

Guía para el Tratamiento farmacológico de las demencias

Autores:

Dr. Taragano F., Dr. Kremer J., Dr. Bagnati P., Dra. Serrano C., Dra. Dillon C., Dr. Loñ L., Dr. Pérez Leguizamón P., Dr. Castro D.

Revisores:

Dr. Alvano S. A., Dr. Dorado G., Dra. Márquez de López Mato A., Dr. Mochablon Espinoza A.

Año 2014

En este capítulo el manejo farmacológico está focalizado en la esfera cognitiva, dejando para próximos suplementos el tratamiento farmacológico de los trastornos del sueño, los trastornos conductuales, del estado de ánimo, psicosis y por agitación.

Parte Primera.

Fundamentos del uso de fármacos en demencias.

1. Introducción. El problema de las demencias en la Argentina y en el mundo.

En las últimas décadas el envejecimiento poblacional se ha incrementado, aun en los países en desarrollo, en forma más rápida de lo previsto, determinando el crecimiento exponencial de enfermedades edad relacionadas como las demencias. Demencia es un síndrome clínico operacionalmente definido como un deterioro cognitivo en al menos 2 (dos) dominios interfiriendo en las actividades del diario vivir.¹ Los síndromes demenciales pueden empezar con otros síntomas que los de memoria, como por ejemplo alteraciones del lenguaje o de la conducta.²⁻³⁻⁴⁻⁵ La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y representa la causa más común de demencias, siendo el 50% al 55% de todos los casos. La edad avanzada es el factor de riesgo individual más importante en EA, que se estima afecta al 2% de las personas a los 65 años, y se duplica cada 5 años desde esa edad, así puede presentarse en más del 35% de los sujetos mayores de 85 años. El crecimiento de la demencia en los próximos 20 años será mucho más acusado en los países con ingresos bajos y medios, en comparación con las naciones con ingresos elevados. Se prevé un crecimiento de un 40% en las cifras de Europa, un 63% en Norteamérica, y un 77% en el cono sur de Latinoamérica.⁶⁻⁷

Argentina, registró 40.117.096 habitantes en el último censo nacional de población,⁸ de los cuales 4.700.000 fueron mayores de 60 años, con un aumento del índice de envejecimiento de 35 en el año 2001, a 40,2 en el 2010, lo cual evidencia que nuestro país está involucrado al problema. A pesar de que en la última década la población argentina creció en casi 4 millones de personas, hay 25.378 niños menos que en el año 2001. En cambio, hay 517.028 mayores de 65 años más, y ya son cerca de 3500 los habitantes mayores de 100 años (en el 2001 eran 1855). Es probable que la actual pirámide poblacional de gran base en Argentina, debido al incremento de la proporción de adultos mayores, se transforme para el año 2020 en una forma de pirámide invertida, similar a la de los países desarrollados. En este contexto, la prevalencia de demencia en general en Argentina está estimada en 12,18% en sujetos mayores de 65 años⁹ En un estudio piloto en una localidad de la provincia de Buenos Aires, se encontró que el 23% de los sujetos mayores de 60 años tenían deterioro cognitivo.¹⁰ . Según estas cifras, podemos inferir que hay en el país aproximadamente 1.000.000 de sujetos con deterioro cognitivo y 480.000 sujetos

con demencia tipo Alzheimer. Se estima que el 70% de los pacientes con demencia en la Argentina son cuidados por un familiar.¹¹

Las demencias crean una importante carga económica, social y personal. En cada caso en particular, el peso de la enfermedad recae en el seno de la familia. En este sentido, se han realizado investigaciones locales que permitieron conocer los costos de la demencia en la Argentina; los costos directos anuales se estimaron en U\$ 3420.40 en demencias de Alzheimer leves, hasta U\$ 9657.60 en formas severas, ascendiendo a U\$ 14.447.68 con institucionalización, siendo la mayoría de los costos pagados por la propia familia del paciente.¹² Un nuevo estudio más reciente, también llevado a cabo en nuestro país, demostró que los diferentes tipos de demencia tienen diferentes costos, comparando las demencias de Alzheimer, vascular y frontotemporal; el hecho de que la demencia vascular resultara levemente más costosa fue debido probablemente a los costos de hospitalización más elevado de este grupo; también se encontró que los costos se incrementaron ante la presencia de síntomas conductuales y de deterioro del nivel funcional.¹³

En Julio del 2011 fueron publicados los nuevos criterios y recomendaciones para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer desarrollados por tres grupos de trabajo bajo el auspicio del Instituto Nacional del Envejecimiento y de la Asociación de Alzheimer de los EEUU.¹⁴ Los aportes principales de estas recomendaciones fueron la formalización de los diferentes estadios de la enfermedad, incluyendo el estadio de deterioro cognitivo leve (DCL), asegurando de esta manera una mayor sensibilidad y especificidad para la detección de la enfermedad en estadios más tempranos, y la inclusión de los biomarcadores como un requisito indispensable para brindar diferentes niveles de certeza indicativos de un proceso neuropatológico subyacente de EA (fig.1).

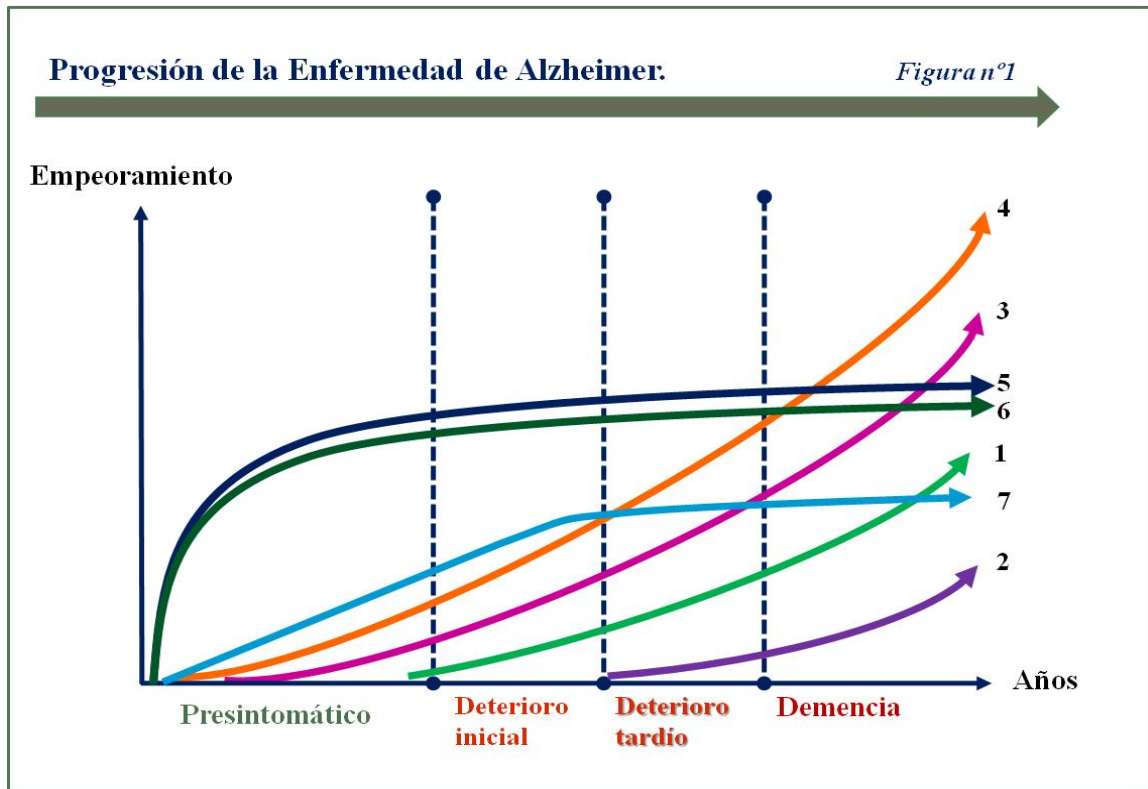


Fig.1. Modelo hipotético de la dinámica de varios biomarcadores en la expansión de la EA para explicar la fase pre-clínica y fase pre-demencia. Modificado por Fernando Taragano y Ricardo Allegri de Sperling 2011.¹⁵
 1: deterioro cognitivo; 2: deterioro de la autonomía; 3: deterioro de los hipocampos en RMN; 4: deterioro de la captación de FDG en PET-CT; 5: deterioro del metabolismo amilode en LCR; 6: deterioro del metabolismo amilode en PET-CT; 7: deterioro del metabolismo Tau en LCR.

Se estima que los cambios cerebrales comienzan al menos 10 (diez) años antes de síntomas como pérdida de memoria, y este puede ser el periodo durante el cual las drogas del futuro para Alzheimer pueden ser administradas.¹⁴

Aunque se logra combatir los síntomas y lentificar su progresión, no se dispone aún de un tratamiento eficaz que lentifique la progresión patogénica en la demencia, y para que esto ocurra aún resta un tiempo difícil de determinar, a pesar de los progresos en la detección precoz de la Enfermedad de Alzheimer. No hay tratamientos aún para retrasar o detener el deterioro de las neuronas en la Enfermedad de Alzheimer.

A pesar de la actual ausencia de drogas modificadoras de enfermedad, varios estudios han demostrado consistentemente que el manejo médico activo de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias pueden mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.

El **manejo médico activo** incluye:¹⁴

- a) el uso apropiado de las opciones de tratamiento existentes, que detallamos en este trabajo.
- b) la integración efectiva de las condiciones coexistentes dentro del plan de tratamiento.
- c) la coordinación de los cuidados entre los médicos, otros profesionales de la salud y los cuidadores.
- d) el uso de grupos de soporte, hospital de día, programas de cuidados y servicios de soporte como consejería y/o psico educación.

Diagnóstico

En relación al diagnóstico de demencia existen diferentes criterios:

1- Criterios DSM-IV TR para el diagnóstico de Demencia debida a múltiples etiologías.¹

A. La presencia de los múltiples déficit cognoscitivos se manifiesta por:

1. deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente)

2. una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:

(a) afasia (alteración del lenguaje)

(b) apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta)

(c) agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta)

(d) alteración de la ejecución (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)

B. Los déficit cognoscitivos en cada uno de los Criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.

C. Demostración a través de la historia, de la exploración física o de los hallazgos de laboratorio de que la alteración posee más de una etiología (p. ej., traumatismo craneal más consumo crónico de alcohol, demencia tipo Alzheimer con el subsiguiente desarrollo de demencia vascular).

D. Los déficit no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium

2- Criterios CIE-10 para el diagnóstico de la demencia:¹⁶

Deterioro de la memoria:

- Alteración en la capacidad de registrar, almacenar y evocar información
- Pérdida de contenidos mnésicos relativos a la familia o al pasado

Deterioro del pensamiento y del razonamiento

- Reducción del flujo de ideas
- Deterioro en el proceso de almacenar información:
 - dificultad para prestar atención a más de un estímulo a la vez

- dificultad para cambiar el foco de atención

Interferencia en la actividad cotidiana

Nivel de conciencia normal, sin excluir la posibilidad de alteraciones episódicas

Las deficiencias se hallan presentes durante al menos 6 meses.

3- Criterios de la SEN para el diagnóstico de la demencia:¹⁷

Alteraciones de al menos dos de las siguientes áreas cognitivas:

- Atención / concentración
- Lenguaje
- Gnosias
- Memoria
- Praxias
- Funciones visuospaciales
- Funciones ejecutivas
- Conducta

Estas alteraciones deben ser:

- Adquiridas, con deterioro de las capacidades previas del paciente comprobado a través de un informador fiable o mediante evaluaciones sucesivas
- Objetivadas en la exploración neuropsicológica
- Persistentes durante semanas o meses y constatadas en el paciente con nivel de conciencia normal.

