II de la Llei 19/2014, del 29 de desembre.
- g) Quan l'import de cada despesa subvencionable superi, respectivament, els límits establerts a la normativa de contractes públics per a la contractació menor, cal sol·licitar com a mínim tres ofertes de diferents proveïdors, amb caràcter previ a la contractació de la prestació del servei o el lliurament del bé, tret que per les seves característiques especials no hi hagi en el mercat un nombre suficient d'entitats que els realitzin, prestin o subministrin, o tret que la despesa s'hagi fet amb anterioritat a la concessió de la subvenció. L'elecció entre les ofertes presentades, que cal aportar en la justificació, s'ha de fer d'acord amb els criteris d'eficiència i economia, i s'ha de justificar expressament quan no recaigui en la proposta econòmica més avantatjosa.
- h) Incloure el logotip del Departament de Salut i l'expressió "Amb el suport del Departament de Salut", en els elements informatius i de difusió de l'activitat objecte de la subvenció, si es du a terme amb posterioritat a la concessió de la subvenció.
- i) Conservar els documents justificatius de l'aplicació dels fons rebuts, inclosos els documents electrònics, mentre puguin ser objecte de les actuacions de comprovació i control.
- j) Presentar els comptes de l'exercici en curs un cop aprovats i degudament registrats en el Departament de Justícia.

- k) Complir la resta d'obligacions que preveu la normativa vigent en matèria de subvencions i, especialment, la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions, i el reglament que la desenvolupa, aprovat pel Reial decret 887/2006, de 21 de juliol, així com el Text refós de la Llei de finances públiques de Catalunya, aprovat pel Decret legislatiu 3/2002, de 24 de desembre.

QUARTA-IMPORT DE LA SUBVENCIÓ

El Departament de Salut, d'acord amb el que s'indica en les clàusules anteriors, concedeix a la Fundació Barcelonaβeta una subvenció per al desplegament del Programa de Control i Intervenció sobre els Factors de Risc de la Malaltia d'Alzheimer, derivades de les actuacions que ha de dur a terme l'entitat durant a l'any 2017 per un import de 295.000,00 euros equivalent al 100 % del total del projecte, amb càrrec a l'aplicació pressupostària SA0101 D/481000100/4190/0000 del pressupost del 2017 de la Generalitat de Catalunya. El pagament es tramitarà un cop comprovada la justificació prevista en la clàusula cinquena. L'import serà el total de la subvenció o, si és el cas, el de la part correctament justificada.

La quantitat subvencionada, aïlladament o en concurrència amb altres subvencions, ajuts, ingressos o recursos atorgats per altres institucions públiques o privades, nacionals o internacionals, no pot superar el cost del projecte o l'actuació que s'ha de desenvolupar.

CINQUENA- JUSTIFICACIÓ I CONTROL

5.1. Fundació Barcelonaβeta ha de presentar, per a cada projecte subvencionat, un compte justificatiu amb informe d'auditor que ha de complir els requisits establerts en l'article 5.1 de l'Ordre ECO/172/2015, de 3 de juny, sobre les formes de justificació de les subvencions, és a dir, ha d'anar acompanyat de la documentació següent:

- Memòria explicativa del compliment de la finalitat de l'acció, activitat o projecte subvencionat, amb indicació de les activitats realitzades i dels resultats obtinguts.
- Memòria econòmica abreujada que ha d'incloure un llistat detallat i classificat de la totalitat de les despeses imputades al projecte subvencionat, amb identificació del creditor i del seu NIF, el número de factura o de justificant, la data d'emissió, la data de pagament, l'import total del percentatge de despesa imputat a la subvenció justificada que ha estat atorgada pel Departament de Salut.

L'auditor de comptes que realitzi l'informe ha d'estar inscrit en el Registre Oficial d'Auditors de Comptes, depenent de l'Institut de Comptabilitat i Auditoria de Comptes. L'auditor ha de ser el mateix que realitza l'auditoria dels comptes anuals de l'Entitat, en cas que hi estigui obligada legalment; en cas contrari, aquesta podrà designar qualsevol auditor que compleixi les condicions d'inscripció al ROAC.

L'informe ha de seguir el model que figura a l'annex de l'Ordre ECO/172/2015, de 3 de juny, sobre les formes de justificació de subvencions.

La despesa derivada de l'informe d'auditor es subvencionarà fins a un màxim d'un 3% de

l'import total de la subvenció.

