

Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en países en vías de desarrollo: Aproximación a nuestra realidad

Nilton Custodio^{a,b,c}, David Lira^{a,c}, Rosa Montesinos^{a,d}, Liliana Bendezú^{a,c}, Patricia Cortijo^{a,e}

Correspondencia: Nilton Custodio.
Servicio de Neurología, Clínica Internacional
Garcilazo de la Vega 1420, Cercado de Lima – L001
Lima – Perú.
Telf/fax: 51-1-4319677
E-mail: niltoncustodio@neuroconsultas.com

Palabras de Cabecera: Enfermedad de Alzheimer en países en desarrollo.

RESUMEN

Con el incremento de la prevalencia de demencia en el mundo, y sobre todo en los países en desarrollo, se le debe dar mayor atención a la evaluación diagnóstica temprana de pacientes con demencia, poniendo especial énfasis en la identificación de pacientes con síntomas cognitivos que puedan tener condiciones tratables, antes de realizar el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (EA). La prevalencia de EA en Latinoamérica (LA) es similar a la de los países desarrollados, con la particularidad de presentarse en individuos más jóvenes que los de los países desarrollados. Sugerimos seguir ordenadamente la solución de cuatro preguntas básicas antes de iniciar un tratamiento sintomático. Las preguntas deben ser resueltas en orden

correlativo: Primero, ¿El “deterioro cognitivo” es demencia?; segundo, ¿Esta demencia, no es una demencia reversible?; tercero, ¿La demencia es enfermedad de Alzheimer? y cuarto, ¿Cuál es el estadio de la enfermedad?. El tratamiento actual obedece al enfoque de dos modelos: sintomático y modificador de la enfermedad; siendo este último promisorio, pero aun con escasos resultados clínicos. El tratamiento Sintomático está dirigido a aliviar los síntomas cognitivos y conductuales. Los inhibidores de colinesterasa y memantina parecen ofrecer un cierto beneficio, sin afectar claramente la evolución de la enfermedad.

Palabras claves: Demencia, demencia reversible, enfermedad de Alzheimer, diagnóstico, inhibidores de colinesterasa.

a. Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia. Clínica Internacional. Lima. Perú.

b. Unidad de Investigación. Clínica Internacional. Lima. Perú.

c. Servicio de Neurología. Clínica Internacional. Lima. Perú.

d. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Clínica Internacional. Lima. Perú.

e. Unidad de Neuropsicología. Clínica Internacional. Lima. Perú.

ABSTRACT

With the increase in the prevalence of dementia in the world, and particularly in developing countries increased attention should be given to evaluation diagnosed early patients with dementia, with particular emphasis on the identification of patients with cognitive symptoms who may be treatable conditions, before realizing the diagnosis of Alzheimer's disease (AD). The prevalence of AD in Latin America (LA) is similar to that of the developed countries, with the particularity of appearing in individuals younger than those of the developed countries. We suggest it to follow tidily the solution of four basic questions before initiating a symptomatic treatment. The questions must be resolved in correlative order: first, is the "cognitive deterioration" a dementia?; second, this one dementia, is not it a reversible dementia?; third, is this on dementia, an Alzheimer's Disease? and quarter, is which the status of the disease?. The current treatment obeys the approach of two models: symptomatic and modifier of the disease; being this I finalize promissory, but even with scanty clinical results. The symptomatic treatment is directed to relieve the cognitive and behavioral symptoms. The cholinesterase inhibitors and memantine seem to offer certain benefit, without affecting clearly the evolution of the disease.

Keywords: Dementia, reversible dementia, Alzheimer's disease, diagnostic, Cholinesterase inhibitors.

INTRODUCCIÓN

La declinación cognitiva y demencia tienen un elevado impacto individual y está estrechamente asociado a edad, por lo que la prevalencia y el impacto social se encuentran en incremento a nivel mundial¹. Este incremento va a ser particularmente marcado en países en vías de desarrollo^{2,3}. La incidencia de demencia en América Latina según estudios basados en comunidad de adultos mayores de 65 años de edad es 7.1%, muy similar a la de los países desarrollados⁴. La prevalencia de demencia en Perú es 6.85%, siendo la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia más frecuente⁵.

No obstante debe ser de particular interés identificar otras causas alternativas a las demencias de origen neuro-degenerativo y/o vascular (vale decir EA y/o demencia vascular), la utilidad de extensas evaluaciones de laboratorio e imágenes cerebrales deben ser manejadas con mucho criterio, dado sus elevados costos. La importancia de investigar la etiología de la demencia radica en la posibilidad de tratar demencias potencialmente reversibles^{6,7}, entre las cuales, se incluyen demencia inducida por alcohol y drogas, estados confusionales agudos, condiciones metabólicas (como deficiencia de vitamina B12 e hipotiroidismo), y el término cada vez menos usado, "pseudodemencia" debido a depresión. En algunos casos, lesiones cerebrales estructurales, como hematoma subdural, hidrocefalia de presión normal, y algunos tumores cerebrales son otras causas potencialmente reversibles de demencia.

Por otro lado, la emergencia de mayores opciones de tratamiento sintomático y el promisorio futuro del efecto de los agentes modificadores de la enfermedad⁸, nos obliga a la búsqueda de instrumentos diagnósticos breves y fiables que permitan detectar demencia en los estadios iniciales y puedan ser utilizados en la práctica clínica diaria por los médicos generales o por personal de salud de los sistemas primarios de atención. Con tal finalidad, se han desarrollado diversos instrumentos como el Mini-Mental State Examination (MMSE)⁹, CAMCOG¹⁰, o el Dementia Rating Scale (DRS)¹¹ entre los más utilizados; sin embargo, ninguno de ellos se ha convertido individualmente en el estándar establecido. El MMSE es el instrumento más utilizado y validado en diversos idiomas; de hecho en Perú, se han realizado validaciones y aplicaciones del MMSE en estudios epidemiológicos en la sierra¹² y la selva¹³, así como en estudios puerta a puerta en el Cercado de Lima⁵ con diferentes metodologías en la selección de pacientes y diferentes puntos de corte para sugerir deterioro cognitivo y por lo tanto en la definición de demencia; pero el MMSE falla para detectar demencia en los estadios iniciales, debido a su baja sensibilidad para objetivar déficits leves de memoria y lenguaje; así como su baja sensibilidad para detectar déficits ejecutivos. Por el otro lado, CAMCOG, DRS y la evaluación neuro-psicológica estándar¹⁴ requieren de personal altamente entrenado y equipamiento especializado, con los que habitualmente el médico general no cuenta.