Estas alteraciones son de intensidad suficiente como para interferir en las actividades habituales del sujeto, incluyendo las ocupacionales y sociales.

Las alteraciones cursan sin trastorno del nivel de conciencia hasta fases terminales, aunque pueden ocurrir perturbaciones transitorias intercurrentes.

4- Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer:¹⁸

Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer probable:

- Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el miniexamen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con tests neuropsicológicos

- Deficiencias en dos o más áreas cognitivas

- Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas

- No alteración del nivel de conciencia

- Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65, y

- Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas

Apoyan el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”:

- Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica (afasia, apraxia, agnosia)

- Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales

- Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica, y

- Pruebas complementarias:

> líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar

> EEG normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas, y atrofia cerebral en TAC, objetivándose progresión de la misma en observación seriada

Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”, tras excluir otras causas de demencia:

- Mesetas en la progresión de la enfermedad

- Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso.

- Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, como hipertensión, mioclonías o alteración de la marcha.

- Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad.

- TAC cerebral normal para la edad del paciente.

Aspectos que convierten el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable” en incierto o improbable:

- Instauración brusca o muy rápida

- Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución

- Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad

Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible:

- Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración, manifestaciones o patrón evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de “enfermedad de Alzheimer probable”

- Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia

- En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.

Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva:

- Criterios clínicos de “enfermedad de Alzheimer probable”, y

- Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

Clasificación Clínica de los Síndromes Demenciales

Los pacientes que presentan un Síndrome Demencial presentan una signo-sintomatología que, como mencionamos en el ítem anterior, puede ser muy amplia, pero habitualmente existe un compromiso más marcado a nivel de determinadas funciones. Clásicamente se han observado dos formas básicas de manifestación de los síntomas neuro-conductuales que según las estructuras neuroanatómico-funcional afectadas en mayor medida se las clasificó:

Cuadro 1. Características Clínicas de los Síndromes Demenciales adaptado de Cummings JL et al, 1992.¹⁹

	Demencia cortical	Demencia subcortical
<i>Producción verbal</i>		
Lenguaje	Afásico	Normal
Habla	Normal	Anormal (hipofonética, disártria, mudo)
<i>Estado mental</i>		
Memoria	Amnesia (déficit en archivo)	Olvido (déficit en mecanismo de recuperación)
Cognición	Anormal (acalculia, juicio empobrecido, abstracción deteriorada)	Anormal (lenta, dilapidada)
Visoespacial	Anormal	Anormal
Humor	Anormal (indiferente, desinhibido)	Anormal (apático, deprimido)
<i>Sistema motor</i>		
Postura	Normal	Anormal
Tono	Normal	Aumentada
Movimientos	Normal	Anormal (bradicinesia, temblor, corea, distonía)
Marcha	Normal	Anormal

2. Sintomatología clínica y eficacia de tratamiento:

Actualmente existe tratamiento para las demencias aunque no se disponga aún de tratamiento curativo. Con el uso de diferentes estrategias farmacológicas, se puede obtener beneficio sintomático en las 4 (cuatro) grandes áreas afectadas en las demencias las cuales son el blanco al cual se dirige el tratamiento, a saber:

a) **Área COGNITIVA**

b) **Área CONDUCTUAL**

c) **Área NIVEL FUNCIONAL** (desempeño en las actividades de la vida cotidiana).

d) Hay una *cuarta área* que cabe mencionar, por su importancia y porque los fármacos antidemenciales colaboran indirectamente en beneficio de ella, que es **el COMPROMISO DEL CUIDADOR** principal del paciente con demencia, afectado por la carga del cuidado diario del paciente.²⁰

¿Cuál es el entorno clínico semiológico que usualmente rodea al inicio del tratamiento farmacológico?

- Los pacientes suelen padecer trastornos en su memoria, declinación del funcionamiento mental, incluso sentimientos depresivos, pero en general suelen desconocer la gravedad del deterioro mnésico. Y los familiares pueden desconocer –a veces teñido por la negación- la severidad de dicho trastorno y de la afección de otras áreas cognitivas.
- En otras ocasiones, el tratamiento se inicia por pedido de la familia debido a cambios en la personalidad o conducta del paciente. En estadios intermedio – avanzados se puede deber al vagabundeo, la incontinencia o a un episodio conductual peligroso (Ej. dejar el gas prendido).
- A veces, la demencia suele diagnosticarse durante la consulta por otros problemas, en la medida que los familiares pueden suponer que el deterioro es parte normal del envejecimiento.
- No pocas veces, el cambio sutil y paulatino de la personalidad es lo que llama la atención a la familia (Ej. La alteración en la higiene personal o en la interacción social).

Por consiguiente, si se va a utilizar un psicofármaco es muy importante preguntar **¿qué área del deterioro se va a priorizar en el tratamiento?** Si el cognitivo, el emocional, el conductual, al cuidador, la progresión de la enfermedad, a dos, a tres ó a todas las áreas en forma simultánea.

Se dará respuesta y prioridad en consideración a la semiología dominante en el paciente, pues en general no se puede tratar a todos los síntomas en simultáneo. Aconsejamos ajustarse a los preceptos del ejercicio de la medicina basada en la evidencia siempre considerando:

- (1) la mejor evidencia disponible
- (2) la experiencia clínica del médico tratante.
- (3) la opinión del paciente – familia subrogante

Pasos terapéuticos. En demencias, la estrategia terapéutica siempre debería incluir los siguientes pasos:

- a) Consideraciones del inicio del tratamiento.
- b) Control de los factores de riesgo.
- c) Prevención secundaria de eventos intercurrentes.

a) Consideraciones del inicio del tratamiento.

¿En qué áreas conviene cifrar expectativas respecto al inicio del tratamiento farmacológico?

- Se puede esperar modesta mejoría en alguna de las áreas de la memoria en especial de hechos recientes o en el pensamiento o en el juicio o en la orientación o lenguaje. También pueden presentar mejoría un poco más notoria en la iniciativa, el interés, el alerta.
- Pueden presentar modesta mejoría aunque de favorable impacto familiar en las actividades de la vida diaria (Ej. el vestirse, el lavado, en la cocina).
- La mejoría en las alteraciones en la personalidad suele ser notoria (Ej. mayor control emocional, menor irritabilidad, control de delirios).
- Finalmente y respecto al avance de las enfermedades, es necesario recordarle al paciente/familia que se deberían esperar episodios de empeoramiento de acuerdo a la

clásica progresión de caída en escalera en demencia vascular, gradual en Alzheimer y fluctuante en Cuerpos de Lewy.

¿Qué información es prudente transmitirle al paciente/familia al momento de iniciar el tratamiento farmacológico?

- Que el riesgo de intolerancia farmacológica aumenta en presencia de otras enfermedades clínicas en actividad.
- Que el riesgo de intolerancia farmacológica también aumenta en presencia de variadas causas de estrés.
- Que a veces la medicación puede generar leve confusión que sumada a la alteración en la memoria puede causar sutiles problemas en la conducta.
- Que en la medida de lo adecuado y posible, es bueno acompañar el tratamiento farmacológico con dieta sana y actividad aeróbica (usualmente caminar ligero treinta minutos).
- El inicio del tratamiento farmacológico es un buen momento para asegurarse que el paciente/familia entienden que cualquiera sea la causa de una demencia, ésta es motivo suficiente para dejar de manejar y que la medicación pudiera indirectamente empeorar dicha habilidad a través de alguno de sus eventos adversos.

¿Qué información es esencial para el médico tratante al momento de iniciar el tratamiento farmacológico?

- Para tratar las alteraciones de conducta concomitantes, en la medida de lo posible iniciar con estrategias no farmacológicas. Por ejemplo: psico educación a la familia a los efectos de sufrir lo menos posible “la reiteración de preguntas” por parte del paciente que olvida que ya preguntó.

b) **Control de los factores de riesgo**

Los factores de riesgo mejor estudiados son los vasculares. En los últimos años ha crecido la evidencia de que disfunciones vasculares se hallan involucradas en la fisiopatología, aumento de la incidencia y progresión de la EA. Esto genera expectativas en áreas vitales como la prevención, la clínica, y la potenciación terapéutica.²¹ El cada vez más reportado y aceptado rol de la patología vascular y los factores de riesgo vascular en la fisiopatología de la EA en los años recientes, es uno

de los aspectos salientes en la necesidad de un ajuste en el manejo actual y futuro de la EA.²² Dichos factores no son excluyentes para las demencias vasculares, sino que también incluyen a las demencias degenerativas. Efectivamente, un alto porcentaje de pacientes con Alzheimer y un deterioro acelerado pueden deberse a las complicaciones vasculares. Por lo tanto el control de dichos factores no solo es necesario sino también preventivo de más eventos secundarios. El control de los factores de riesgo pueden dividirse según tengan tratamiento eficaz, sin posibilidad de tratamiento y con tratamiento incierto.²³ La hipertensión arterial, la patología cardíaca embolizante, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, el hematocrito elevado y las dislipemias tienen tratamiento cierto. En cambio, no es posible modificar el riesgo asociado a la edad, el sexo, la raza, la personalidad patológica, los antecedentes familiares, el síndrome de Down y la estación climática. Los que tienen tratamiento incierto son la diabetes mellitus, la estenosis carótida asintomática, la homocisteinemia, la hiperfibrinogenemia, la educación escasa, los traumatismos craneoencefálicos. El colesterol es un factor de riesgo menos determinante que en las enfermedades coronarias, y su importancia aparece cuando su aumento se produce antes de los 50 años.²⁴ Por lo tanto si se conocen los factores de riesgo y se los trata, no sólo se logra disminuir los accidentes vasculares sino también la agravación “innecesaria” de los cuadros demenciales. El cada vez más reportado y aceptado rol de la patología vascular y los factores de riesgo vascular en la fisiopatología de la EA en los años recientes, es uno de los aspectos salientes en la necesidad de un ajuste en el manejo actual y futuro de la EA.

Los anticolinesterásicos han demostrado eficacia en las demencias con enfermedad cerebrovascular; existen pruebas del beneficio de la rivastigmina para el deterioro cognitivo vascular.²⁵ Galantamina se mostró eficaz en las áreas de cognición, conducta y nivel funcional en pacientes con EA con componente cerebrovascular.²⁶ Sin embargo, se necesitan ensayos de largo alcance controlados con placebo, doble ciego antes de que puedan establecerse conclusiones firmes.

c) **Prevención secundaria de eventos intercurrentes.**

¿Cuáles son las condiciones que habitualmente hacen fracasar el tratamiento farmacológico y que no dependen de la intolerancia a los fármacos? Es de buena práctica estar alerta sobre la presencia de alguna causa que empeore el estado cognitivo – conductual. Hay causas que más frecuentemente hacen fracasar el tratamiento farmacológico y a los cuales hay que buscarles

solución. Pero lo que caracteriza a estas causas, es que pueden presentarse de forma leve, insidiosa, silenciosa, con poco florecimiento de síntomas y por ello muchas veces no diagnosticados. Estas condiciones no necesitan ser graves para producir agravamiento del estado cognitivo, basta con el citado desarrollo para engañar y empeorar las cosas. Para peor, si el médico tratante no está alerta, se corre el riesgo de echar culpas a la evolución natural de la enfermedad. Esas condiciones suelen ser:³

- Las infecciones del tracto urinario
- La exacerbación de los problemas cardiacos
- La medicación concomitante, especialmente la psiquiátrica y la anti Parkinsoniana
- La isquemia cerebrovascular transitoria
- La depresión
- La anemia, en especial en el adulto muy mayor
- El hipotiroidismo
- El deterioro de la función renal
- La toxicidad medicamentosa, aunque se use rango de dosis “adecuado” (Ej. litio)

Respecto al uso de antiagregantes plaquetarios, hay buena evidencia acerca de la eficacia de cuatro fármacos en la prevención secundaria de la enfermedad cerebro vascular isquémica. Son ellos, el ácido acetilsalicílico (AAS) la ticlopidina, el clopidogrel y el dipiridamol.²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰ Estos fármacos tienen eficacia –aunque moderada- en la prevención del accidente cerebro vascular isquémico de origen aterosclerótico. También se utilizan cuando está contraindicada la anticoagulación, así como en la prevención primaria por fibrilación auricular. El uso de la anticoagulación oral crónica está indicado en patologías que presentan elevada incidencia de fenómenos isquémicos cerebrales. En la práctica clínica, frecuentemente su uso se relaciona con las cardiopatías embolígenas, en estados de hipercoagulabilidad y en estenosis arteriales intracraneales sintomáticas con oclusión mayor del 50%.³¹⁻³²⁻³³⁻³⁴

Es preciso mencionar que en este trabajo nos enfocaremos exclusivamente en el manejo farmacológico de la esfera cognitiva, dejando para futuros suplementos el tratamiento farmacológico de los trastornos del sueño, los trastornos conductuales, trastornos del estado de ánimo en las demencias.