5.2. Juntament amb la documentació que escaigui per a cada sistema i en el cas que no se n'hagi autoritzat la comprovació d'ofici a l'òrgan instructor, cal aportar certificats positius acreditatius d'estar al corrent del compliment de les obligacions tributàries i amb la Seguretat Social.

5.3. Es podran imputar al projecte despeses directament relacionades amb el projecte i despeses indirectes.

De conformitat amb l'article 31.9 de la Llei 38/2003, de 17 de novembre, les despeses indirectes han de ser imputades pel beneficiari al projecte subvencionat en la part que raonablement correspongui d'acord amb principis i normes de comptabilitat generalment admeses i, en tot cas, en la mesura que aquests costos corresponguin al període en què efectivament es realitza el projecte.

Les despeses indirectes únicament s'admeten si estan degudament justificades i en cap cas poden superar el 20% del cost total del projecte presentat. L'entitat haurà d'aportar el mètode de càlcul aplicat per a la seva imputació a la subvenció, de manera que l'explicació aportada reflecteixi totes les dades que permetin verificar com s'ha establert el percentatge o quantitat imputada.

5.4. Les despeses subvencionables han de respondre a costos reals, efectivament realitzats, pagats i justificats mitjançant factures o documents comptables de valor probatori equivalent.

5.5. Són subvencionables les despeses financeres i la resta de despeses permeses per l'article 31.7 de la llei general de subvencions, sempre que estiguin directament relacionades amb l'activitat subvencionada.

5.6. En cap cas el cost dels béns o serveis subvencionats pot superar el seu valor de mercat.

5.7. Els impostos indirectes no són despeses subvencionables quan siguin susceptibles de recuperació o compensació.

5.8. Fundació Barcelonaβeta ha de presentar la documentació requerida en el termini màxim, que s'estableix en el dia 11 de desembre del 2017

El termini de justificació es pot ampliar de conformitat amb la normativa aplicable.

La falta de presentació de la documentació justificativa en el termini establert és motiu de revocació de la subvenció atorgada.

5.9. Fundació Barcelonaβeta ha de facilitar als òrgans del Departament de Salut, a la Intervenció General de la Generalitat, a la Sindicatura de Comptes o altres organismes que puguin ser competents, la informació que aquests li requereixin en relació amb l'objecte de la subvenció, a efectes de realitzar l' oportú control.

5.10. S'estableix com a domicili, a efectes del control esmentat i de la presentació de la justificació, la seu del Departament de Salut (c.Roc Boronat, 81-95, 08005 Barcelona).

SISENA. COMISSIÓ DE SEGUIMENT

Les parts acorden que es constituirà una comissió de seguiment del conveni, formada per representants de cadascuna de les entitats signants.

Correspondrà a la comissió, entre d'altres funcions les següents:

- Seguiment de la correcta aplicació de la dotació econòmica efectuada pel Departament de Salut.
- Seguiment del desenvolupament del Programa mitjançant anàlisi de l'informe de seguiment i la corresponent memòria econòmica.
- Verificar la correcció i suficiència de la documentació de suport que justifiqui el pagament de l'aportació econòmica anual.
- Donar vistiplau a l'alliberació de les anualitats successives.

Durant la vigència del Conveni, la Comissió de Seguiment es reunirà periòdicament i, com a mínim, una vegada a l'any.

Per part del Departament de Salut, formarà part de la Comissió el Sr. Xavier Rodríguez Guasch, director de Serveis, per part d'AQuAS formarà part de la Comissió el Sr. Joan MV Pons Ràfols, responsable de l'Àrea d'avaluació, i per part de FBβ el Sr. Jordi Camí Morell i la Sra. Glòria Oliver Rodríguez, vicepresident executiu, i gerent de la Fundació, respectivament.

SETENA.- PROPIETAT INTEL·LECTUAL

La propietat intel·lectual derivada dels treballs duts a terme amb motiu d'aquest conveni de col·laboració restarà subjecte a les disposicions legals vigents aplicables en la matèria. Pel que fa als drets inherents a l'autoria s'atorgarà el reconeixement corresponent a qui hagi intervingut en l'execució dels treballs esmentats i en tindrà els drets morals.

Els drets d'explotació obtinguts del treball resultant, objecte d'aquest conveni corresponen de manera compartida al Departament de Salut, a l'AQuAS i a FBβ. Cas que la FBβ vulgui utilitzar els resultats parcials o finals, en part o totalment, per a la seva difusió i/o publicació, en qualsevol forma, haurà de sol·licitar per escrit, prèvia i expressament la conformitat del Departament de Salut o de l'AQuAS.