Consideramos que un instrumento de detección precoz de demencia debe cumplir las siguientes características: (1) Debe ser administrado rápidamente por el personal auxiliar de salud, (2) Para su uso, requiere escaso juicio clínico y mínimo nivel de entrenamiento, (3) capaz de detectar trastorno cognitivo desde estadios leves y (4) debe de ser validado en la región donde será empleado. En ese sentido, revisaremos detalladamente algunos aspectos epidemiológicos en nuestra región, un acercamiento al diagnóstico con diversos instrumentos adaptados a nuestra realidad y finalmente un breve repaso del estado actual del tratamiento de EA.

Epidemiología de demencia en Latinoamérica:

Como consecuencia de la transición demográfica en Latinoamérica (LA), el número total de individuos mayores de 60 años de edad en el 2000 fue de 41.3 millones y se ha estimado un promedio de 57 millones para el año 2025¹⁵. Por otro lado, los bajos niveles socio-económicos y educativos, son los ingredientes adicionales para permitir el incremento de la prevalencia de condiciones médicas crónicas, incluida la demencia. Por estas razones, la demencia empieza a ser considerada un problema de salud pública en LA. Recién hace 2 años, a partir de las publicaciones de Llibre², Kalaria³ y Nitrini⁴ entre otros colaboradores, se ha establecido que la prevalencia de demencia y las enfermedades causantes por esta, en LA son similares a las publicadas en las regiones desarrolladas. Así dos revisiones sistemáticas de estudios de incidencia de demencia realizados desde 1994 hasta el 2000, demostraron tasas de prevalencia que fluctúan de 4.2% en Canadá, hasta 14.5% en España; mientras que muchos estudios de países europeos, Japón y de USA, indican que las tasas de prevalencia reportadas van de 5.5% a 9.0% para individuos mayores de 65 años de edad^{16,17}. El análisis de 8 estudios de cohorte basados en población⁴ realizados en LA (Brasil, Cuba, Chile, Perú y Venezuela), demostró que la prevalencia general de demencia en el adulto mayor es similar y en algunos casos, superior, a la prevalencia reportada por muchos estudios y meta-análisis de países desarrollados. La tasa de prevalencia global de dichos estudios latinoamericanos es de 7.1%. Si bien es cierto, existe una considerable diferencia entre la prevalencia de demencia, que van del 2% en un estudio brasileño¹⁸ a 13% en el estudio venezolano¹⁹, esta misma fluctuación se observa en los estudios realizados en países europeos²⁰; diferencias que pueden ser atribuidas a los diferentes criterios utilizados para el diagnóstico de demencia; debemos resaltar el hecho que por lo menos 3 estudios latinoamericanos^{4,5} usaron las mismas pruebas de tamizaje para el diagnóstico de demencia, y el estudio de Llibre² y otros colaboradores utiliza una entrevista estructurada uniforme.

En términos de género, los estudios de LA⁴ muestran tasas superiores para ambos géneros en el grupo de edad de 65 a 69 años, y para mujeres en el grupo de edad de 70 a 74 años, comparado con los datos de los estudios europeos²⁰.

Considerando género como un posible factor de riesgo para demencia, los estudios de LA mostraron tasas ligeramente superiores para el grupo femenino comparados con el grupo masculino en todos los grupos de edad⁴. Hallazgos similares fueron reportados en los datos del análisis de estudios europeos²⁰, y en el análisis de datos de estudios realizados en LA, India y China².

Llama la atención la elevada prevalencia de demencia reportada en individuos relativamente jóvenes. La prevalencia en el grupo de edad de 65 a 69 años fue significativamente más alta que la observada en países desarrollados. De otro lado, la prevalencia en individuos muy mayores mostró una menor tasa que la encontrada en países europeos⁴. Varias razones pueden contribuir a la mayor prevalencia de demencia en individuos relativamente jóvenes en países en desarrollo, siendo las dos razones principales: el acceso limitado a servicios de cuidados primarios, y los bajos niveles de educación. La falta de cuidados primarios de salud puede predisponer a los individuos a presentar demencia causada por enfermedades controlables o curables, como hipertensión arterial o sífilis. Bajos niveles de educación, particularmente iletrados, ha sido consistentemente asociado con elevadas tasas de demencia, y en ese sentido, se puede argumentar que bajos niveles de educación están asociados con manifestaciones tempranas de declinación cognitiva, mientras que individuos con mayores niveles de educación suelen tener una elevada reserva cognitiva retrasando la emergencia de los signos clínicos de demencia^{21,22}.

En el Cercado de Lima, sobre 1532 individuos evaluados, encontramos 105 casos de demencia, lo que corresponde a una prevalencia de 6,85%, siendo la enfermedad de Alzheimer el diagnóstico más frecuente (56,2%); dicha prevalencia se incrementó con la edad y tuvo predominio en el sexo femenino. El análisis de regresión logística mostró que la edad, género (en este caso femenino) y el bajo nivel educativo se encontraban correlacionados con la prevalencia alta de demencia⁵.

El diagnóstico de demencia en países en desarrollo:

En todo paciente de la tercera edad con síntomas cognitivos auto-referidos o referidos por el acompañante-cuidador (hijos o cónyuge), el profesional de la salud debe estar capacitado para descartar o confirmar la posibilidad de la demencia más frecuente, vale decir EA. Pero, es menester seguir un ordenado protocolo para detectar las demencias potencialmente reversibles. Para ello, sugerimos seguir ordenadamente la solución de cuatro preguntas básicas antes de iniciar un tratamiento sintomático. Las preguntas deben ser resueltas en orden correlativo: Primera pregunta, ¿El "deterioro cognitivo" es demencia?; Segunda pregunta, Esta demencia, ¿No es una demencia reversible?; Tercera pregunta, La demencia ¿Es Enfermedad de Alzheimer? y Cuarta pregunta, ¿Cuál es el estadio de la enfermedad?. Con motivo de esta revisión nos enfatizaremos en las tres primeras preguntas:

Tabla 1. Criterios de demencia según Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)

Criterio A:

- A1. Queja de memoria
- A2. Uno o más de los siguientes:
 - Afasia (Trastorno en la función del lenguaje)
 - Apraxia (Trastorno en la actividad motora secuencial)
 - Agnosia (Trastorno del reconocimiento)
 - Disturbios de la función ejecutiva

Criterio B:

- Compromiso en el funcionamiento social u ocupacional.
- No son debidos a otra enfermedad del sistema nervioso central.
- No son debidos a enfermedad sistémica o inducido por sustancias.
- No ocurren exclusivamente durante el delirio

Criterio C:

- Declinación cognitiva gradual y progresiva.

Criterio D:

- Otras enfermedades sistémicas, neurológicas y psiquiátricas deben ser excluidas.

Criterio E:

- Enfermedad de Alzheimer no debe ser diagnosticada en presencia de delirio.

Adaptado de American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV-TR. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.