Parte Segunda.

Uso de fármacos en la demencia.

Introducción.

Para el tratamiento específico de las demencias degenerativas y también las vasculares, los medicamentos que mayor beneficio cognitivo han demostrado son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACe), cuyos nombres genéricos son: **Donepecilo, Galantamina, Rivastigmina, (Tabla 1).**

Tabla 1. Drogas anticolinesterásicas de uso clínico.	Donepecilo	Galantamina	Rivastigmina
Marca	Erantz (original) y genéricos	Reminyl (original) y genéricos	Exelon y Exelon Parche (original) y genéricos
Indicaciones aprobadas	Demencia Alzheimer	Demencia Alzheimer	Demencia Alzheimer Demencia Parkinson
Formulaciones disponibles	Cápsulas y comprimidos	Cápsulas y comprimidos	Cápsulas y parches transdérmicos
Esquema de tomas	Capsula 1 c/24hs	Capsula 1 c/24hs Comprimido 1 c/12hs	Capsula 1 c/12hs Parche 1/24hs

Su mecanismo de acción es el de inhibir la enzima que degrada a la acetilcolina y esto es importante en el sistema del prosencéfalo basal, región del sistema nervioso que está gravemente deteriorada en las enfermedades demenciales.

Existe otro grupo farmacológico modulador del glutamato, de éste la **Memantina** ha demostrado beneficio en las demencias degenerativas moderadas y severas, y también en las vasculares. Junto

a Donepecilo, Galantamina, Rivastigmina son los únicos aprobados por la FDA³⁵ de los Estados Unidos para el tratamiento de las demencias a la fecha.¹⁴

Existe un compuesto de péptidos de cerebro porcino con actividad neurotrófica y neuroprotectora que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas en ensayos clínicos doble ciego, placebo controlados (Gauthier S , 2009).³⁶ Está aprobado por EMEA⁸⁸ y también en nuestro país para el tratamiento de Enfermedad de Alzheimer y otras demencias.³⁷ Su nombre genérico es **Cerebrolysina**.

Por último, ha demostrado beneficio parcial el bloqueante cálcico **Nimodipina**, de la familia de las dihidropiridinas, en la demencia vascular subcortical.³⁸

Desarrollo específico de las moléculas.

Donepecilo es un derivado piperidínico, inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa. Su absorción es del 100% por vía oral con las comidas. Tiene una farmacocinética lineal (porcentaje de eliminación de droga proporcional a la concentración plasmática). Presenta metabolismo hepático, su excreción es primariamente urinaria, con mínima excreción fecal. Los efectos adversos son colinérgicos: bradicardia, hipotensión arterial, náuseas, vómitos, diarrea, calambres musculares, cefalea, disturbios del sueño. Se pueden minimizar si se incrementa la dosis en forma lenta. Se utiliza en dosis de 5 a 20 mg/d en una sola toma diaria.³⁹⁻⁴⁰

Rivastigmina es un derivado carbamato, inhibidor pseudo-irreversible de la acetilcolinesterasa. También inhibe la enzima butirilcolinesterasa, mecanismo al que se le adjudica un efecto cognitivo a medida que avanza la enfermedad. Presenta una farmacocinética lineal, sin embargo a dosis mayores a 6mg día, aumenta el área bajo la curva. Debería ser administrada luego de las comidas, porque los alimentos disminuyen el pico plasmático de la misma. La vida media plasmática es sólo de 2 horas pero su uso dos veces diarias es apropiado ya que la droga se une en forma covalente a la enzima acetilcolinesterasa en la sinapsis, donde la vida media es de 10 a 12 horas. Es metabolizada por hidrólisis mediada por la colinesterasa y eliminada predominantemente por vía urinaria.⁴¹⁻⁴² En la actualidad la vía preferida de administración es la transdérmica sea en parches

de 5cm² (que contiene 9mg de droga y que libera 4.6) o en parches de 10cm² (que contiene 18mg de droga y que libera 9.5).⁴³

Galantamina es un inhibidor competitivo de la acetilcolinesterasa y modulador alostérico del receptor nicotínico. En este rol, la Galantamina se une al receptor en un sitio diferente al de la acetilcolina, produciendo un cambio en la conformación del receptor. Esto puede potenciar al receptor nicotínico pre-sináptico en respuesta a la acetilcolina, con un incremento en la respuesta post-sináptica. También se ha sugerido, que los bajos niveles de estimulación crónica del receptor nicotínico podrían otorgar un efecto neuroprotector. Presenta una farmacocinética de tipo lineal luego de la administración oral dos veces por día. La vida media plasmática es de 5 a 7 horas y requiere la administración de la misma cada 12 horas (desde enero 2006 disponible en una sola toma). El uso de la medicación ha demostrado que es eficiente.⁴⁴

En la Tabla 2 se detallan las características farmacocinéticas de las tres drogas anticolinesterásicas descritas, y en la tabla 3 la farmacología comparativa mostrando sus diferentes variaciones en cuanto a potencia y selectividad.⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷

Tabla 2. Inhibidores de la acetilcolinesterasa, características farmacocinéticas.

Droga	Donepecilo	Galantamina	Rivastigmina
Clase de droga	Piperidina	Alcaloide	Carbamato
Inhibición enzimática	Acetilcolinesterasa	Acetilcolinesterasa	Acetilcolinesterasa y Butirilcolinesterasa
Otros mecanismos	-	Modulación nicotínica	-
Reversibilidad	Reversible	Reversible	Pseudo-irreversible
Eliminación	Hepática	Renal + Hepática	Renal
Metabolismo	CYP2D6 y CYP 3A4	CYP2D6 y CYP 3A4	Hidrólisis
Unión a proteínas	96%	18%	40%
T $\frac{1}{2}$	70-80 horas	5-7 horas	2 horas
Duración de la inhibición enzimática	50-70 horas	7 horas	10-12 horas
Dosis efectiva descripta	5-10 mgs/d	16-24 mgs/d	6-12 mgs/d

Tabla 3. Potencia y selectividad de los anticolinesterásicos

Droga	Donepecilo	Galantamina	Galantamina	Rivastigmina
Tejido testeado	Cerebro rata / plasma de rata	Cerebro rata / plasma de rata	Globulos rojos / plasma humano	Cerebro / plasma de roedor
IC ₅₀ AChE (μmol/L)	0.0057	0.92	0.35	42
IC ₅₀ BuChE (μmol/L)	7.14	12.1	18.6	54
Cociente de IC ₅₀ (BuChE : AchE)	1252	13	53	1.3

Drogas Anticolinesterásicas: Eficacia, Número Necesario para tratar (NNT) y Número Necesario para Dañar (NND)

Se analizaron aquellos ensayos clínicos controlados y randomizados (ECCR) que cumplen con el modelo de evidencia de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)⁴⁸ Sobre un total de 1004 citas identificadas, a continuación se enlista los ensayos que alcanzaron el modelo de evidencia con su correspondiente sponsor financiero:

AD 2000 Collaborative Group. ⁴⁹	Sistema Nacional de Salud, UK
Agid <i>et al.</i> , 1998. ⁵⁰	Novartis
Burns <i>et al.</i> , 1999. ⁵¹	Eisai
Corey-Bloom <i>et al.</i> , 1998. ⁵²	Novartis
Forette <i>et al.</i> , 1999. ⁵³	Novartis
Gauthier <i>et al.</i> , 2002. ⁵⁴	Pfizer
Homma <i>et al.</i> , 1998. ⁵⁵	Sponsor no establecido
Homma <i>et al.</i> , 2000. ⁵⁶	Sponsor no establecido
Jones <i>et al.</i> , 2004. ⁵⁷	Eisai y Pfizer
Mohs <i>et al.</i> , 2001. ⁵⁸	Eisai y Pfizer
Peng <i>et al.</i> , 2002. ⁵⁹	Sponsor no establecido
Raskind <i>et al.</i> , 2000. ⁶⁰	Janssen
Rockwood <i>et al.</i> , 2001. ⁶¹	Janssen
Rogers <i>et al.</i> , 1996. ⁶²	Eisai

Rogers <i>et al.</i> , 1998. ⁶³	Eisai
Rogers <i>et al.</i> , 1998. ⁶⁴	Eisai
Rosler <i>et al.</i> , 1999. ⁶⁵	Novartis
Tariot <i>et al.</i> , 2000. ⁶⁶	Janssen
Tariot <i>et al.</i> , 2001. ⁶⁷	Eisai y Pfizer
Wang <i>et al.</i> , 2001. ⁶⁸	Sponsor no establecido
Wilcock <i>et al.</i> , 2000. ⁶⁹	Janssen
Wilcock <i>et al.</i> , 2003. ⁷⁰	Janssen y Shire
Wilkinson <i>et al.</i> , 2001. ⁷¹	Shire
Wilkinson <i>et al.</i> , 2002. ⁷²	Eisai y Pfizer
Winblad <i>et al.</i> , 2001. ⁷³	Pfizer

Donepecilo

Eficacia

Se ha demostrado que Donepecilo a 10mgs durante 52 semanas comparado contra placebo y midiendo con las escalas ADAS y CIBIC-Plus mejora el funcionamiento cognitivo global en pacientes con demencia tipo Alzheimer de leve a moderada. El OR (odds ratio) para la mejoría evaluada por el score CIBIC-Plus fue 2.1 (95% CI 1.3 - 3.6) y el número necesario para tratar (NNT) para pacientes “mejorados” o “estables” fue 7 (95% CI 5 - 17). Estos efectos se pueden interpretar clínicamente como una modesta mejoría en el área cognitiva pero sanitariamente presentan un impacto favorable reflejado por un buen NNT ≤ 10 .

En los ensayos que comparan eficacia entre Donepecilo y Rivastigmina durante 12 semanas no hubo diferencia significativa evaluada con ADAS-cog, pues la diferencia promedio fue -0.15 (95% CI -1.47 - 1.71). El signo negativo implica mejoría.

Daño.

Los eventos adversos en general fueron catalogados leves y transitorios por los investigadores. En los ensayos abiertos de largo plazo con pacientes tomando Donepecilo 10mgs, el 83% del grupo experimental padeció al menos un evento adverso usualmente hacia el final del estudio vs. el 80% del grupo placebo; RR (riesgo relativo) 1.04 (95% CI 0.93 - 1.16). Los más frecuentes a lo largo de 24 semanas incluyen agitación (24%), dolor (20%), insomnio (11%) y diarrea (9%). El número necesario para dañar (NNH) es 12 (95% CI 3 - 20)

Donepecilo versus Rivastigmina: menor proporción de pacientes padeció náuseas y vómitos con Donepecilo que con Rivastigmina cápsulas, pero la diferencia para todos los eventos adversos no fue significativa 43% con Donepecilo vs. 58% con Rivastigmina: RR 0.74, 95% (CI 0.51 - 1.07). Donepecilo redujo en forma significativa la proporción de pacientes que abandonaron los ensayos por cualquiera de las razones argumentadas, 11% con Donepecilo vs. 31% con Rivastigmina cápsulas; RR de abandono 0.35 (5% CI 0.15 - 0.81)

Comentarios: la mejoría con Donepecilo usualmente comienza entre los 2–4 meses de iniciado el tratamiento. No hubo incremento en el número de pacientes muertos.