Queda prohibida l'autorització a tercers per reproduir, distribuir o comunicar públicament per qualsevol mitjà, totalment o parcialment, els treballs objecte d'aquest conveni sense el consentiment de les parts.

VUITENA.- ÚS DEL CATALÀ

Els documents que es duguin a terme en compliment d'aquest conveni han de ser lliurats, almenys, en català, d'acord amb les obligacions relatives a l'ús del català que deriven de les previsions de la Llei 1/1998, de 7 de gener, de política lingüística, i de les disposicions que la desenvolupen.

NOVENA.- CONFIDENCIALITAT I PROTECCIÓ DE DADES

Les parts es comprometen a guardar la més estricta confidencialitat sobre les informacions, dades i documentació a què tinguin accés en virtut del present conveni de col·laboració, no podent utilitzar-les per a usos diferents als previstos en el mateix, i fan constar, de manera expressa, que vetllaran pel compliment de la normativa de protecció de dades personals d'aplicació en cada cas. Ni en virtut d'aquest conveni ni dels projectes que es puguin realitzar en el seu desenvolupament es podran dur a terme accessos a dades de caràcter personal, ni tractaments ni cessions a tercers no permesos per les lleis.

Quant als tractaments legítims de dades necessàries per al desenvolupament de les actuacions que es realitzin en el marc d'aquest conveni de col·laboració, les parts es comprometen a respectar la normativa de protecció de dades personals d'aplicació en cada cas, a adoptar les mesures de seguretat normativament previstes, així com a guardar una estricta confidencialitat sobre les mateixes.

La vulneració del deure de confidencialitat sobre les dades esmentades o de qualsevol altra obligació derivada de la legislació de protecció de dades de caràcter personal, serà causa de resolució del conveni de col·laboració.

DESENA.- VIGÈNCIA

Aquest conveni serà vigent des del moment de la seva signatura i fins a 31 de desembre de 2017. Tanmateix les parts poden reconèixer i acceptar actuacions d'execució de les activitats objecte del conveni dutes a terme amb anterioritat a la signatura, dins l'exercici pressupostari de 2017.

ONZENA.- CAUSES DE RESOLUCIÓ ANTICIPADA DEL CONVENI

Així mateix, i pel que als compromisos de col·laboració que recull aquest conveni en relació amb el suport metodològic i seguiment científic de l'AQuAS, seran causes de resolució anticipada del conveni les següents:

- a) La impossibilitat sobrevinguda, legal o material de donar compliment als pactes.
- b) L'acord mutu de les parts, que s'ha d'instrumentar per escrit.
- c) El desistiment d'una de les parts, notificat per escrit a l'altre amb un preavís de dos mesos.

- d) L'incompliment per qualsevol de les parts dels compromisos assumits en el present conveni o la vulneració de qualsevol de les obligacions que se'n deriven.

DOTZENA.- CAUSES DE REVOCACIÓ DE LA SUBVENCIÓ

L'incompliment de qualsevol de les obligacions esmentades en aquest conveni o que es derivin de la normativa aplicable serà causa determinant de la revocació total de la subvenció concedida. L'article 99 del Decret legislatiu 3/2002, de 24 de desembre, pel qual s'aprova el Text refós de la Llei finances públiques de Catalunya, especifica com causes de revocació les següents:

- a) L'incompliment de l'obligació de justificació.
- b) L'obtenció de la subvenció sense reunir les condicions requerides.
- c) L'incompliment de la finalitat per a la qual la subvenció fou concedida, totalment o parcialment, en haver destinat les quantitats percebudes a finalitats diferents.
- d) L'incompliment de les condicions imposades als beneficiaris amb motiu de la concessió de la subvenció, incloent-hi l'obstrucció de les actuacions de control o la resistència a permetre-les de manera que s'impedeixi comprovar l'acreditació d'haver realitzat l'objecte de la subvenció.
- e) En el supòsit indicat per l'article 94.1, regla quarta, per l'excés obtingut sobre el cost de l'activitat desenvolupada.