PRIMERA PREGUNTA: ¿El “deterioro cognitivo” es demencia?

Con el advenimiento de la tecnología e información mediática, cada vez es más frecuente tener en la consulta a individuos preocupados por la posibilidad de desarrollar EA, ante la evidencia de síntomas sugestivos de pérdida de la memoria de hechos recientes. Por otro lado, el tiempo en consulta ambulatoria es corto y además la disponibilidad de especialistas en neuropsicología es mínima; por lo que sugerimos (con la experiencia del estudio de prevalencia de demencia en el Cercado de Lima, basado en población), luego de la respectiva anamnesis detallada, una evaluación neuropsicológica breve, la cual debe constar del ya conocido Mini Mental State Examination (MMSE), la prueba de dibujo de reloj-versión de Manos (PDR-M), y un cuestionario breve de actividades de vida diaria, el cuestionario de actividades funcionales de Pfeffer (PFAQ)⁵, con los cuales fácilmente se puede discriminar entre demencia y envejecimiento normal; no obstante un estado intermedio como trastorno cognitivo leve (TCL, también conocido como trastorno cognitivo mínimo, deterioro cognitivo leve, o deterioro cognitivo mínimo) puede ser el diagnóstico alternativo, cuando los síntomas son evidentes para los cuidadores pero el individuo responde acertadamente en las pruebas de la evaluación neuropsicológica breve, por lo que consideramos que en dichos casos se requiere

una evaluación neuropsicológica extensa realizada por un profesional experimentado. Los puntos de corte para sospecha de demencia del MMSE según años de instrucción sugeridos son: 27 para individuos con más de 7 años de educación, 23 para aquellos con 4 a 7 años de educación, 21 para aquellos con 1 a 3 años de educación y 18 para los iletrados⁵. Un puntaje menor de 7 en la PDR-M indica sospecha de demencia; y un puntaje mayor a 5 en el PFAQ indica compromiso funcional²³. Hasta aquí, basados en los criterios del DSM-IV (Tabla 1), se puede plantear la posibilidad de demencia.

SEGUNDA PREGUNTA: Ésta demencia, ¿No es una demencia reversible?

En una segunda entrevista, se debe repetir la evaluación del MMSE, la PDR-M y el PFAQ⁵, para evidenciar la posibilidad de fluctuación de los síntomas cognitivos, característicos de los trastornos metabólicos, demencia vascular y demencia con cuerpos de Lewy²⁴. Además, una escala de depresión es necesaria, pues evitaría los costosos estudios para-clínicos, y tal vez innecesarios si tenemos en cuenta que cuando se analiza la rentabilidad de los estudios diagnósticos rutinarios, en pacientes con demencia atendidos de manera extra-hospitalaria, las causas reversibles representan el 11.5%; sin embargo cuando se excluye depresión, la reversibilidad de la demencia representa el 0.4%²⁵. En un estudio, realizado por nuestro grupo, cuando excluimos depresión, la tasa de prevalencia de demencia reversible oscila en un 0.46%²⁶.

Descartada la posibilidad de depresión, se debe tener en cuenta los medicamentos que el paciente recibe habitualmente, y los que ha tomado el día de la primera evaluación neuropsicológica breve, sobre todo los anti-espasmódicos intestinales, analgésicos opioides, relajantes musculares, “descongestionantes nasales”, biperideno, trihexifenidilo, antidepresivos, anti-psicóticos, pero sobre todo haloperidol y risperidona, anti-eméticos como proclorperazina y metoclopramida, ansiolíticos como alprazolam y lorazepam, anti-arrítmicos como amiodarona, y anti-epilépticos como valproato.

A continuación discutiremos la utilidad de los estudios para-clínicos en el abordaje diagnóstico del paciente con demencia.

Análisis de sangre

Las recomendaciones se basan en la búsqueda de enfermedades tratables como son las deficiencias de vitamina B12 y folatos, los trastornos endocrinos (como el distiroidismo y las alteraciones de la paratiroides), la insuficiencia hepática y renal, las alteraciones electrolíticas y las infecciones. Larson y colaboradores²⁷ encontraron que el 5% de 200 pacientes con demencia presentaban alguna anomalía metabólica, mientras que el 10% mostraba toxicidad por fármacos. En nuestro estudio, basado en po-

blación, encontramos deficiencia de vitamina B12 (2 casos sobre 1532 individuos evaluados) e hipotiroidismo (1 caso de 1532 individuos)²⁶. Por otro lado, debido a la variación en la frecuencia de enfermedades infectocontagiosas, las recomendaciones han cambiado; y ahora es más apropiado solicitar descarte de infección por VIH, que descarte de neuro-sífilis. De hecho, la American Academy of Neurology (AAN) solo recomienda evaluación de sífilis en los casos con factores de riesgo²⁸. En una serie de 402 pacientes, no se encontraron nuevos casos de neurosífilis; ésta es hoy en día, una causa rara de demencia en el anciano²⁹. En ese sentido, nosotros no encontramos casos de neurosífilis en el estudio basado en población²⁶. Sin embargo, un nuevo incremento en la presencia de esta enfermedad puede ser esperable en los pacientes que padecen infección VIH-SIDA.

Análisis de Líquido céfalo raquídeo

La punción lumbar no es un estudio habitual en la evaluación del síndrome demencial. Es recomendable su realización cuando existe la sospecha de cáncer metastásico al sistema nervioso central (SNC), neuroinfección, vasculitis, neurosífilis, enfermedad desmielinizante o hidrocefalia. Pero sobre todo resulta particularmente útil si el paciente es menor de 55 años de edad, si la demencia tiene un curso rápidamente progresivo o si se presenta de manera inusual o en el marco de inmunosupresión²⁹.

Neuroimágenes

Respecto al tipo de estudio que se debe realizar, se puede decir que la tomografía cerebral (TC) simple (sin contraste) es suficiente para la detección de la mayoría de las demencias reversibles causadas por lesiones estructurales de gran tamaño^{30,31}. La TC contrastada tiene la ventaja de revelar hematomas subdurales crónicos que en ocasiones no son descubiertos por el estudio no contrastado debido a que se vuelven isodensos al tejido cerebral. La imagen por resonancia magnética (IRM) es más sensible que la TC en la evaluación de atrofia, lesiones vasculares y lesiones adyacentes al hueso, cambios en la sustancia blanca y lesiones que ocupan espacio, pero en este caso ya estamos evaluando el tipo de demencia, es decir degenerativa, vascular o mixta; y para ello los datos clínicos son fundamentales y dan mayor información que la IRM³².

Electroencefalograma

No se recomienda como un estudio de rutina. Puede ser útil en la distinción entre delirio o depresión y demencia, así como en el diagnóstico de crisis parciales complejas, encefalitis viral y encefalopatía metabólica. Además, puede detectar patrones muy característicos en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, pero ésta es una demencia rápidamente progresiva²⁸.