No se registran ECCR de Donepecilo en pacientes con Lewy bodies o demencia vascular que cumplan con el modelo de evidencia de la Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. No hubo incremento en el número eventos adversos serios ni muertes.

Los efectos secundarios que puede provocar donepezilo son los siguientes: (cualquiera de estos síntomas se puede volver grave):

Náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del apetito, pérdida de peso, necesidad de orinar con mayor frecuencia, calambres musculares, dolor, inflamación o rigidez de las articulaciones, dolor, cansancio excesivo, somnolencia, dolor de cabeza, mareos, nerviosismo, depresión, confusión, cambios en el comportamiento, sueños anormales, dificultad para quedarse o permanecer dormido, descoloración o moretones en la piel, enrojecimiento, descamación o picazón en la piel, desmayos, ritmo cardíaco más lento que lo normal, dolor en el pecho, heces negras o alquitranadas, sangre roja en las heces, vómitos con sangre, vómitos de un material parecido a granos de café, incapacidad para controlar la orina, dificultad o dolor al orinar, dolor lumbar, fiebre, crisis convulsivas

Galantamina

Eficacia

Los ECCR han demostrado que la Galantamina 16mgs y 24mgs durante 20 semanas comparado contra placebo y midiendo con las escalas ADAS, ADL mejora el funcionamiento cognitivo global en pacientes con demencia tipo Alzheimer de leve a moderada. El OR para la mejoría evaluada por el score CIBIC-Plus fue 2.0 (95% CI 1.5 - 2.5) y para los pacientes mejorados en ADAS-cog el NNT fue 8 (95% CI 5 - 17).

En pacientes con demencia tipo vascular de leve a moderada Galantamina 24mgs diarios durante 6 meses significativamente mejoró la función cognitiva evaluado con el ADAS-cog 35% contra 22% el placebo; NNT 8 (95% CI 4 -15), la impresión de los investigadores de “paciente mejorado” o “estable” evaluado con el CIBIC-score fue 74% con Galantamina vs. 59% con placebo; NNT 7 (95% CI 5 - 15). Estos efectos se pueden interpretar clínicamente como una mejoría leve en el área cognitiva pero sanitariamente presentan un impacto favorable reflejado por el buen NNT ≤ 10 .

Daño

Los eventos adversos en general fueron los mismos que para todos los IACe, anorexia, náusea, vómitos y diarrea. En los ECCR de largo plazo con pacientes tomando Galantamina 16 mgs, el 42% del grupo experimental padeció náuseas vs. el 25% con placebo, vómitos el 21% vs. 7% con placebo. Se observa en ensayos de 3 meses en pacientes con demencia tipo Alzheimer de leve a moderada que a la máxima dosis experimentada de Galantamina -32 mg- es mayor la proporción

de pacientes que abandonan el tratamiento por eventos adversos; 27% con 32 mgs diarios y 15% con 24 mgs diarios. Pero cuando se compara la dosis recomendada máxima de 24 mgs diarios no se observa diferencia significativas contra placebo, RR 1.55 (95% CI 0.80 – 3.01). En pacientes con demencia tipo vascular de leve a moderada 20% con Galantamina vs. 8% con placebo presentan eventos adversos, resultando en un NNH 8 (95% CI 5 - 13).

Versus Donepecilo: no hubo diferencias significativas en el análisis de eventos adversos seleccionados (diarrea, mareos, agitación).

Comentarios: No hubo incremento en el número eventos adversos serios ni muertes. No se registran aún ECCR de Galantamina en pacientes con Lewy bodies que cumplan con el modelo de evidencia de la CCOHTA.

Los efectos secundarios que puede provocar Galantamina son los siguientes: (cualquiera de estos síntomas se puede volver grave):

malestar estomacal, vómitos, diarrea, pérdida del apetito, dolor de estómago, acidez estomacal, pérdida de peso, cansancio extremo, mareos, palidez, cefalea, temblor incontrolable en una parte de su cuerpo, depresión, dificultad para quedarse o permanecer dormido, rinorrea, dificultad para orinar, sangre en la orina, dolor o ardor al orinar, crisis convulsivas, frecuencia cardíaca más lenta que lo normal, desmayos, disnea, heces negras y alquitranadas, sangre en las heces, vómitos con sangre, vómitos con un material parecido a los granos de café.

Rivastigmina.

Eficacia

Los ECCR han demostrado que Rivastigmina entre 9mgs y 18mgs diarios comparado contra placebo hasta 26 semanas y midiendo con las escalas PDS, CIBIC-plus y CGIC y MMSE mejora el funcionamiento cognitivo global en pacientes con demencia tipo Alzheimer de leve a moderada. La diferencia media para el score PDS fue 2.94 (95% CI 1.47 - 4.41), para el CIBIC-Plus fue -0.34 (95% CI -0.52, -0.16). El RR para pacientes con impresión clínica “mejoría” (evaluados por la escala CGIC <4) fue 1.51 (95% CI 1.11 - 2.05). La diferencia media para MMSE 0.8 (95% CI 0.5 - 1.1).

En pacientes con demencia tipo Vascular de leve a moderada Rivastigmina 12 mgs diarios vs. placebo hasta 26 semanas significativamente mejoró la función cognitiva, con una diferencia

media del ADAS-cog -2.3; también se reportaron menos síntomas neuropsiquiátricos evaluados por la escala NPI con un bajo número necesario para tratar NNT 3 (95% CI 2 - 12). Las medidas se pueden interpretar como una modesta mejoría cognitiva pero con un favorable impacto sanitario reflejado por el bajo NNT ≤ 10 .

Daño.

Los eventos adversos en general fueron los mismos que para todos los IACe, anorexia, náusea, vómitos y diarrea. Se observa en ensayos de 26 semanas en pacientes con demencia tipo Alzheimer de leve a moderada que a mayor dosis de Rivastigmina -12 mgs- es mayor la proporción de pacientes que abandonan el tratamiento debido a eventos adversos; 35% con 6 - 12 mgs diarios, 18% con 1-4 mgs diarios y 17% con placebo, RR 2.34 (95% CI 1.85 - 2.97). El número necesario para dañar NNH es 8 (95% CI: 4 - 10).

Comentario: No hubo incremento en el número eventos adversos serios ni muertes.

Los efectos secundarios que puede provocar Rivastigmina son los siguientes: (cualquiera de estos síntomas se puede volver grave):

Náuseas, vómitos, pérdida del apetito, acidez estomacal o indigestión, dolor de estómago, pérdida de peso, diarrea, constipación, gases, debilidad, mareos, dolor de cabeza, cansancio extremo, pérdida de energía, temblores o empeoramiento de los temblores, aumento de la transpiración, dificultad para quedarse o permanecer dormido, confusión, desmayos, heces negras y alquitranadas, sangre en las heces, vómitos con sangre, vómitos con un material parecido a los granos de café, dificultad para orinar, dolor al orinar, crisis convulsivas, depresión, ansiedad, comportamiento agresivo, alucinaciones, movimientos anormales o contracciones musculares.

Interpretación y recopilación de los resultados para todos los IACe en conjunto (modificado de Lanctôt KL, 2003)⁷⁴

Respecto a la eficacia

- La revisión estructurada y sistemática de los Ensayos Clínicos Controlados y Randomizados (ECCR) en pacientes con demencia confirma que el tratamiento con IACe produce una mejoría global estadísticamente significativa, respaldando las recomendaciones de las actuales guías de tratamiento.⁷⁵⁻⁷⁶⁻⁷⁷⁻⁷⁸
- El incremento del beneficio en términos absolutos al considerar la proporción de pacientes “respondedores globales” comparado con el placebo fue el 9%, intervalo de confianza (95% CI 6% - 12%) Esto expresa que se necesitan tratar 12 pacientes para lograr 1 paciente adicional “respondedor global”, con intervalo de confianza entre 9 y 16 pacientes. Es un Número Necesario para Tratar aceptable y similar a los históricamente informados (Livingston G, 2000).⁷⁹
- Para comparar:
 - el NNT para antipsicóticos en esquizofrenia es 3.⁸⁰⁻⁸¹
 - el NNT para antidepresivos en depresión por enfermedades médicas es 4.⁸²
 - el NNT para antihipertensivos para prevenir el infarto de miocardio, el stroke ó la muerte entre 29 y 86.⁸³ (Pearce KA, 1998).
- El incremento del beneficio en términos absolutos al considerar la proporción de pacientes “respondedores cognitivos” comparado con el placebo fue el 10%, intervalo de confianza 95% CI entre 4% y 17%. Esto expresa que se necesitan tratar 10 pacientes para lograr 1 paciente adicional “respondedor cognitivo”, intervalo de confianza entre 8 y 15 pacientes. También es un Número Necesario para Tratar sanitariamente aceptable.

Respecto a la tolerabilidad

- El incremento del riesgo en términos absolutos al considerar la proporción de pacientes con “eventos adversos” comparado con el placebo fue el 8%, intervalo de confianza 95% de 5%-12%. En términos de impacto, significa que al tratar 12 pacientes se genera 1 paciente adicional con “eventos adversos” debido a la medicación, intervalo de confianza 10-18 pacientes. Los eventos adversos primordialmente son gastrointestinales y no se reportaron muertes asociadas.
- El incremento del riesgo en términos absolutos al considerar la proporción de pacientes que “abandonan” el tratamiento comparado con el placebo fue el 8%, intervalo de confianza (95% CI) entre 5% y 11%. Esto también expresa que al tratar 12 pacientes se genera 1 paciente adicional que “abandona”, intervalo de confianza entre 11 y 17 pacientes.
- El incremento del riesgo en términos absolutos al considerar la proporción de pacientes que “abandonan debido a eventos adversos” comparado con el placebo fue el 7%, intervalo de confianza (95% CI) entre 3% y 10%. Esto expresa que al tratar 14 pacientes se genera 1 paciente adicional que “abandona debido a eventos adversos” comparado con el placebo, intervalo de confianza entre 13 y 19 pacientes.

Si bien los IAChe han demostrado presentar un impacto positivo en el desempeño funcional y global de los pacientes en estudios de hasta 52 semanas, es clínicamente difícil predecir si la mejoría será importante. Sin embargo, existen datos que sugieren un efecto modificante de la enfermedad de Alzheimer ¿acción neuro protectora? Y no solo un efecto sintomático. Un estudio con RMN ha reportado que pacientes que recibieron Donepecilo tuvieron menor atrofia hipocámpica que los controles⁸⁴ y otro estudio ha reportado que pacientes que recibieron Rivastigmina tuvieron mejoría en la demencia asociada a la Enfermedad de Parkinson.⁸⁵⁻⁸⁶

Definitivamente, se deduce de los ensayos clínicos que la enfermedad librada al placebo - evolución natural- inexorablemente cursa peor que al usar medicación.

La mayor eficacia del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ha sido mediante el incremento de la transmisión colinérgica. Sin embargo, existen otros enfoques terapéuticos posibles para la modulación de neurotransmisores, entre los que se incluyen las sustancias que actúan sobre los receptores de aminoácidos excitatorios, como ocurre con el ácido glutámico.⁸⁷ Así mismo, para el tratamiento de la demencia vascular tampoco existe una terapia comprobada que pueda revertir los

daños neurológicos, por lo que las intervenciones se centran en el control de los factores de riesgo cardiovascular, en el uso de los bloqueadores cálcicos y también se usa la medicación IACe.