TRETZENA.- RÈGIM JURÍDIC

Les parts resten sotmeses al que disposa el capítol IX del Decret legislatiu 3/2002, de 24 de desembre, pel qual s'aprova el Text refós de la Llei finances públiques de Catalunya, que regula el règim jurídic de les subvencions i les transferències de la Generalitat de Catalunya, a l'Ordre ECO/172/2015, de 3 de juny, sobre les formes de justificació de les subvencions, a les normes bàsiques establertes a la Llei 38/2003, de 17 de novembre, general de subvencions, i al Reial decret 887/2006, de 21 de juliol, pel qual s'aprova el seu Reglament, a la Llei 19/2014 del 29 de desembre, de transparència, accés a la informació pública i bon govern, a la Llei 26/2010, de 3 d'agost, de règim jurídic i de procediment de les administracions públiques de Catalunya, així com a aquella normativa que les modifiqui o complementi, que en qualsevol cas serà d'aplicació.

Al marge de la regulació de la subvenció, i pel que fa a la resta dels acords d'aquest document, els dubtes que es puguin plantejar sobre la seva interpretació es resoldran de mutu acord entre les parts. No obstant això, en cas de persistència del desacord correspondrà a la jurisdicció contenciosa administrativa resoldre les qüestions litigioses que puguin sorgir de la seva interpretació i compliment.

Perquè així consti, en prova de conformitat i acceptació, les parts signen aquest acord per triplicat en el lloc i data indicats a l'encapçalament.

Per autorització del conseller de Salut
El director de Serveis
Per resolució de 21 d'abril de 2017

Vicepresident de la Fundació
Barcelonaβeta Brain Research Center

Xavier Rodríguez i Guasch

Jordi Camí

Director de l'Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya

Antoni Dedeu i Baraldés

Annex I



PROGRAMA MULTIMODAL PER A LA PREVENCIÓ DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER

Introducció

La concepció i definició de la malaltia d'Alzheimer ha canviat radicalment en els darrers anys. En l'actualitat, es considera una malaltia de llarga durada que comença de manera silenciosa dècades abans de les seves manifestacions clíniques. Així mateix la malaltia d'Alzheimer es considera una entitat patològica detectable a través d'una aproximació clínico-biològica mitjançant el suport de biomarcadors (Dubois Dubois B et al., 2014). El fet és que la cognició al llarg de l'evolució de la malaltia varia des d'una fase inicial, on la cognició està completament preservada, fins a una fase final caracteritzada per una demència avançada. Aquesta fase inicial, silent, asimptomàtica, es denomina fase preclínica de la malaltia i es caracteritza pel fet que la seqüència de mecanismes fisiopatològics s'inicia ben bé uns 20 anys abans de l'aparició dels símptomes. Això vol dir que els canvis biològics de la malaltia s'inicien en molts casos de forma insidiosa durant la cinquena o sisena dècada de la vida. Per altra banda, estudis epidemiològics molt recents, han començat a identificar diversos factors de risc potencialment modificables que poden ajudar a prevenir i a disminuir la incidència de la malaltia (Barnes DE et al., 2011). En definitiva, la combinació d'una detecció precoç de subjectes en risc juntament amb la intervenció en factors de risc potencialment modificables, fa que la possibilitat de la prevenció esdevingui una estratègia terapèutica nova i real.

Des de la perspectiva de la prevenció, la prevenció secundària implicaria la modificació del procés fisiopatològic de la malaltia en subjectes en risc però preservats cognitivament. Precisament en aquests subjectes, malgrat estar asimptomàtics, el seu cervell ja està experimentant canvis patològics, detectables amb biomarcadors i associats a la fase preclínica de la malaltia d'Alzheimer. L'objectiu de la prevenció secundària és, per tant, modificar el procés fisiopatològic en aquesta etapa de la malaltia per endarrerir o evitar l'inici de l'aparició dels símptomes, la qual cosa també comporta una disminució de la seva incidència clínica.

I. EL PROGRAMA DE PREVENCIÓ SECUNDÀRIA DE LA FUNDACIÓ BARCELONAβETA, CENTRE DE RECERCA DE LA FUNDACIÓ PASQUAL MARAGALL

La Fundació Barcelonaβeta (FBβ) ha articular un Programa de Prevenció Secundària en subjectes en risc que inclou el fenotipatge i la caracterització de diversos marcadors per tal de definir quin és el risc acumulat en aquests subjectes i així dissenyar una intervenció multimodal basada en les guies de la Iniciativa Europea per a la Prevenció de la Demència (vegeu: European Dementia Prevention Initiative, [http:// www.edpi.org](http://www.edpi.org)).