TERCERA PREGUNTA: Ésta demencia, ¿Es Enfermedad de Alzheimer?

Es necesario recordar que demencia es un síndrome de compromiso cognitivo crónico progresivo que compromete múltiples dominios de éste, lo significativamente suficiente para causar compromiso funcional y social, no siendo por motivo médico reversible. La causa más común de demencia es EA, seguido de demencia vascular (DV) o demencia con cuerpos de Lewy (DCL)²⁸, por lo que debemos primero suponer que cada caso podría corresponder a un caso de EA; y para ello, es importante discriminar entre las características clínicas para establecer si esta se trata de una demencia cortical (EA es una de las principales, además de la demencia fronto-temporal) o una demencia subcortical (incluye a la DV, DCL, demencia de la enfermedad de Parkinson entre las principales). Algunos indicios que nos pueden plantear la posibilidad de una demencia subcortical, son las siguientes: Dificultad para la articulación de las palabras, trastorno en la marcha o la postura, alteración del tono muscular o la presencia de movimientos involuntarios^{33,34}. En este sentido el score isquémico de Hachinski³⁵ (HIS por sus siglas en inglés)(Tabla 2) es de valiosa utilidad; puesto que puede sugerirnos la posibilidad de DV si se obtiene un puntaje mayor a 7, pero debe ser corroborado con los criterios del National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS/AIREN)³⁶. Si el puntaje HIS es menor a 4, estamos ante la posibilidad de encontrarnos frente a un caso de EA, y son los criterios de consenso desarrollados por el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and

Tabla 2. Score Isquemico de Hachinski (HIS)

Inicio abrupto	2
Curso fluctuante	2
Historia de desorden cerebro-vascular	2
Síntomas neurológicos focales	2
Signos neurológicos focales	2
Progresión escalonada	1
Confusión nocturna	1
Preservación relativa de personalidad	1
Depresión	1
Quejas somáticas	1
Incontinencia emocional	1
Hipertensión arterial	1
Aterosclerosis	1

HIS ≥ 7 sugiere demencia vascular.

HIS 5-6 sugiere demencia mixta.

HIS ≤ 4 sugiere enfermedad de Alzheimer.

Modificado de Hachinski, V.C., Iliff, L.D., Zilhka, E., Du Boulay, G.H., McAllister, V.L., Marshall, J., et al. Cerebral flow in dementia. Arch Neurol 1975;32:632-637.

Tabla 3. Criterios para enfermedad de alzheimer del national institute of neurological and communicative disorders and stroke and the alzheimer's disease and related disorders association (NINCDS-ADRDA)

I. Criterios para el diagnóstico clínico de Enfermedad de Alzheimer PROBABLE:

Demencia establecido por examen clínico y documentado por el Mini-Mental State Examination, Blessed Dementia Scale, o algún examen similar y confirmado por las pruebas neuro-psicológicas.

Deficiencias en dos o más áreas de la cognición.

Empeoramiento progresivo de memoria y otras funciones cognitivas.

No disturbio de la conciencia.

Inicio entre los 40 y 90, más frecuente después de los 65; y

Ausencia de desordenes sistémicos o cerebrales que puedan explicar el cuadro clínico de demencia.

II. El diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer PROBABLE es soportado por:

Deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas como el lenguaje (afasia), las habilidades motoras (apraxia) y la percepción (agnosia).

Compromiso de las actividades de vida diaria y patrones alterados de la conducta.

Historia familiar de desordenes similares, particularmente si fueron confirmados por neuro-patología, y

Resultados normales en los exámenes de laboratorio, punción lumbar, patrón normal o cambios inespecíficos en el EEG, y evidencia de atrofia cerebral en la Tomografía cerebral, con progresión documentada en el seguimiento lineal.

III. Otras características clínicas consistentes con el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer PROBABLE incluyen:

Mesetas en el curso de la evolución de la enfermedad.

Síntomas asociados de depresión, insomnio, delusiones, alucinaciones, arrebatos verbales catastróficos, emocionales o físicos, desordenes sexuales, o pérdida de peso; otras anomalías neurológicas en algunos pacientes, especialmente con enfermedad más avanzada incluyen signos como tono muscular incrementado, mioclonías o desordenes de la marcha.

Convulsiones en estadios severos, y

Tomografía cerebral normal para la edad.

IV. Características que hacen del diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer PROBABLE, incierto o de bases poco sólidas:

Inicio súbito.

Hallazgos neurológicos focales como hemiparesia, pérdida sensorial, defectos de los campos visuales, e incoordinación en etapas tempranas del curso de la enfermedad, y

Convulsiones o disturbios de la marcha al inicio o muy temprano en el curso de la enfermedad.

V. Criterios para Enfermedad de Alzheimer POSIBLE pueden ser establecidos con las siguientes características:

Síndrome demencial, en ausencia de otros desordenes neurológicos, psiquiátricos o sistémicos que expliquen demencia, y en presencia de variaciones en el inicio o en el curso clínico.

Presencia de desordenes sistémicos o cerebrales que expliquen demencia, el cual no es considerado como causa de demencia, y.

Deficiencia cognitiva única, severa, gradualmente progresivo identificado en ausencia de otras causas identificables.

VI. Criterios para Enfermedad de Alzheimer DEFINITIVA son:

El criterio clínico para Enfermedad de Alzheimer probable, y

Evidencia histopatológica obtenido de biopsia o autopsia.

Related Disorders Association(NINCDS-ADRDA)³⁷ (Tabla 3) los más ampliamente usados por su excelente sensibilidad (100%), a pesar de su baja especificidad (70%)²⁸. Los criterios del NINCDS-ADRDA para "EA definitiva" requieren características clínicas para "EA probable" y confirmación en la autopsia. Un diagnóstico de "EA probable" requiere deficiencias en dos o más áreas de la cognición, incluyendo memoria, la cual empeora progresivamente y debe ser confirmado por evaluaciones clínicas y neuro-psicológicas y no debe estar asociada a delirio u otra enfermedad cerebral o sistémica que podría explicar la causa de la demencia. El diagnóstico es soportado por el compromiso en las actividades de la vida diaria y presencia de síntomas conductuales. Otras características de soporte incluyen resultados normales en los exámenes de laboratorio. Un diagnóstico de "EA posible" incluye casos donde solo existe un severo y progresivo déficit cognitivo, asociado a una causa cerebral o sistémica secundaria de demencia, y de inicio atípico (puede ser de inicio en edad temprana o con síntomas y curso inusual)³⁷.