Memantina

El L-glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central y existen pruebas que demuestran que el incremento de la acción excitatoria cumple un papel en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer como así también en el daño causado por un accidente cerebrovascular isquémico. Los antagonistas de los receptores del tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), como la Memantina, podrían prevenir la neurotoxicidad de los aminoácidos excitatorios. Ésta se sintetizó por primera vez como un agente para disminuir los niveles elevados de azúcar pero resultó ineficaz. Desde 1972 se probó en modelos animales de cognición y se observó que revertía el déficit en el aprendizaje. En los últimos años, se probó en personas con enfermedad de Alzheimer y con demencia vascular. En febrero de 2002, la EMEA aprobó la Memantina para el tratamiento de "la enfermedad de Alzheimer de moderadamente grave a grave".⁸⁸

Eficacia

Se ha reportado un leve beneficio cognitivo con el uso durante seis meses de Memantina en pacientes con Alzheimer moderado a severo, con una diferencia media en la escala SIB de 4.12 (95% CI 2.14 - 5.74, $P < 0.00001$), en las actividades de la vida diaria 1.70 (95% CI 0.63 - 2.76, $p = 0.002$) y con una diferencia media en las alteraciones de conductas de 3.64 puntos evaluadas por el inventario NPI (95% CI 1.38 - 5.90, $p = 0.002$).

Respecto a la demencia vascular leve a moderada, Memantina produjo una exigua mejoría en la cognición con una diferencia media 1.85 en ADAS-Cog (95% CI 0.88 -2.83, $p = 0.0002$), pero en las conductas produjo una mejoría significativa con una disminución en la agitación, OR 0.65 (95% CI 0.48 - 0.89, $p = 0.007$).

Daño

En general, la Memantina pareció ser bien tolerada aunque se observó muy alta incidencia de inquietud, OR 13,50 (IC 95%: 2,71 a 67,19; $p=0,001$).

Comentarios. Los resultados sugieren que la Memantina en dosis de 20 a 30 mgs/día por al menos 28 semanas produce una leve mejoría de la función cognitiva en los pacientes con demencia tipo Alzheimer grado moderado a severo (MMSE <15). Y también en los pacientes con demencia tipo vascular pero en estadios leve a moderada (MMSE 23 - 12). La tolerancia a la droga en general es buena y la incidencia de efectos adversos es baja.

Los efectos secundarios que puede provocar Memantina son los siguientes: (cualquiera de estos síntomas se puede volver grave):

Mareos, confusión, agresión, depresión, dolor de cabeza, somnolencia, diarrea, estreñimiento, náusea, vómitos, aumento de peso, dolor en cualquier parte del cuerpo, especialmente en la espalda, tos, dificultad para respirar, alucinación.

Cerebrolysin

Es una droga nootropa probada en pacientes con demencia tipo Alzheimer, que se administra por vía parenteral intravenosa. Aunque no se ha esclarecido su mecanismo de acción a nivel molecular, se postula un efecto en la reducción de la fosforilación de la proteína precursora del amiloide y de la producción del péptido β -amiloide a partir de la modulación de las cinasas GSK3 β y CDK5 en el ratón transgénico. En América Latina este fármaco ha sido aprobado en Argentina (ANMAT) y en Chile, al igual que en países de Europa y Asia (p. ej., Portugal, Austria, Alemania, Rusia, Hong Kong y Tailandia). Existen estudios aleatorizados, doble ciego, controlados contra placebo que demuestran la eficacia de la cerebrolysin en la EA de grado leve a moderado.⁸⁹⁻⁹⁰⁻⁹¹⁻⁹²

Los efectos secundarios que puede provocar Cerebrolysin son los siguientes: (cualquiera de estos síntomas se puede volver grave):

pérdida del apetito, trastornos psiquiátricos (p.ej., agitación), prurito, mareo, sensación de calor y/o sudoración; trastornos del sistema inmunológico (p.ej., hipersensibilidad, reacciones alérgicas o inflamatorias locales), convulsiones, trastornos cardiacos (p.ej., palpitaciones o arritmias si se inyecta demasiado rápido), trastornos gastrointestinales (p.ej., dispepsia, diarrea, estreñimiento) y reacciones en el sitio de inyección, mareo, cefalea, aumento en la sudoración, náusea, infección de vías urinarias, depresión y fiebre.

En la Tabla 4 se presentan los aspectos farmacológicos principales de los fármacos anticolinesterásicos, moduladores y nootropos en la práctica clínica.

Tabla 4					
Fármaco	Indicaciones	Presentación	Dosis (dependerá de cada paciente)	Mecanismo de acción	Nivel de Evidencia
Cerebrolysin	Estadio leve y moderado	ampollas de 10ml EV	Usual: 10ml de lun a vier x 4 sem /2 veces al año	Nootropo	B
Donepecilo	Estadio leve, moderado y severo	comprimidos	Min: 5/día Max: 20/día	Inhibidor de la acetil colina esterasa	A
Galantamina	Estadio leve, moderado y severo	cápsulas	Min: 8/día Max: 24/día	Inhibidor de la acetil colina esterasa	A
Memantina	Estadio moderado y severo	comprimidos	Min: 10/día Max: 20/día	inhibidor no competitivo del glutamato	A
Rivastigmina	Estadio moderado y severo	Parches	Min: 5cm ² /día Max: 10cm ² /día	Inhibidor de la acetil colina esterasa	A

Recomendaciones comparativas entre las cuatro guías detalladas a continuación: APA – WFSBP – NICE – SNS.

1- APA ^(a)	Donepecilo	Galantamina	Rivastigmina	Memantine
EA leve	Estos medicamentos han sido aprobados por la FDA y tienen un perfil de eventos adversos similares. Han mostrado un modesto beneficio en un grupo reducido de pacientes (por ej., 30%–40% en ensayos clínicos). Estos medicamentos deben ser ofrecidos a los pacientes con EA leve a moderada luego de discutir acerca de los riesgos y beneficios potenciales.			Existe alguna evidencia de beneficio en EA leve.
EA moderada				La FDA lo aprobó para su uso en EA moderada y severa. Podría proporcionar algunos beneficios y unos pocos efectos adversos.
EA severa	Estos medicamentos podrían ser de utilidad para pacientes con estadio severo.			La FDA lo aprobó para su uso en EA moderada y severa. Podría proporcionar algunos beneficios y unos pocos efectos adversos.
Demencia asociada a Enfermedad de Parkinson	<p>Debe considerarse el uso de inhibidores de la AChE en pacientes con Demencia asociada a Enfermedad de Parkinson en estadio leve a moderado.</p> <p>Si bien solo ha sido aprobada por la FDA la Rivastigmina para esta indicación no hay razones para creer que el beneficios es exclusivo para este inhibidor de la AChE.</p>			
Demencia asociada a Enfermedad por cuerpos de Lewy	Debe considerarse el uso de inhibidores de la AChE en pacientes con Demencia asociada a Enfermedad por cuerpos de Lewy.			
MCI	La eficacia y seguridad de los inhibidores de la AChE en estos trastornos es incierta, si bien no se puede realizar ninguna recomendación específica, algunos pacientes podrían beneficiarse de su uso individual.			

Demencia vascular	La eficacia y seguridad de los inhibidores de la AChE en estos trastornos es incierta, si bien no se puede realizar ninguna recomendación específica, algunos pacientes podrían beneficiarse de su uso individual.	Existe una muy limitada evidencia de beneficio en la demencia vascular.
-------------------	--	---

(a) APA= American Psychiatric Association.⁹³

2- WFSBP ^(b)	Donepecilo	Galantamina	Rivastigmina	Memantine
EA leve	<p>Para los pacientes con EA sintomática el donepecilo, galantamina, rivastigmina y memantina y extracto de ginko biloba han demostrado tener un modesto efecto, durante un período de tiempo limitado, en un grupo de pacientes. (Nivel B).</p> <p>(Nivel B) Nivel de evidencia positiva limitado está basado en uno o más ECR demostrando superioridad vs. Placebo</p>			
EA moderada				
EA severa				

(b) WFSBP= World Federation of Societies of Biological Psychiatry.⁹⁴

3- NICE ^(c)	Donepecilo	Galantamina	Rivastigmina	Memantine
EA leve	<p>Los tres inhibidores de la AChE están recomendados como opciones de tratamiento en EA leve a moderada mientras que se cumplan las condiciones especificadas en 3 y 4.</p>			
EA moderada				<p>Memantina es recomendado como una alternativa para manejo de pacientes con EA moderada que presentaron intolerancia a o contraindicación a inhibidores de la AChE.</p>
EA severa				<p>Memantina es recomendado para el manejo de</p>

		pacientes con EA severa bajo las condiciones especificadas en (3)
--	--	---

(c) NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence.⁹⁵

Condiciones: (3) El tratamiento se debe administrar bajo las siguientes condiciones: El tratamiento debe ser iniciado por especialistas en el cuidado de pacientes con demencia (psiquiatras, neurólogos o geriatras), los tratamientos deben continuarse solo si se ve que ha habido una mejoría sobre la esfera cognitiva, global, funcional o los síntomas conductuales. Los pacientes que continúen en tratamiento deben ser evaluados regularmente desde el punto de vista cognitivo, conductual, global y funcional. El tratamiento debe ser evaluado por un equipo especializado. (4) Si se prescriben inhibidores de la AChE (donepecilo, galantamina, rivastigmina) el tratamiento debe iniciarse con la droga de menor costo. Sin embargo, se puede prescribir un AChE alternativo si se considera apropiado al considerar perfil de eventos adversos, expectativas sobre adherencia, comorbilidades, interacción con otras drogas y perfil de dosis.

4- SNS España ^(d)	Donepecilo	Galantamina	Rivastigmina	Memantine
EA leve	<p>Los inhibidores de la AChE han sido recomendados para el tratamiento de los pacientes diagnosticados de EA de leve a moderada.</p> <p>Los perfiles de seguridad y eficacia para los tres inhibidores de la AChE son similares.</p>			
EA moderada				<p>Memantina ha mostrado eficacia en el tratamiento de la EA moderada y grave, administrada en monoterapia o en combinación con un inhibidor de la AChE.</p>
EA severa				<p>Memantina ha mostrado eficacia en el tratamiento de la EA moderada y grave, administrada en monoterapia o en combinación con un inhibidor de la AChE</p>

Demencia asociada a Enfermedad de Parkinson	Los inhibidores de la AChE han mostrado también beneficio en el manejo de la DV de leve a moderada y en la DLB y la PDD.	
Demencia asociada a Enfermedad por cuerpos de Lewy	Los inhibidores de la AChE han mostrado también beneficio en el manejo de la DV de leve a moderada y en la DLB y la PDD.	
Demencia vascular	Los inhibidores de la AChE han mostrado también beneficio en el manejo de la DV de leve a moderada y en la DLB y la PDD.	

(d) SNS= Sistema Nacional de Salud de España. Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias.⁹⁶

Nimodipina

La fisiopatología vascular que produce deterioro cognitivo o que termina en demencia es una fisiopatología común en la clínica neuropsiquiátrica y algunas opciones terapéuticas de uso frecuente aún tienen su valor indeterminado. Bajo el término deterioro o demencia vascular se incluyen enfermedades vasculares con diferentes mecanismos fisiopatológicos siendo la enfermedad subcortical el subtipo más frecuente y posiblemente la más homogénea clínica, radiológica y patológicamente. Así los estudios más fiables se han realizado en pacientes con enfermedad vascular subcortical microangiopática.

El Calcio iónico tiene importancia en la regulación de las funciones cerebrales mediante su unión a la membrana y modulación de las respuestas intracelulares, la Nimodipina ha sido propuesta como una droga con posibles beneficios debido a su acción vaso activa microangiopática y neuroprotectora.⁹⁷⁻³⁸ Es una dihidropiridina que cruza la barrera hémato-encefálica y bloquea los canales cálcicos reduciendo el influjo de calcio intracelular. Sin embargo, a pesar que su uso en la demencia sigue siendo una controversia, en varios países se la indica con frecuencia.