El Programa de Prevenció Secundària de la FBβ inclou la caracterització clínico-biològica de subjectes definits com a alt risc, en tenir el seu cervell característiques patològiques pròpies de la malaltia, determinades mitjançant biomarcadors. Un cop caracteritzats, es preveu un seguiment longitudinal d'aquests subjectes i un pla d'actuació directe sobre els factors de risc modificables (per als quals es comença a tenir proves de la seva relació amb la malaltia), tal és el cas de la hipertensió arterial, la dislipèmia, l'obesitat, la diabetis mellitus, així com la inclusió de pautes d'exercici físic i intel·lectual, i una intervenció sobre l'alimentació. Així mateix se'ls oferirà la possibilitat de participar en estudis amb tractament farmacològic i no-farmacològic per prevenir l'inici clínic de la malaltia, endarrerint-ne el procés biològic, sempre que sigui el cas.

a. **Característiques bàsiques del programa**

Les principals característiques del programa són les següents:

1. Població diana: homes i dones, fills o filles de pacients afectats de malaltia d'Alzheimer i amb una edat entre els 45 i els 75 anys. En aquests moments la FBβ ja té reclutades més de 2.500 persones amb proves de caracterització inicial en l'àmbit de la neurocognició i de la història clínica general.
2. Prova de caracterització específica (parcialment en curs): ressonància magnètica nuclear.
3. Periodicitat: anual.
4. Participació: invitació individual.
5. Intervenció multimodal en els casos positius.
6. Coordinació amb assistència primària.
7. Avaluació dels resultats: anual.

El Programa de Prevenció Secundària de la FBβ està en marxa, en aquests moments (octubre 2014) es troba en la fase de reclutament (final) i caracterització dels més de 2.500 voluntaris.

b. **Població Diana i Anàlisi Biomarcadors**

S'ha comprovat que els descendents de pacients que van patir la malaltia d'Alzheimer en edats primerenques presenten un risc incrementat per desenvolupar-la (Donix M et al., 2012). La història familiar es comportaria com un indicador de risc de l'individu, sempre tenint en compte factors genètics i ambientals (Donix M et al., 2012; Naj AC et al., 2014). Per aquesta raó, la primera condició de la població diana del Programa de Prevenció Secundària de la FB β són adults sans descendents de pacients que van desenvolupar la malaltia abans dels 75 anys.

Així mateix, en la darrera dècada s'han descrit els canvis biològics, estructurals i funcionals que defineixen la fase preclínica de la malaltia d'Alzheimer (Molinuevo JL et al., 2014). Més recentment, s'han definit mètodes concrets mitjançant la ressonància magnètica nuclear (RM) que permeten distingir entre aquells subjectes que es troben en una fase preclínica de la malaltia i les persones sense risc (Lorenzi M et al., 2014; Brier MR et al., 2014). El Programa de Prevenció Secundària de la FB β preveu diverses intervencions en subjectes en risc i que ja es troben en la fase preclínica de la malaltia. La definició del risc es basa en la història familiar i la determinació de la presència o no de la fase preclínica mitjançant un protocol de RM.

c. Adquisició d'imatges de Ressonància Magnètica Nuclear (RM)

L'adquisició d'imatges de RM es fa en un equip de 3.0 T i una bobina de cap de 32 canals. El protocol consisteix en les següents seqüències:

1. 3D ponderada en T1:
 - Mida de vòxel = $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, Flip angle 12° , TI = 450 ms, TR ~ 6 ms (min), TE ~ 2ms (min).
2. Eco de gradient ponderada en T2:
 - Mida de vòxel = $1 \times 1 \times 3 \text{ mm}^3$, Flip angle 15° , TR 13000 ms, TE = 23 ms.
3. FLAIR:
 - Mida de vòxel = $1 \times 1 \times 3 \text{ mm}^3$, Flip angle 160° , TI = 2600 ms, TR 11000 ms, TE = 90 ms.
4. Eco de spin ponderada en T2:
 - Mida de vòxel = $1 \times 1 \times 3 \text{ mm}^3$, Flip angle 111° , TR 5100 ms, TE = 85 ms.
5. Arterial Spin Labeling (ASL) :
 - 3D pseudo-Continuous Sequence. Post-label delay time = 1450 ms. Mida de vòxel = $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$, Flip angle 111° , TR 5500 ms, TE = 13 ms.
6. Task-free fMRI (EPI):
 - Durada de l'adquisició= 5 min. Mida de vòxel = $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$, Flip angle 81° , TR 3000 ms, TE = 30 ms.
7. Difusió (DWI):

- Nombre de direccions = 64. $b = 1000 \text{ s/mm}^2$. Mida de vòxel = $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$, TR 14500 ms.