Dado que el diagnóstico de EA es netamente clínico consideramos que es fundamental obtener una historia de inicio insidioso de compromiso de la memoria de corto plazo. Los individuos típicamente se tornan repetitivos en ciertos temas de conversación y empiezan a olvidar citas previamente programadas o no pueden comentar/discutir lo leído en los diarios o lo visto en programas de televisión. Conforme la enfermedad progresa, las quejas de memoria empeoran hasta comprometer la memoria de largo plazo^{33,38,39}. Los síntomas iniciales de compromiso en el lenguaje incluyen dificultad para recordar nombres de familiares o amigos que no frecuente con regularidad, incapacidad para encontrar palabras durante la conversación y dificultades para denominar objetos comunes, como zapatos, cuchara o reloj. Esto progresa hasta disminución de la fluencia en los estadios severos, pudiendo eventualmente terminar en mutismo^{38,39}. El compromiso visuo-espacial es común, con individuos que se pierden intentando encontrar el auto en la playa de estacionamiento, o dificultad para encontrar las rutas habituales de sus destinos diarios, como el retorno del mercado. Inclusive no pueden reconocer las rutas usuales para dirigirse hacia la sala o tienen problemas para encontrar el baño³⁹. También son frecuentes las dificultades en el cálculo, evidenciado en los problemas para obtener los cambios luego de los pagos realizados en la bodega o en el supermercado, o las dificultades para calcular sus pagos mensuales de los servicios, siendo los familiares quienes notan que siempre tiene menos dinero de lo esperado. Los problemas en las funciones ejecutivas se hacen notar por las dificultades para planificar un viaje familiar o para programar los gastos del mes. Se tiene inconveniente en la praxia y esto se manifiesta al momento de vestirse y/o manejar los electrodomésticos en casa^{38,39}.

Los trastornos de la conducta en EA son muy comunes, ocurriendo en la gran mayoría de pacientes y empieza a ser más frecuente conforme progresa la enfermedad^{39,40,41}.

Modificado de McKhann, G., Drachmann, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., and Stadlan, E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.

Puede manifestarse la apatía en personas con estadios tempranos quienes demuestran una marcada pérdida de la iniciativa comparado con su nivel basal de interés. Alrededor de 30% de pacientes con EA en estadios leves tienen síntomas depresivos, incluyendo pérdida del apetito y/o insomnio. Sin embargo, insomnio en el paciente con EA puede estar relacionado a diversas causas como apnea, mioclonías o efectos adversos de drogas⁴⁰. Otros síntomas conductuales incluyen ansiedad, particularmente cuando los miembros de la familia los dejan solos, o cuando son forzados a interactuar en grandes grupos de personas de su misma edad, o cuando tienen que realizar un viaje inesperado, y son retirados de su ambiente habitual^{40,41}. Cuando la enfermedad progresa de estadios moderados a severos, la paranoia y las delusiones se presentan con más frecuencia. Los síntomas típicos suelen estar relacionados con la convicción que su cónyuge tiene una relación amorosa con un vecino, o alguien no identificado, y en otras ocasiones, estos pueden acusar el robo de sus pertenencias, o que los vecinos quieren ocasionarle daño físico⁴⁰. Las falsas identificaciones y alucinaciones visuales frecuentemente ocurren, y se evidencian cuando el paciente cambia las identidades de las personas que viven con él, o cuando empiezan a mirar gatos negros que los demás no han visto. Conforme la EA progresa, puede ocurrir agitación en más del 75% de las personas, y se manifiesta con conductas agresivas verbales o físicas contra miembros de la familia o a los cuidadores^{40,41}.

Expectativas del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer:

Son dos los modelos que evalúan los cambios de la EA en el curso del tiempo: el sintomático y el modificador de la enfermedad. En el modelo sintomático la medicación es administrada a un paciente y sus síntomas mejoran por un periodo de tiempo, pero la tasa de declinación no es afectada, y finalmente la trayectoria descendente es paralela a la condición de los pacientes no tratados. En el modelo de modificación de enfermedad, la medicación afecta la trayectoria de declinación y además preserva la cognición y funcionalidad comparada con los grupos de pacientes no tratados^{42,43}. Ello implica intuitivamente un efecto sobre los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, lamentablemente a la luz de los resultados sus objetivos aun están lejos de ser alcanzados. Las terapias actuales para EA son primariamente sintomáticas, enfocadas en el control de los síntomas conductuales y cognitivos e incluye a los inhibidores de colinesterasa (IChE): donepezilo, galantamina y rivastigmina, y un antagonista del glutamato a nivel de los receptores de NMDA, memantina^{38,39}. El uso de los IChE aun permanece en debate, pero ya no sobre la eficacia de las drogas, si no sobre la magnitud del efecto, si los beneficios son costo-efectivos y sobre qué estadio de la enfermedad son indicados. Existen varias guías basadas en evidencia para evaluación y manejo de demencia, incluyendo EA, como las publicadas por la British Asso-

Los trastornos de la conducta en EA son muy comunes, ocurriendo en la gran mayoría de pacientes y empieza a ser más frecuente conforme progresa la enfermedad.^{39,40,41}

ciation for Psychopharmacology (BAP)⁴⁴, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)⁴⁵, European Federation of Neurological Societies (EFNS)³³, American Psychiatric Association (APA)⁴⁶ y las guías NICE⁴⁷, con pautas muy similares quienes recomiendan IChE para EA en estadios leve-moderado y memantina para estadios severos. La notable excepción es que las guías NICE no recomiendan el uso de memantina para demencia severa⁴⁷.

Tratamiento sintomático cognitivo

Como haremos notar, existen evidencias robustas de la eficacia clínica de los IChE en el tratamiento de la EA. En una revisión Cochrane de IChE para EA, Birks y col. incluyen 10 ensayos clínicos doble-ciegos controlados con placebo que tuvieron una duración de 6 meses, empleando donepezilo, galantamina y rivastigmina⁴⁸. Claros beneficios fueron demostrados sobre las funciones cognitivas en estadios diversos estadios de la enfermedad, así como en las mediciones de las actividades de vida diaria y conductual. Otra revisión Cochrane sobre donepezilo incluyó 24 estudios y se demostró evidencia a favor de donepezilo contra el placebo en EA leve y moderado⁴⁹. La gran mayoría de estudios demostró mejoría en la cognición, actividades de la vida diaria y conducta, sin embargo los datos sobre los efectos sobre la calidad de vida fueron imprecisos. Una revisión Cochrane de galantamina demostró ser efectiva, segura y bien tolerada a dosis ≥ 16 mg/d en pacientes con EA leve a moderada⁵⁰. De la misma manera, rivastigmina ha demostrado ser efectiva para pacientes con EA leve-moderada, evidenciado al mejorar función cognitiva y actividades de la vida diaria con dosis de 6 a 12 mg/d⁵¹. En resumen, los 3 IChE disponibles en el mercado producen beneficios similares; al término del sexto mes del tratamiento producen una mejora de 1-2 puntos en el MMSE, lo que equivale a producir un retraso de 6 a 9 meses en la declinación natural de la enfermedad.