Eficacia

Los pacientes bajo tratamiento con una dosis media de Nimodipina 90 mgs versus placebo, tuvieron mejor desempeño en la producción lexical ($p < 0.01$). Menor proporción de pacientes demostró progresión del deterioro evaluados con el MMSE (28.1% versus 50.5% $p < 0.01$, NNT 5) y también evaluados por la escala GDS ($p < 0.05$). Incluso, mayor proporción de pacientes presentó mejoría conductual comparada contra placebo (22% versus 5%; RR, 3.88 (95% CI 1.49 - 10.12), NNT 6).

Daño

Significativamente, los eventos adversos y el abandono al tratamiento fueron más frecuentes en el grupo placebo que en el experimental. En particular, hubo significativa diferencia en los eventos cardiovasculares (30% placebo vs. 13% Nimodipina; RR, 2.26 (95% CI, 1.11 - 4.60) y en los eventos cerebrovasculares (28% placebo vs. 10% Nimodipina; RR, 2.48 (95% CI, 1.23 - 4.98).

Comentarios. La Nimodipina presenta beneficio cognitivo moderado para los pacientes con deterioro subcortical pero pareciera presentar un efecto protector importante contra la

comorbilidad cardiovascular. De todos modos, existen datos incompletos para más de 500 pacientes provenientes de diferentes ensayos clínicos.

Los efectos secundarios que puede provocar Nimodipina son los siguientes: (cualquiera de estos síntomas se puede volver grave):

dolor de cabeza, diarrea, náusea, dolor muscular, sarpullido, mareos, mareos leves, ritmo cardíaco rápido o lento, inflamación de los brazos, manos, pies o piernas

Estrógenos

Los estrógenos merecen especial atención, dado el aumento de la patología cardiovascular, depresiva y cognitiva en la etapa posmenopáusica. Si bien las hormonas han sido asociadas a numerosos efectos beneficiosos en el sistema nervioso central y resulta biológicamente plausible mantener los niveles de estrógenos altos en la mujer posmenopáusica, desde tiempo es cuestionable si la terapia de reemplazo hormonal (TRH) puede obtener un efecto protector contra la declinación cognitiva (Hogervorst, Yaffe, Richards, 2005).⁹⁸ Dada la incertidumbre respecto a su uso (enero 2014), el objetivo de este capítulo ha sido investigar en ECCR los efectos de la TRH en pacientes posmenopáusicas con trastornos cognitivos con y sin demencia usando estrógenos o combinados con progestágenos (Yaffe K y cols., 2005).⁹⁹

Eficacia

La evidencia demuestra un modesto efecto cognitivo positivo y limitado en el tiempo, utilizando dosis bajas de estrógenos equinos conjugados (0.625 mg al día) pero no con dosis mayores (1.25 mg al día). Dicho efecto positivo se verificó utilizando el examen MMSE con 2 meses de tratamiento y se registró una significativa diferencia media de 1.28 puntos (95% CI 0.26 - 2.30, $p < 0.01$) aunque desaparece luego de 12 meses. Si bien es un efecto mínimo, clínicamente es interesante en la medida que fueron solo 2 meses de tratamiento, y son más interesantes aún los resultados en las pruebas de función ejecutiva verificadas por el Trail Making parte-B registrando una diferencia media de -40.9 segundos (95% CI -79.2"-2.51", $p < 0.05$) y en la concentración verificada por el Digit Span inverso con una diferencia media de 0.67 (95% CI -0.01 a 1.34, $p < 0.05$).

Con respecto a la memoria, luego de 2 meses de tratamiento con parches transdérmicos de diestradiol se registró un significativo e importante efecto positivo en la prueba de reconocimiento

de palabras, registrando una diferencia media respecto al control de 6.5 palabras (95% CI 4.04 - 8.96, $p < 0.0001$).

A pesar de éste último impactante dato, los investigadores otorgaron mejor puntaje a los grupos control en la escala CDR con una diferencia media de 0.35 puntos (95% CI 0.01 - 0.69, $p < 0.05$).

En otro estudio, el rendimiento de la memoria verbal fue mejor en las mujeres posmenopáusicas que recibieron 17 β -Estradiol en comparación con estrógenos equinos conjugados dados a una población de mujeres con factores de riesgo para la EA.

En conclusión: la TRH no estaría indicada para el tratamiento de los síntomas cognitivos de las demencias tipo Alzheimer y no hay datos suficientes respecto a otras demencias. Es posible que diferentes preparaciones de estrógenos pudieran tener diferentes efectos. Sin embargo, la TRH ha sido el único tratamiento capaz de producir una mejoría significativa tan importante en el reconocimiento de palabras, mejoría que no generan los medicamentos IACe. Es racional suponer que existan variables confundidoras que explican la magnitud de dicho efecto positivo.

Tal vez la pregunta más importante en la actualidad sea ¿son los estrógenos capaces de prevenir o identificar el inicio de la demencia?

Para ello, se buscó evidencia en ECCR en mujeres con deterioro cognitivo leve y en riesgo de desarrollar demencia.¹⁰⁰⁻¹⁰¹

Eficacia. Pocos estudios responden la pregunta clínica, sin embargo hay concordancia respecto al resultado. Y es alarmante. Pues se registra mayor incidencia de personas con demencia en los grupos con tratamiento estrógeno + progestágeno (66%) que en los grupos bajo tratamiento placebo (34%), evidenciando un HR para probable demencia de 2.05 (95%CI 1.21-3.48; 45 vs. 22 por 10.000 personas-año; $p < 0.01$, NNH 3). Este incremento podría resultar en 23 casos de demencia adicionales causados por el tratamiento estrógeno + progestágeno cada 10.000 mujeres cada año.

Daño

Existe inquietud que el tratamiento con estrógenos pueda incrementar el riesgo de cáncer de mama y/o eventos cardiovasculares. Ya se comentó el aumento del riesgo de demencia en mujeres posmenopáusicas de más de 65 años de edad.

Comentarios. A pesar de lo mencionado, es oportuno referirse a un meta-análisis de 14 estudios observacionales involucrando 5990 personas¹⁰² en el que encontraron que la TRH se asocia con

una disminución del riesgo de demencia comparado con los controles (13% vs. 21%; RR 0.56 (95% CI 0.46 - 0.68)

Los efectos secundarios que puede provocar Estrógenos son los siguientes: (cualquiera de estos síntomas se puede volver grave):

dolor o sensibilidad en los senos, malestar estomacal, vómitos, pirosis, estreñimiento, diarrea, gases, aumento o pérdida de peso, calambres en las piernas, nerviosismo, depresión, mareos, ardor o cosquilleo en los brazos o piernas, contracturas en los músculos, pérdida de cabello, crecimiento del vello, oscurecimiento irregular de la piel en la cara, dificultad para usar lentes de contacto, inflamación, enrojecimiento, ardor, irritación o prurito en la vagina, secreción vaginal, cambios en el deseo sexual, síntomas de resfrío, ojos protuberantes, dolor de garganta, fiebre, escalofríos, tos y otros signos de una infección, dolor, hinchazón o sensibilidad en el abdomen, pérdida del apetito, debilidad, coloración amarillenta de la piel o los ojos, dolor de las articulaciones, movimientos difíciles de controlar, sarpullido en la piel o ampollas, urticarias, prurito, hinchazón de los ojos, cara, lengua, garganta, manos, brazos, pies, tobillos o pantorrillas, ronquera, dificultad para respirar o tragar.

Vitamina E

Eficacia

La vitamina E es un elemento de la dieta antioxidante de los radicales libres, es decir, puede neutralizar los efectos de radicales libres de peróxido y oxígeno con un potencial beneficio en la enfermedad de Alzheimer y por ello de interés en el tratamiento.¹⁰³ Pero no hay evidencia suficiente acerca de la eficacia en el tratamiento de personas con enfermedad de Alzheimer. Un solo ensayo publicado con metodología aceptable estudió pacientes en estadio moderado con resultados difíciles de interpretar. El objetivo era determinar si la selegilina (un inhibidor de la monoaminooxidasa), un alfa-tocoferol (la vitamina E), o una combinación de ambos agentes lentificaría el deterioro asociado con la enfermedad del Alzheimer. Hay cierta evidencia que indicaría una posible disminución de la incidencia de la muerte (ver en daño), la institucionalización, la pérdida de las actividades de la vida diaria, y el pasaje a demencia severa (58% con vitamina E en comparación al 74%, con placebo) OR 0.49 (IC 95% 0.25 - 0.96). Pero ninguna señal de beneficio cognitivo durante los 2 años de duración del tratamiento.

Daño

Se ha registrado un aumento de caídas desde la propia altura con vitamina E en comparación con el placebo, también asociación con irritación intestinal, cefaleas, debilidad muscular, alteraciones visuales, sangrado vaginal, tromboflebitis, agravamiento de angina pectoris, agravamiento de diabetes, síncope y mareos. Respecto a la tasa de mortalidad, se ha reportado una relación estadísticamente significativa entre la dosis de la vitamina E y el incremento de la mortalidad por cualquier causa a una dosis >400 UI/d.¹⁰⁴

Comentario. No se registran ECCR de vitamina E en pacientes con Lewy bodies que cumplan con el modelo de evidencia de la CCOHTA. Tampoco en demencia vascular.

Los efectos secundarios que puede provocar Vitamina E son los siguientes: (cualquiera de estos síntomas se puede volver grave):

náusea, diarrea, retorcijones de estómago, fatiga, debilidad, dolor de cabeza, visión borrosa, comezón, hematomas, y pérdida de sangre.

Anti-inflamatorios no esteroideos

Eficacia

Se analizan los ECCR y un ensayo clínico abierto prospectivo en pacientes con demencia tipo Alzheimer y tipo vascular. Con el uso de diclofenac + misoprostol no se registraron diferencias significativas en la función cognitiva luego de 25 semanas de tratamiento: ADAS-cog score: diferencia media +1.14 (95% CI -2.9, +5.2) y CIBIC score: +0.24 (95% CI -0.26, +0.74).¹⁰⁵

En cambio, con el uso de indometacina 150 mgs/d por 6 meses se registró significativa mejoría en la función cognitiva comparado contra placebo (Mini Mental State Examination y ADAS-cog) pero se describen resultados solo para el 63% de los pacientes.¹⁰⁶

Un tercer ensayo, si bien abierto, experimento el uso de rofecoxib 12.5 mgs/d o ibuprofeno 400 mgs para determinar un posible efecto de los AINE asociado a la alteración de la actividad “Natural Killer” en demencia tipo Alzheimer y en la demencia vascular multiinfarto. Pareciera haber una disminución de la actividad “NK” en demencia vascular.¹⁰⁷

Daño

En el ensayo diclofenac + misoprostol más pacientes con droga que con placebo abandonaron el estudio hacia la semana 25 (50% vs. 12%), no obstante, no se reportaron eventos adversos serios.

En el ensayo indometacina, 21% de los pacientes abandonaron el estudio debido a síntomas gastrointestinales.

Comentarios. No se registran ECCR de AINE en pacientes con Lewy bodies que cumplan con el modelo de evidencia de CCOHTA

Los efectos secundarios que puede provocar AINEs son los siguientes: (cualquiera de estos síntomas se puede volver grave):

Cefalea, mareos, vómitos, diarrea, estreñimiento, irritación del recto, sensación o necesidad constante de vaciar los intestinos, zumbido en los oídos, aumento de peso inexplicable, fiebre, ampolla, erupciones en la piel, prurito urticarias, hinchazón de los ojos, cara, labios, lengua, garganta, brazos, manos, pies, tobillos o pantorrillas, dificultad para respirar o tragar, ronquera, palidez, ritmo cardíaco más rápido que lo normal, cansancio excesivo, sangrado o moretones inusuales, falta de energía, malestar estomacal, pérdida del apetito, dolor en la parte superior derecha del abdomen, síntomas similares a los de la gripe, coloración amarillenta de la piel o los ojos, orina oscura, descolorida o con sangre, dolor de espalda, dificultad o dolor al orinar, visión borrosa u otro tipo de problemas de la vista.