Les seqüències de la 1 a la 4 es consideren d'ús clínic i són avaluades visualment per un neuro-radiòleg expert per tal de descartar la presència de troballes incidentals que comportin l'exclusió del subjecte per als nostres estudis (lesions ocupants d'espai, indicis de traumatisme cranioencefàlic o d'ictus, per exemple). Les seqüències 2-4 es dirigeixen a la detecció de lesions vasculars i d'híper-intensitats en substància blanca, factors que han estat vinculats a una major probabilitat de desenvolupar una demència.

d. Pla d'Anàlisi de les Seqüències de RM

Les imatges de RM seran analitzades conjuntament amb altres factors dels que ja es tenen proves sobre la seva influència significativa en la prevalença de la fase preclínica de la malaltia d'Alzheimer com és el cas de l'edat i el genotip APOE. En aquells subjectes que no presentin lesions cerebrals que els excloguin del projecte, es faran servir les seqüències 1 i 5-7 per determinar la presència d'un patró cerebral indicatiu de si es troben en la fase preclínica de la malaltia d'Alzheimer. És per aquest motiu que es farà servir la informació morfològica (seqüències 1 i 7) per determinar la presència de patrons específics de demència tipus Alzheimer o altres, mitjançant una metodologia similar a la descrita per Lorenzi M et al., (Neurobiol Aging 2014). La novetat en l'aproximació que ací es proposa consisteix en fer servir no només la informació morfològica de la seqüència T1-3D, sinó també la de la seqüència de difusió (que presenta molta més informació de les alteracions morfològiques en substància blanca) i, amb la mateixa seqüència, afegir l'estudi dels patrons de connectivitat estructural entre diferents àrees cerebrals.

Aquest plantejament aportarà una major capacitat discriminant a l'anàlisi morfològica, ja que el substrat anatòmic de la memòria episòdica, que és el primer domini cognitiu en veure's afectat per la malaltia d'Alzheimer, resideix en una xarxa neuronal basada en els hipocamps i que també inclou altres àrees del lòbul temporal medial, el precuneus, el cingulat posterior, parietal lateral, temporal lateral i la regió prefrontal medial. La inclusió de la seqüència de difusió (7) en l'anàlisi permetrà estudiar la integritat estructural d'aquesta xarxa.

Addicionalment també s'estudiarà la integritat funcional de la mateixa xarxa mitjançant la inclusió de la informació de la seqüència de RM funcional (6) per separat i analitzada conjuntament amb la connectivitat estructural descrita en el paràgraf anterior. Finalment, es farà servir la seqüència ASL (5) per determinar la presència de dèficits en la perfusió sanguínia cerebral, compatibles amb la fase preclínica de la malaltia d'Alzheimer. Aquesta seqüència es troba encara en fase experimental i té el potencial de proporcionar informació funcional molt similar a la que es pot aconseguir mitjançant el PET amb 18F-FDG (tomografia per emissió de positrons mitjançant glucosa marcada), que és una de les tècniques més establertes actualment per al diagnòstic i la monitorització de la progressió de la

malaltia. L'avantatge de la tècnica ASL en front de la PET amb 18F-FDG és que no fa servir radiació ionitzant, la qual cosa proporciona innocuïtat per als voluntaris i una reducció molt significativa del cost de l'adquisició.

e. Identificació de la fase preclínica de la malaltia d'Alzheimer

A partir de cadascuna d'aquestes tècniques, s'estarà en condicions de determinar un patró de 'normalitat' i un patró de 'malaltia preclínica'. Posteriorment, es calcularà un índex normalitzat de normalitat (mitjana = 0; desviació estàndard = 1) i un altre patró compost pel conjunt de les diferents seqüències. Aquells subjectes que tinguin uns índexs allunyats de la normalitat es classificaran entre els que mostrin alteracions sospitoses de ser degudes a la fase preclínica de la malaltia d'Alzheimer i aquells altres que mostrin alteracions suggestives d'altres patologies neurodegeneratives.