Tratamiento sintomático conductual

Las guías actuales de la AAN sobre el manejo de demencia recomiendan el uso de agentes anti-psicóticos para el manejo de agitación o psicosis en pacientes con demencia si las medidas no farmacológicas han sido ineficaces⁵². No obstante, existe escasa evidencia clínica sobre la comparación directa de anti-psicóticos convencionales y atípicos

en pacientes con demencia, son los anti-psicóticos atípicos los más recomendados. Diversos meta-análisis han evaluado la eficacia de anti-psicóticos para controlar problemas conductuales en demencia^{53,54,55}. A pesar de los pequeños tamaños de muestra y escasos efectos sobre los puntajes de las escalas sintomáticas usadas, los 3 estudios encontraron evidencia que algunos anti-psicóticos atípicos (aripirazole, risperidona y quetiapina) son moderadamente efectivos en esta situación, particularmente en reducir agresión. No obstante, los efectos adversos de esta clase de agentes son significativos, incluyendo un posible incremento en la probabilidad de muerte, reducción en la cognición, sedación, efectos extra-piramidales y un incremento en el riesgo de desorden cerebro-vascular⁵⁶. Los meta-análisis recomiendan que los anti-psicóticos deben ser usados con especial cautela, con periodos frecuentes de discontinuación, usar solo si las terapias alternativas han fallado, y solo si la conducta representa un serio riesgo de peligro.

El estudio CATIE-AD (n=412) evaluó la eficacia de anti-psicóticos atípicos en pacientes con EA y agresión, agitación y psicosis. La mejoría fue observada en 26% a 32% de pacientes quienes recibían anti-psicóticos, comparado con 21% de pacientes que recibían placebo. Más aún, el ensa-

yo encontró que los menores eventos adversos fueron las ventajas de estas drogas. El estudio excluyó a los pacientes más severamente afectados, lo cual puede limitar las conclusiones para aquellos de la práctica clínica diaria⁵⁷. En un análisis de 15 ensayos, Schneider y col. encontraron que el tratamiento con anti-psicóticos atípicos incrementa la mortalidad comparada con el placebo (3.5% [118/3,353] vs 2.3%[40/1,757], OR, 1.54; 95% CI, 1.06-2.23)⁵⁵. Un gran estudio de cohortes retrospectivo que comprometió a pacientes ancianos (n=22,890; ≥65) y recibieron anti-psicóticos convencionales o atípicos de 1994 a 2003, encontraron que los anti-psicóticos convencionales fueron asociados con un elevado riesgo ajustado de muerte, comparado con los anti-psicóticos atípicos⁵⁸. Dado, los riesgos asociados, estos agentes deben ser usados con extrema precaución.

Los efectos de memantina e IChE son de particular interés debido a que estas drogas tienen un relativo perfil benigno de eventos adversos y además son eficaces en el manejo de los síntomas conductuales. Cummings y col. reportaron que donepezilo reduce significativamente la depresión y las delusiones en pacientes que tenían severa psicopatología y no fue necesario el uso de anti-psicóticos⁵⁹. En otro estudio, la terapia de combinación de memantina con donepezilo demostró que reduce la agitación en mayor proporción que los pacientes que tan solo recibieron donepezilo⁶⁰. En un estudio de rivastigmina, pacientes con EA alojados en casas de reposo, experimentaron mejoría significativa en varios síntomas en la escala del NPI (delusiones, alucinaciones, agitación, apatía/indiferencia, irritabilidad, conducta motora aberrante, disturbios del sueño y el apetito) después de 26 semanas de tratamiento⁶¹. Un análisis pos-hoc de 3 ensayos encontraron escasa mejoría en el puntaje total en el NPI, agitación/agresión, ansiedad, desinhibición, y conducta motora aberrante en pacientes tratados con galantamina comparados con aquellos tratados con placebo⁶².

¿Cuándo iniciar el tratamiento?

No hay lugar a dudas respecto al inicio del tratamiento, el cual debe ser realizado tan pronto se realice el diagnóstico de EA, sobre todo en estadios leves⁵⁹⁻⁶²; pero no tan temprano como en estadios pre-EA; pues en TCL, los IChE no han demostrado ningún beneficio en la evolución de la enfermedad^{63,64}. Los ensayos clínicos con IChE han demostrado que los pacientes que recibieron placebo en la primera fase (doble ciego) del estudio presentaron un deterioro progresivo en las escalas cognitivas, y presentaron una mejoría cuando pasaron a la siguiente fase del estudio (extensión abierta) en la cual todos los pacientes recibieron la droga; sin embargo el beneficio obtenido estuvo muy por debajo del obtenido por el grupo de pacientes que recibieron la droga desde el inicio de la fase doble-ciego. Lo cual quiere decir que el retraso en el inicio del tratamiento, permite la progresión de la enfermedad⁶⁵. Además, existe



Fuente: <http://www.immortalhumans.com/wp-content/uploads>

evidencia de beneficio cognitivo sostenido en el tiempo en estudios a largo plazo de extensión abierta⁶⁶; sin embargo las conclusiones son hechas en base a predicciones y no con datos reales de pacientes controlados, pero de hecho ofrece un soporte para la prescripción de IChE por periodos prolongados.

¿Cuáles son las dosis de IChE más altas para después, o las dosis más altas desde el inicio?

Las dosis más eficaces desde el punto de vista cognitivo son las dosis más altas permitidas, vale decir 10 mg de donepezilo, 24 mg de galantamina y 12 mg de rivastigmina⁶⁰⁻⁶²; sin embargo, los efectos adversos más frecuentes como náuseas, vómitos, diarreas o disminución del apetito son una limitante para alcanzar las dosis óptimas de IChE⁴⁴⁻⁴⁷. En la práctica clínica diaria, ello ha originado una tendencia a prescribirlos en las dosis más bajas (generalmente sub-terapéuticas) e intentar aumentar la dosis, cuando se evidencia un deterioro progresivo, algo así como una “dosis de rescate”; generando la pérdida de la oportunidad de obtener un mayor beneficio cuando las dosis se alcanzan desde el inicio⁶⁵.

Definitivamente, no hay lugar a dudas, respecto al superior beneficio cognitivo comparado con placebo de los pacientes que reciben dosis altas de IChE^{67,68}, durante un tiempo mayor a 6 meses⁶⁶, pues se produce una inhibición sostenida de colinesterasas después del tratamiento a largo plazo con IChE, y éste efecto es superior en los pacientes que reciben mayores dosis⁶⁹. Con todo esto, es lógico suponer que utilizar toda la eficacia desde el inicio del tratamiento, nos permite brindar dosis altas en el momento oportuno, y mantener función cognitiva en el mejor nivel todo el tiempo posible.