Selegilina

Eficacia

Una revisión sistemática que analiza la comparación de selegilina versus placebo en personas con demencia tipo Alzheimer leve a moderada, encuentra efecto positivo en algunas áreas cognitivas, en el área emocional y en la conductual.¹⁰⁸

Daño

No hubo diferencias significativas en los eventos adversos comparando la droga y el medicamento (ansiedad, agitación, mareos, náusea, dispepsia)

Comentario. Los ensayos son muy variados entre sí, por lo que resulta difícil la comparación con otros tratamientos. No se registran ECCR de Selegilina en pacientes con Lewy bodies que cumplan con el modelo de evidencia de CCOHTA.

Los efectos secundarios que puede provocar Selegilina son los siguientes: (cualquiera de estos síntomas se puede volver grave):

Mareos, vahídos, desmayos, sequedad en la boca, náuseas, vómitos, dolor de estómago, dificultad para tragar, acidez estomacal, diarrea, gases, constipación, dificultad para quedarse o permanecer

dormido, sueños inusuales, somnolencia, depresión, dolor, especialmente en las piernas o la espalda, dolor o debilidad muscular, manchas púrpura en la piel, sarpullido en piel, enrojecimiento, irritación o dolor en la boca, dolor de cabeza grave, dolor en el pecho, ritmo cardíaco más rápido que lo normal, irregular o palpitaciones, transpiración, náuseas y vómitos graves y repentinos, confusión, rigidez o dolor en el cuello, temblor incontrolable de una parte del cuerpo, movimientos inusuales que son difíciles de controlar, alucinaciones, dificultad para respirar.

Ginkgo biloba

La mayoría de los estudios publicados han sido pequeños, utilizado métodos insatisfactorios y con resultados inconsistentes. No obstante, existen datos que sugieren beneficios en la cognición y en el desempeño funcional.¹⁰⁹ La lista de otros usos del ginkgo es muy larga. Esto se puede deber a que esta hierba ha existido por mucho tiempo. El ginkgo biloba es una de las especies de árboles más antigua en el mundo. Los árboles de ginkgo pueden vivir hasta mil años. El uso del ginkgo para el asma y la bronquitis fue descrito en el año 2600 AC.

Comentario. No se registran ECCR de Ginkgo biloba en pacientes con demencia tipo Alzheimer, ni demencia vascular ni Lewy bodies que cumplan con el modelo de evidencia CCOHTA.

Los efectos secundarios que puede provocar Ginkgo biloba son los siguientes: (cualquiera de estos síntomas se puede volver grave):

molestias estomacales, dolor de cabeza, mareos, estreñimiento, latidos fuertes del corazón, y reacciones alérgicas en la piel.

Abreviaturas utilizadas:

DCL: deterioro cognitivo leve

IACe: inhibidores de la acetilcolinesterasa

FDA: Food and Drug Administration

EMA: European Agency for the Evaluation of Medical Products

ADAS: Alzheimer's disease Assessment Scale-cognitive

CIBIC-Plus: Clinician's Interview Based Impression of Change-Plus

NNT: number needed to treat

NNH: number needed to harm

PDS: Progressive Deterioration Scale

CGIC: Clinical Global Impression of Change

MMSE: Mini Mental State Examination

NPI: Neuropsychiatric Inventory

ADL: Activities of Daily Living

ECCR: Ensayos Clínicos Controlados y Randomizados

CI: intervalo de confianza

SIB: Severe Impairment Battery

HR: hazard ratio

CDR: Clinical Dementia Rating

TRH: terapia de reemplazo hormonal

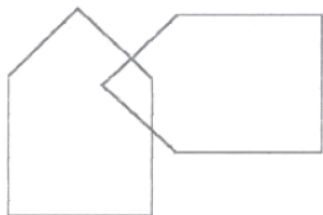
Anexo 1 - MMSE **Mini-Mental State Examination: Instrucciones para su administración.**¹¹⁰

Anexo 1.

MMSE						Encuestador:	
Fecha:						HC N°	
Apellido y nombres:							
Puntaje Esperado						Puntaje Obtenido	
5	Orientación	Día	Fecha	Mes	Año	Estación
5		Lugar	Calle	Piso	Ciudad	País
3	Fijación	PELOTA	BANDERA	ARBOL	(N° de intentos:)	
5	Atención	100 – 93 – 86 – 79 – 72 – 65				
		Mundo O – D – N – U – M				
3	Recuerdo	()	()	()	()	()
Lenguaje							
1	Repetición:	El flan tiene frutillas y frambuesas				
1	Comprensión	a) tome el papel con la mano izquierda				
1		b) dóblelo por la mitad				
1		c) póngalo en el suelo				
1	Lectura	Cierre los ojos				
1	Escritura	Frase con sujeto, verbo y predicado				

2	Denominación	lápiz, reloj				
1	Copia de dibujo					
Puntaje total						

CIERRE LOS OJOS



Anexo 2 – CDR Clasificación Clínica de Demencia de Hugues

Valoración Clínica de Demencia (CDR)	0	0.5	1	2	3
--------------------------------------	---	-----	---	---	---

	Deterioro				
	Ninguno 0	Dudoso 0.5	Leve 1	Moderado 2	Grave 3
Memoria	Sin pérdida de memoria o leves olvidos inconstantes	Olvidos leves constantes; recolección parcial de eventos; olvidos "benignos"	Pérdida moderada de memoria; más marcada para eventos recientes; el defecto interfiere con las actividades diarias	Pérdida grave de memoria; sólo retiene materias con mucho aprendizaje; materias nuevas se pierden con rapidez	Pérdida grave de memoria; sólo retiene fragmentos
Orientación	Completamente orientado	Completamente orientado pero con leve dificultad para las relaciones temporales	Dificultad moderada con las relaciones temporales; orientado en el lugar del examen; puede tener algo de desorientación geográfica en otro lugar	Dificultad grave con las relaciones temporales; habitualmente desorientado en el tiempo; a menudo en el lugar	Orientado sólo en persona
Razonamiento y solución de problemas	Resuelve los problemas diarios y se encarga bien de los negocios y finanzas; razonamiento bueno con relación al comportamiento previo	Leve dificultad para resolver problemas, similitudes y diferencias	Dificultad moderada para hacer frente a problemas, similitudes y diferencias; razonamiento social habitual mantenido	Grandes dificultades para hacer frente a problemas, similitudes y diferencias; juicio social habitual limitado	Incapaz de razonar o resolver problemas
Actividades fuera de casa	Función independiente a su nivel habitual en el trabajo, compras, voluntariado y agrupaciones sociales	Leve dificultad en estas actividades	Incapaz de ser independiente en estas actividades, aunque aún puede participar en alguna; parece normal a primera vista	Incapaz de ser independiente fuera de casa Parece estar lo suficientemente bien como para realizar funciones fuera de casa	Parece demasiado enfermo/a como para realizar funciones fuera de su casa
Actividades domésticas y aficiones	Vida en casa, aficiones e intereses intelectuales bien conservados	Vida en casa, aficiones e intereses intelectuales algo limitados	Dificultad leve pero clara de su actividad doméstica; abandono de las tareas más difíciles; abandono de las aficiones e intereses más complicados	Sólo realiza tareas simples; intereses muy restringidos y mal mantenidos	Sin función significativa en casa
Cuidado personal	Completamente capaz de cuidarse por sí mismo/a		Necesita recordatorios	Requiere ayuda para vestirse, asearse y encargarse de sus efectos personales	Requiere mucha ayuda para su cuidado personal; incontinencia frecuente

Puntúe sólo cuando disminuya del nivel previo habitual debido a pérdida cognitiva, no a limitaciones debidas a otros factores.

Bibliografía CAPyN Demencias.

- 1- American Psychiatric Association DSM IV TR : Manual Estadístico y Diagnóstico de los Trastornos Mentales. Fourth Edition, Masson. 2004.
- 2- Taragano FE; Allegri RF; Mild Behavioral Impairment: The Early Diagnosis. *International Psychogeriatrics*. 2003; 2 (15): 12.
- 3- Taragano, F y Sarasola, D. Síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer. En *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Bagnati P, Allegri R, Kremer J, Taragano F. Editorial Polemos. 2003.
- 4- Taragano FE, Allegri RF, Lyketsos CG. Mild behavioral impairment. A prodromal stage of dementia. *Dementia & Neuropsychología*. 2008; 2(4): 256-260.
- 5- Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, Sarasola DR, Serrano CM, Loñ L, Lyketsos CG. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(4): 584-92.
- 6- ADI, Alzheimer Disease International. First Alzheimer's discussion at World Economic Forum major step forward. 2010. Disponible en www.alz.co.uk/media/100126. último ingreso 04 febrero 2012.
- 7- ADI, Alzheimer Disease International. World Alzheimer Report (annual report). 2011:12.
- 8- INDEC. (2010) Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Censo Nacional de Población y Viviendas 2001 y 2010. <http://www.censo2010.indec.gov.ar>
- 9- Pages Larraya F, Grasso L., Mari G Prevalencia de las demencias de tipo Alzheimer, demencias vasculares y otras demencias en la República Argentina. *Rev Neurol Arg*. 2004; 29: 148-153.
- 10- Arizaga RL, Gogorza RE, Allegri RF, Barman D, Morales MC, Harris P y Pallo V. Deterioro cognitivo en mayores de 60 años en Cañuelas (Argentina). Resultados del Piloto del Estudio Ceibo (Estudio Epidemiológico Poblacional de Demencia. *Revista Neurológica Argentina*. 2005; 30 (2): 83-90.
- 11- Taragano F. Síntomas neuropsiquiátricos en la Enfermedad de Alzheimer. *Revista de ALMA (Asoc. Lucha Mal de Alzheimer)*, 2011; 2: 10-11.
- 12- Allegri RF, Butman J, Arizaga RL, Machnick G, Serrano C, Taragano FE, Sarasola D, and Lon L, Economic impact of dementia in developing countries: an evaluation of costs of Alzheimer-type dementia in Argentina, *International Psychogeriatric*. 2006;27: 1-14.
- 13- Galeno R, Bartoloni L, Dillon C, Serrano C, Iturry M, Allegri RF Clinical and economic characteristics associated with direct costs of Alzheimer's, frontotemporal and vascular dementia in Argentina. *International Psychogeriatrics*, 2011;23 (4): 554-561.
- 14- Alzheimer's Association Report. *Alzheimer's & Dementia*. 2011; 7: 208-244.

- 15- Sperling, Aisen, Beckett et Al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011; 7: 280–292.
- 16- World Health Organization. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. World Health Organization, Geneva, 1992.
- 17- Robles A et al. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2002; 17: 17-32.
- 18- McKhann G et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
- 19- Cummings JL, Benson DF. *Dementia: A clinical Approach*, 2nd Edition, Boston, Butterworth-Heinemann; 1992:155-156.
- 20- Bagnati P. El cuidador del paciente con demencia. *Vertex*. 2010; Suplemento Vol XXI :41-47.
- 21- Murray IV et al Vascular and metabolic dysfunction in AD: a review. *Experim Biology and Medicine* 2011; 236: 772-782.
- 22- Polidori MC, Pientka L. Bridging the pathophysiology of Alzheimer's disease with vascular pathology: the feed-back, the feed-forward, and oxidative stress. *Journal of Alzheimer's Disease* 2011; 28: 1-9.
- 23- Mangone CA, Grillo R, Saavedra L, Pallo V. Nuevas variables de evaluación del Test del Reloj. *Vértex*. 2005; 60:43
- 24- Dyken ML, Pokras R. The performance of endarterectomy for disease of the extracranial arteries of the head. *Stroke*. 1984; Nov-Dec;15(6): 948-50.
- 25- Craig D, Birks J. Rivastigmina para el deterioro cognitivo vascular (Revision Cochrane traducida) Oxford update software. 2008; Número 4:
- 26- Erkinjuntti T et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and AD combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *The Lancet*. 2002; 359 (9314): 1283-90.
- 27- Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, 3rd, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW: A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Aech Intern Med*. 1999, 159. 1248-53.
- 28- Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, PrySe Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B. a randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine- Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1989; 321: 501-7.
- 29- CAPRIE Steering Committee. A randomized blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*; 1996, 348:1329-39.