II. INTERVENCIÓ DE PREVENCIÓ PRIMÀRIA

La intervenció de prevenció primària inclourà diferents mòduls basats en la intervenció sobre els factors de risc definits en estudis previs, la modulació dels quals ja s'ha provat en estudis pilots de prevenció (Barnes DE et al., 2011, Kivipelto M et al., 2013). La caracterització i associació de múltiples factors de risc ambientals ha canviat l'aproximació clàssica a la prevenció de la demència. El fet és que els factors de risc són compartits, a la vegada, tant per la demència vascular com per la malaltia d'Alzheimer, per a la qual cosa l'Alzheimer es considera cada cop més com una malaltia d'etiologia multifactorial en la qual interactuen factors genètics i ambientals. Així, tot basant-nos en la bibliografia més recent sobre plans de prevenció, sembla ser que el més efectiu serien les intervencions multimodals on s'inclouen accions en la nutrició, l'exercici físic, l'entrenament cognitiu, així com el control dels factors vasculars.

És des d'aquesta perspectiva que es proposa una intervenció en les següents dimensions:

1. Pautes específiques sobre nutrició.
2. Taules d'exercici físic que incloguin exercici aeròbic i anaeròbic d'intensitat creixent i adaptat a l'individu.
3. Realització d'una intervenció cognitiva i social i que podria ser computeritzada en domicili.
4. Monitorització dels factors de risc vascular.

La nutrició és un dels pilars fonamentals en que es sustenten els principals estudis europeus sobre prevenció de demència (The European Dementia Prevention Initiative , Richard E et al., 2012). D'entre aquests estudis, cal mencionar al MAPT (Multi-domain Alzheimer Preventive Trial, Gillette-Guyonnet S et al., 2009) on es destaca el paper d'alguns suplementos nutricionals, com l'omega-3, i

l'estudi FINGER (Kivipelto M et al., 2013), en el qual es proposa als subjectes en risc de declivi cognitiu un pla d'orientació nutricional per millorar-ne la seva qualitat. Prenent tot això en consideració, el nostre programa oferirà unes pautes de nutrició en forma de guies i recomanacions amb un seguiment en forma de registres individualitzats a emplenar en el domicili.

Els beneficis de l'activitat física en la reducció de riscos cardiovasculars i de grans malalties cròniques és quelcom que ha estat demostrat de forma molt consistent. Però el fet és que estudis més recents també han demostrat que l'activitat física és un moderador significatiu del declivi cognitiu (Bherer L et al., 2013) i, fins i tot, protector del declivi estructural propi del cervell conforme avança l'edat (Snowden M et al., 2011; Marks B and Katz L, 2012). Les diferents explicacions suggerides per justificar aquest efecte protector en les funcions cognitives s'adrecen principalment al manteniment de la integritat cerebrovascular (atès el manteniment de la circulació sanguínia i l'aportació d'oxigen i nutrients al cervell), així com a la mencionada influència positiva de l'exercici físic en els factors de risc cardiovascular o el seu efecte neurotròfic (Sofi F et al., 2010). També s'han adduït els efectes positius derivats de la reducció dels nivells de cortisol, relacionats amb l'estrès, la qual cosa també podria influir positivament en la funció cognitiva. La realització d'activitat física de tipus aeròbic combinada amb altres exercicis més específics de tonificació muscular semblaria la fórmula més efectiva pel que fa els efectes positius en la cognició (Nouchi R et al., 2012).

El sector (o indústria) d'iniciatives destinades a promoure l'activitat mental en l'envelliment, amb el reclam de la prevenció del deteriorament cognitiu i la demència, s'està tornant en un fenomen que, anant més ràpid que les evidències científiques pel que fa la seva efectivitat, ha rebut la denominació del "Brain Fitness Boom". No obstant, les activitats d'estimulació cognitiva i, entre elles, la computeritzada, ha estat relacionada amb la prevenció del deteriorament cognitiu (Wolinsky FD et al., 2013; Kueider AM et al., 2012). Un membre del nostre equip (Dra. Nina Gramunt, neuropsicòloga) va dur a terme la direcció científica d'una plataforma d'estimulació cognitiva anomenada "Activalament", a iniciativa de l'Obra Social "la Caixa" (www.activalament.com). Aquesta plataforma consta de 41 activitats relacionades amb 6 àrees cognitives diferents (memòria, llenguatge, atenció-concentració, funcions executives, processament visual i processament auditiu). Compta amb un sistema de gradació de la dificultat que es va adaptant al ritme i l'execució dels usuaris, comportant un total de més de 2000 exercicis. Aquesta plataforma porta més de 3 anys en funcionament i ha tingut una gran acollida segons es deriva de la quantitat d'usuaris enregistrats i que la fan servir. L'accés a la mateixa és gratuït i tan sols requereix d'un senzill registre. Actualment, s'està dissenyant un estudi d'avaluació sobre l'ús d'aquesta plataforma sota la direcció científica de la Fundació Pasqual Maragall. Proposem que els participants d'aquest programa s'hi enregistrin segons alguna forma distintiva per tal de poder analitzar específicament el seu patró d'ús quant a quantitat de connexions, durada de les mateixes i curs evolutiu de la seva participació.