¿Hasta cuándo debemos mantener el tratamiento con IChE?

Antes de ello, debemos recordar que el deterioro cognitivo natural de los pacientes no tratados ha sido calculado en una disminución de 2.5 a 3.5 puntos en el MMSE después de un año, y aproximadamente 5.5 a 6.5 puntos en 2 años⁷⁰ en pacientes con MMSE basal entre 10 a 26; o de 7 puntos en el ADAScog por cada año de progresión de la enfermedad⁷¹. Por otro lado, lejano está el tiempo desde que, la guía NICE estableció que todo paciente con MMSE menor a 12 no debería continuar ya con un IChE⁷²; hoy en día existen tres publicaciones y la aprobación de FDA para el tratamiento de EA en estadios severos⁷³⁻⁷⁵, y además tenga en cuenta, el famoso síndrome de discontinuación de los IChE^{52,76}, caracterizado por un brusco deterioro cognitivo y aparición/exacerbación de síntomas conductuales después del retiro del tratamiento con IChE previamente establecido; de tal manera que actualmente se recomienda continuar con el IChE por todo el tiempo que sea posible, a menos que el paciente se encuentre en un estado de dependencia de las actividades de vida diaria básicas.

En un estudio de rivastigmina, pacientes con EA alojados en casas de reposo, experimentaron mejoría significativa en varios síntomas en la escala del NPI (delusiones, alucinaciones, agitación, apatía/indiferencia, irritabilidad, conducta motora aberrante, disturbios del sueño y el apetito) después de 26 semanas de tratamiento⁶¹

En conclusión, la EA es una demencia tan prevalente como la de los países desarrollados, de diagnóstico relativamente accesible, si se sigue un ordenado plan de trabajo para descartar demencias reversibles, y el tratamiento con IChE y/o memantina ofrece la posibilidad de estabilizar los síntomas cognitivos, conductuales y funcionales.

Referencias bibliográficas:

1. Ferri, C.P., Prince M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366(9503):2112-2117.
2. Llibre Rodríguez, J.J., Ferri, C.P., Acosta, D., Guerra, M., Huang, Y., Jacob, K.S., et al. Prevalence of dementia in Latin American, India and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet*. 2008;372(9637):464-474.
3. Kalra, R.N., Maestre, G.E., Arizaga, R., Friedland, R.P., Galasko, D., Hall, K., et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management and risk factors. *Lancet Neurol*. 2008;7(9):812-826.
4. Nitrini, R., Bottino, C., Albala, C., Custodio, N., Ketzoian, C., Llibre, J.J., et al. Prevalence of dementia in Latin American: a collaborative study of population-based cohorts. *International Psychogeriatrics* 2009;21:622-630.
5. Custodio, N., García, A., Montesinos, R., Escobar, J., Bendejú, L. Prevalencia de demencia en una población urbana de Lima-Perú: Un estudio puerta a puerta. *An Fac med*. 2008; 69(4): 233-238.
6. Clarfield, A.M. The decreasing prevalence of reversible dementias. *Arch Intern Med* 2003;163:2219-2229.
7. Barry, P.P., Moskowitz, M.A. The diagnosis of reversible dementia in the elderly: a critical review. *Arch Intern Med* 1988;148:1914-1918.
8. Cummings, J.L., Doody, R.L., Clark, C. Disease-modifying therapies for Alzheimer disease: Challenges to early intervention. *Neurology* 2007;69:1622-1634.
9. Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975;12:189-198.
10. Roth, M., Tym, E., Mountjoy, C.Q., Huppert, F.A., Hendrie, H., Verma, S., et al. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 698-709.