- 30- Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A . european Stroke Prevention Study 2. dypiridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996; 143: 1-13.
- 31- Ezekowitz MD, Levine JA, . Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA.* 1999; 281: 1830-5.
- 32- EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet.* 1993; 342: 1255-62.
- 33- Hart RG, Boop B, Anderson DC. Oral anticoagulant and intracranial hemorrhage: facts and hypothesis. *Stroke.* 1995;26: 1471-7.
- 34- Chimowitz MI, y cols., The Warfarin –Aspirin symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurology* 1995;45: 1488-93.
- 35- Food and Drug Administration, U.S. Department of Health & Human Services <http://www.fda.gov/> ; ultimo ingreso 7 de Julio 2012.
- 36- Gauthier S & Plosker G. Cerebrolysin: a review of its use in dementia. *Drugs Aging.* 2009; 26 (11): 893-915.
- 37- ANMAT, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología www.anmat.gov.ar/ último ingreso 7 de Julio 2012.
- 38- López-Arrieta, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Oxford: Update Software.* 2005;Issue 2.
- 39- Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT, Donepezil Study Group. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med.* 1998;158(9): 1021-31.
- 40- Tariot P, Salloway S, Yardley J, Mackell J, Moline M. Long-term safety and tolerability of donepezil 23 mg in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *BMC Res Notes.* 2012; 8;5(1): 283.
- 41- Anand R, Enz A. Clinical confirmation of preclinical attributes: the ADENA program. *Neurobiol Aging.* 1996;17 (Suppl 4s)S87.
- 42- Anand R, Gharabawi G, Enz A. Efficacy and safety results of the early phase studies with exelon (ENA713) in Alzheimer's disease: an overview. *J. Drug Dev Clin Pract.* 1996; 8: 109-116.
- 43- Farlow MR, Doraiswamy PM, Meng X, Cooke K, Somogyi M. The effect of vascular risk factors on the efficacy of rivastigmine patch and capsule treatment in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2011 Jan;1(1): 150-62.

- 44- Wimo A, Gaudig M, Schäuble B, Jedenius E. The economic impact of galantamine vs placebo: An analysis based on functional capacity in a Swedish cohort study. *J Med Econ.* 2012; 15(4): 786-91.
- 45- Rogers SL, Yamanishi Y, Yamatsu K. The pharmacology of a piperidine cholinesterase inhibitor. In: *Cholinergic Basis for Alzheimer Therapy*. 3. Becker R, Giacobini E, editors. Boston: Birkhäuser; 1991; E2020: 314–320.
- 46- Bores GM et al. Pharmacological evaluation of novel Alzheimer's disease therapeutics: acetylcholinesterase inhibitors related to galanthamine. *J Pharmacol Exp Ther*; 1996; 277: 728-38.
- 47- Weinstock M. Selectivity of cholinesterase inhibition. *CNS Drugs.* 1999; 307-23.
- 48- Perras C, Shukla VK, Lessard C, Skidmore B, Bergman H, Gauthier S. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials [Technology report no 58]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; (en la actualidad CADTH) 2005.
- 49- AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet.* 2004;363 (9427): 2105-015.
- 50- Agid Y, Dubois B, Anand R, Gharabawi G, International Rivastigmina Investigators. Efficacy and tolerability of Rivastigmina in patients with dementia of the Alzheimer type. *Curr Ther Res Clin Exp* 1998;59 (12): 837-45.
- 51- Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Möller HJ, et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10 (3): 237-44.
- 52- Corey-Bloom J, Anand R, Veach J, ENA 713 B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (Rivastigmina tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998;1 (2): 55-65.
- 53- Forette F, Anand R, Gharabawi G. A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of Rivastigmina (Exelon®). *Eur J Neurol* 1999;6(4):423-9.
- 54- Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B, Emir B, Subbiah P, et al. Functional, cognitive and behavioral effects of donepezil in patients with moderate Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2002;18 (6): 347-54.
- 55- Homma A, IMAI Y, Hariguchi S, Hasegawa K, Kameyama M, Nishimura T. Late phase II clinical study of acetylcholinesterase inhibitor E2020 in patients with Alzheimer-type dementia: 12-weeks double-blind, placebo-controlled study, 3 mg/day, 5 mg/day. *Rinsho Hyoka* 1998;26(2):251-84.

56- Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M, et al. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000;11(6): 299-313.

57- Jones RW, Soininen H, Hager K, Aarsland D, Passmore P, Murthy A, et al. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(1):58-67.

58- Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57(3): 481-8.

59- Peng D, Xu X, Hou Q. The safety and efficacy of aricept in patients with Alzheimer disease. *Chin J Neurol* 2002; 35(1): 19-21.

60- Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W, Galantamine USA-1 Study Group. Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology*. 2000; 54(12): 2261-8.

61- Rockwood K, Mintzer J, Truyen L, Wessel T, Wilkinson D. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71(5): 589-95.

62- Rogers SL, Friedhoff LT, Donepezil Study Group. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996; 7(6): 293-303.

63- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT, Donepezil Study Group. A 24-week, doubleblind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50(1):136-45.

64- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT, Donepezil Study Group. A 24-week, doubleblind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50(1): 136-45.

65- Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. Efficacy and safety of Rivastigmina in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ*. 1999;318(7184):633-8.

66- Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology*. 2000; 54(12): 2269-76.

67- Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J, Perdomo CA, Schwam EM, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49(12): 1590-9.

- 68- Wang Y, Chen Q, Zhang Z. The treatment by using Rivastigmina for patients with Alzheimer disease: results of a multicenter, randomized, open-labeled, controlled clinical trial [in Chinese]. *Chin J Neurol.* 2001; 34(4): 210-3.
- 69- Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E, Galantamine International-1 Study Group. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ.* 2000; 321(7274): 1445-9.
- 70- Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, et al. A long-term comparison of Galantamina and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging.* 2003;20(10): 777-89.
- 71- Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16(9): 852-7.
- 72- Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FC, et al. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and Rivastigmina in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract.* 2002; 56(6): 441-6.
- 73- Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57(3): 489-95.
- 74- Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal.* 2003; Volume 169, Number 6, September 16, 2003
- 75- Patterson C, Gauthier S, Bergman H, Cohen C, Feightner JW, Feldman H, et al. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *Can J Neurol Sci.* 2001; 28(Suppl 1): S3-16.
- 76- Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001;56: 1154-66
- 77- SNA, Sociedad Neurológica Argentina. Enfermedad de Alzheimer: Guía de Práctica Clínica. 2011.
- 78- IUC, Guía Práctica Para El Manejo De Los Trastornos De La Memoria y Las Demencias, Versión II. Instituto Universitario CEMIC; 2013
- 79- Livingston G, Katona C. How useful are cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease? A number needed to treat analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15: 203-7.
- 80- Joy CB, Adams CE, Lawrie SM. Haloperidol versus placebo for schizophrenia [Cochrane review]. In: *The Cochrane Library*; Oxford: Update Software. 2005; Issue 2.

- 81- Mota NE, Lima MS, Soares BG. Amisulpride for schizophrenia [Cochrane review]. In: The Cochrane Library; Oxford: Update Software. 2005; Issue 2.
- 82- Gill D, Hatcher S. Antidepressants for depression in medical illness [Cochrane review]. In: The Cochrane Library; Oxford: Update Software. 2005; Issue 4.
- 83- Pearce KA, Furberg CD, Psaty BM, Kirk J. Cost-minimization and the number needed to treat in uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens*. 1998; 11: 618–29
- 84- Hashimoto M, Kazui H, Matsumoto K, et al. Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease? *Am J Psychiatry*. 2005;162: 676–82.
- 85- Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2005; 351: 2509–18.
- 86- Weintraub D, Somogyi M, Meng X. Rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: an ADAS-cog factor analysis. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011; Sep;26(6): 443-9.
- 87- Areosa Sastre A, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2005. Issue 2, Oxford: Update Software.
- 88- EMEA, European Medicine Agency, <http://www.ema.europa.eu/ema/> ; último ingreso 7 de Julio 2012
- 89- Bae CY, Cho CY, Cho K, Hoon Oh B, Choi KG, Lee HS, Jung SP, Kim DH, Lee S, Choi GD, Cho H, Lee H. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrolysin for Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2000; 48 (12):1566-71
- 90- Ruether E, Husmann R, Kinzler E, Diabl E, Klingler D, Spatt J, Ritter R, Schmidt R, Taneri Z, Winterer W, Koper D, Kasper S, Rainer M, Moessler H. A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001; 16(5): 253-63.
- 91- Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, Couceiro V, Sampedro C, Varela M, Corzo L, Fernandez-Novoa L, Vargas M, Aleixandre M, Linares C, Granizo E, Muresanu D, Moessler H. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2006 Jan 1;13(1):43-54.
- 92- Alla B. Guekht MD, PhD*, Herbert Moessler PhD†, Philipp H. Novak PhD†. Cerebrolysin in Vascular Dementia: Improvement of Clinical Outcome in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2011;20 (4): 310-318.
- 93- American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias 2013.

- 94- World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias. 2011
- 95- National Institute for Health and Clinical Excellence. The NICE -SCIE Guideline on supporting people with Dementia and their Carers in Health and Social Care. 2011
- 96- Sistema Nacional de Salud de España. Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. 2011.
- 97- Pantoni L; del Ser T; Soglian A; Amigoni B; Giovanni S; Binelli D, Inzitari D. Efficacy and Safety of Nimodipine in Subcortical Vascular Dementia. A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Stroke* 2005; 36: 619.
- 98- Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Oxford: Update Software. 2005; Issue 2.
- 99- Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, Blackwell T, Henderson VW, Sarkar S, Ensrud K, Grady D. Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2005; Apr;162(4): 683-90.
- 100- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; May 28;289(20): 2663-72.
- 101- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289(20): 2651-62.
- 102- Hogervorst E, Williams J, Budge M et al. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience*. 2000; 101: 485–512.
- 103- Tabet N, Birks J, Grimley Evans J, Orrel M, Spector A. Vitamin E for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Oxford: Update Software. 2005; Issue 2.
- 104- Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005 Jan 4;142(1):37-46. Epub 2004 Nov 10.
- 105- Scharf S, Mander A, Ugoni A et al. A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999; 53: 197–201.
- 106- Rogers J, Kirby LC, Hempleman SR et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993; 43: 1609–11.

107- Aizen E, Kagan G, Assy B, Iobel R, Bershadsky Y, Gilhar A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on natural killer cell activity in patients with dementia. *Isr Med Assoc J*. 2005;7 (2): 78-81.

108- Birks J Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software. 2005; Issue 4.

109- Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo Biloba for cognitive impairment and dementia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software; 2005; Issue 2.

110- Allegri RF, Ollari JA, Mangone CA, Arizaga RL, De Pascale A, Pellegrini M, Baumann D, Burin D, Burutarán K, Candal A, Delembert W, Drake M, Elorza P, Feldman M, Fernández P, Harris P, Kremer J, Stein G, Taragano FE. El "Mini-Mental State Examination" en la Argentina: Instrucciones para su administración. *Rev Neurol Arg* 1999; 24(1):31-35.