Finalment, i tal com ja s'ha comentat anteriorment en relació amb els de risc de malalties vasculars, estudis epidemiològics específics han demostrat que els canvis en els hàbits d'estil de vida també han contribuït en una disminució de la incidència de demència predita fa dues dècades (Banerjee S, 2013). Així doncs, els canvis en comportament relacionat amb la salut i un millor maneig dels factors de risc cardiovascular podrien contribuir a endarrerir l'inici de la demència (Mathews FE et al., 2013). El lema seria que "allò que va bé pel cor també va bé per al cervell", i aquest és un concepte preventiu que cal afegir als programes actualment en curs.

REFERÈNCIES

1. Banerjee, S. Good news on dementia prevalence—we can make a difference. *Lancet*. 2013; 1384-86.
2. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011; 10:819–28.
3. Bherer L et al., A Review of the Effects of Physical Activity and Exercise on Cognitive and Brain Functions in Older Adults. *Journal of Aging Research*. Volume 2013, Article ID 657508.
4. Brier MR, Thomas JB, Snyder AZ, Wang L, Fagan AM, Benzinger T, Morris JC, Ances BM. Unrecognized preclinical Alzheimer disease confounds rs-fcMRI studies of normal aging. *Neurology*. 2014 Sep; 26.
5. Donix M, Small GW, Bookheimer SY. Family history and APOE-4 genetic risk in Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev*. 2012 Sep; 22(3):298-309.
6. Dubois Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, et al., Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 Jun; 13(6):614-29.
7. Gillette-Guyonnet S et al., Commentary on "A roadmap for the prevention of dementia II. Leon Thal Symposium 2008." The Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT): a new approach to the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2009 Mar; 5(2):114-21.
8. Kivipelto M et al., The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan; 16.

9. Kueider AM et al., Computerized cognitive training with older adults: a systematic review. *Plos One*. 2012; 7(7) e40588.
10. Lorenzi M, Pennec X, Frisoni GB, Ayache N; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Disentangling normal aging from Alzheimer's disease in structural magnetic resonance images. *Neurobiol Aging*. 2014 Sep; 6.
11. Marks, B and Katz L. MRI Techniques to Evaluate Exercise Impact on the Aging Human Brain. In: Bright P (Ed.). *Neuroimaging - Cognitive and Clinical Neuroscience*. Intech, 2012.
12. Mathews FE et al., A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet*. 2013; 382:1405–12.
13. Molinuevo JL, Sánchez-Valle R, Lladó A, Fortea J, Bartrés-Faz D, Rami L. Identifying earlier Alzheimer's disease: insights from the preclinical and prodromal phases. *Neurodegener Dis*. 2012; 10(1-4):158-60.
14. Naj AC, et al., Effects of Multiple Genetic Loci on Age at Onset in Late-Onset Alzheimer Disease: A Genome-Wide Association Study. *JAMA Neurol*. 2014 Sep.
15. Nouchi R et al., Beneficial effects of short-term combination exercise training on diverse cognitive functions in healthy older people: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012; 13:200.
16. Richard E et al., Methodological challenges in designing dementia prevention trials – the European Dementia Prevention Initiative (EDPI). *J Neurol Sci*. 2012 Nov 15; 322(1-2).
17. Snowden M et al., Effect of exercise on cognitive performance in community-dwelling older adults: review of intervention trials and recommendations for public health practice and research. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Apr; 59(4):704-16.
18. Sofi F et al., Physical activity and risk of cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Journal of Internal Medicine*. 2010; 269: 107–117.
19. Wolinsky FD et al., A Randomized Controlled Trial of Cognitive Training Using a Visual Speed of Processing Intervention in Middle Aged and Older Adults. *Plos One*. 2013; 8(5): e61624.