11. Mattis, S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In Bellak L, Karasu TB, eds. *Geriatric psychiatry*. New York: Grune & Stratton; 1976. p. 77-122.
12. Instituto Especializado de Salud Mental "Honorio Delgado Hideoy Noguchi". Estudio Epidemiológico en Salud Mental en la Sierra Peruana 2003. Informe General. *Anales de Salud Mental* Vol. XIX. Año 2003, Número 1 y 2. Lima.
13. Instituto Especializado de Salud Mental. Estudio Epidemiológico en Salud Mental en la Selva Peruana 2004. Informe General. *Anales de Salud Mental* Vol. XXI. Año 2005, Número 1 y 2. Lima.
14. Geldmacher, D.S., Whitehouse, P.J. Evaluation of dementia. *N Engl J Med* 1996; 335: 330-336.
15. Centro Latinoamericano y Caribeño de demografía (CELADE) 2002. Los adultos mayores en América Latina y el Caribe-Datos e indicadores. Santiago de Chile.
16. Lopes, M. A. and Bottino, C. M. C. Prevalencia de demencia em diversas regioes do mundo: analise dos estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2002; 60: 61-69.
17. Lopes, M. A., Hototian, S. R., Reis, G. C., Elkis, H. and Bottino, C. M. C. Systematic review of dementia prevalence 1994 to 2000. *Dementia and Neuropsychologia* 2007;1 : 230-240.
18. Ramos-Cerqueira, A. T., Torres, A. R., Crepaldi, A.L., Oliveira, N.L., Scazufca, M., Menezes, PR et al. Identification of dementia cases in the community: a Brazilian experience. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005; 53, 1738-1742.
19. Maestre, G. E., Pino-Ramirez, G., Molero, A.E., Silva, E.R., Zambrano R., Falque, L. et al. The Maracaibo Aging Study: population and methodological issues. *Neuroepidemiology* 2002;21: 194-201.
20. Lobo, A., Launer J.L., Fratiglioni, L., Andersen, K, Di Carlo, A, Breteler, M.M., et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000; 54 (Suppl. 5): S4-S9.
21. Fratiglioni, L. and Wang, H. X. Brain reserve hypothesis in dementia. *Journal of Alzheimer's Disease* 2007; 12:11-22.
22. Manly, J. J., Schupf, N., Tang, M. X., Weiss, C. C. and Stern, Y (2007). Literacy and cognitive decline among ethnically diverse elders. In Y. Stern (ed.), *Cognitive Reserve: Theory and Applications* (pp. 219-235). New York: Taylor & Francis.
23. Custodio, N., García, A., Montesinos, R., Escobar, J., Bendezu, L., Lira, D., Torres, H. Evaluación de la prueba de dibujo del reloj-versión de Manos en una investigación puerta a puerta en El Cercado de Lima. (In press)
24. Custodio, N., Escobar, J., Montesinos, R., Altamirano, J. Demencia con cuerpos de Lewy y demencia de la enfermedad de Parkinson: Revisión actualizada del diagnóstico y tratamiento. *Rev Per Neurol* 2007;10:23-34.
25. Sempere, A.P., Callejo-Domínguez, J.M., García-Clemente, C., Ruipérez-Bastida, M.C., Mola-Caballero de Roda, S., García-Barragán, N., et al. Rentabilidad del estudio diagnóstico de la demencia en una consulta extrahospitalaria de Neurología. *Rev Neurol* 2004; 39: 807-810.
26. Custodio, N., García, A., Montesinos, R., Escobar, J., Bendezu, L., Lira, D., et al. Pseudodemencia: Existen demencias reversibles? (Abst). XXII Congreso Peruano de Neurología 2009, Arequipa, Perú, 7 Noviembre.
27. Larson, E.B., Reifler, B.V., Sumi, S.M., Clarfield, C.G., Chinn, N.M. Diagnostic tests in the evaluation of dementia: a prospective study of 200 elderly outpatients. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1917-1922.
28. Knopman, D.S., DeKosky, S.T., Cummings, J.L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., Small, G., Miller, B., Stevens, J.C. Practice Parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-1153.
29. Becker, P.M., Feussner, J.R., Mulrow, C.D., Williams, B.C., Vokaty, K.A. The role of lumbar puncture in the evaluation of dementia: the Durham Veterans Administration/Duke University Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33: 392-6.
30. Frisoni, G.B. Structural imaging in the clinical diagnosis of Alzheimer's disease: problems and tools. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:711-718.
31. Jobst, K.A., Smith, A.D., Szatmari, M. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet*. 1992;340:1179-1183.
32. Bastos, A.J., Scheltens, P., Barkhof, F. Pathological aging of the brain: An overview. *Top Magn Reson Imaging* 2004;15:369-389.
33. Waldemar, G., Dubois, B., Emre, M., Georges, J., McKeith, I.G., Rossor, M., et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007;14:e1-e26.
34. Fillit, H.M., Doody, R.S., Binaso, K., Crooks G.M., Ferris S.H., Farlow M.R., et al. Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in managed care. *Am J Geriatr Pharmacotherapy* 2006;4:S9-S24.
35. Hachinski, V.C., Iliff, L.D., Zilhka, E., Du Boulay, G.H., McAllister, V.L., Marshall, J., et al. Cerebral flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632-637.
36. Roman, G.G., Tatemichi, T.K., Erkinjuntti T., Cummings, J.L., Masdeu, J.C., Garcia, J.H., et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
37. McKhann, G., Drachmann, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., and Stadlan, E.M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
38. Small, G.W., Rabins, P.V., and Barry, P.P. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA*. 1997;278:1363-1371.
39. Farlow, M.R. Alzheimer's disease. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2007;13(2):39-68.
40. McKeith, I.G., Cummings, J. Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurology* 2005; 4: 735-742.
41. Mega, M.S., Cummings, J.L., Fiorello, T., Gornbein, J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 130-135.
42. Schneider, L.S., Sano, M. Current Alzheimer's disease clinical trials: methods and placebo outcomes. *Alzheimers Dement* 2009;5: 388-397.
43. Aisen, PS. Alzheimer's disease therapeutic research: the path forward. *Alzheimers Res Ther* 2009;1: 12-16.
44. Burns, A., O'Brien, J., group BAPDC. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2006;20:732-55.
45. SIGN. Management of patients with dementia. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2006.
46. APA. Practice Guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Arlington VA: American Psychiatric Publishing Inc.; 2007.

47. NICE. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended). NICE technology appraisal guidance. UK: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2007.
48. Birks, J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005593.
49. Birks, J., Harvey, R.J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. [update of *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD001190]. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001190.
50. Loy, C., Schneider, L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. [update of *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD001747]. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001747.
51. Birks, J., Grimley, C., Evans, J., Iakovidou, V., Tsolaki, M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. [update of *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001191]. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001191.
52. Doody, R.S., Stevens, J.C., Beck, C., Dubinsky, R.M., Kaye, J.A., Gwyther, L. et al. Practice parameter: management of dementia (an evidencebasedreview): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56:1154-1166.
53. Ballard, C., Waite, J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Jan 25: CD003476.
54. Ballard, C., Margallo Lana, M., Theodoulou, M., Douglas, S., McShane, R., Jacoby, R., et al. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing to take or discontinued from treatment with neuroleptics (the DARTAD trial). *PLoS Med* 2008; 5: e76.
55. Schneider, L.S., Dagerman, K.S., Insel, P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294: 1934-1943.
56. Trifiro, G., Spina, E., Gambassi, G. Use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Do atypical and conventional agents have a similar safety profile?. *Pharmacological Research* 2009;59:1-12.
57. Schneider, L.S., Tariot, P.N., Dagerman, K.S., Davis, S.M., Hsiao, J.K., Ismail, M.S., et al. CATIE-AD study group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 1525-1538.
58. Wang, P.S., Schneeweiss, S., Avorn, J., Fischer, M.A., Mogun, H., Solomon, D.H., et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; 353: 2335-41.
59. Cummings, J.L., McRae, T., Zhang, R., and The Donepezil-Sertraline Study Group. Effects of Donepezil on Neuropsychiatric Symptoms in Patients With Dementia and Severe Behavioral Disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:605-612.
60. Cummings, J.L., Schneider, E., Tariot P.N., Graham, S.M. and The Memantine MEM-MD-02 Study Group. *Neurology* 2006;67:57-63.
61. Cummings, J.L., Koumaras, B., Chen, M., Mirski, M., and The Rivastigmine Nursing Home Study Team. Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioral disturbances of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer's disease: A 26-week, multicenter, open-label study. *Am J Geriatr Pharmacotherapy* 2005;3:137-148.
62. Herrmann, N., Rabheru, K., Wang, J., Binder, C. Galantamine treatment of problematic behaviour in Alzheimer disease: post-hoc analysis of pooled data from three large trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:527-34.
63. Petersen, R.C., Thomas, R.G., Grundman, M., Bennett, D., Doody, R., Ferris, S., et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. [see comment]. *N Engl J Med* 2005;352:2379-88.
64. Feldman, H.H., Ferris, S., Winblad, B., Sfikas, N., Mancione, L., He, Y., et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. [see comment] [erratum appears in *Lancet Neurol* 2007 Oct;6(10):849]. *Lancet Neurol* 2007;6:501-12.
65. Doody, R.S., Geldmacher, D.S., Gordon, B., Perdomo, C.A., Pratt, R.D. and Donepezil Study G. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:427-33.
66. Small, G.W., Kaufer, D., Mendiola, M.S., Quarg, P., Spiegel, R. Cognitive performance in Alzheimer's disease patients receiving rivastigmine for up to 5 years. *Int J Clin Pract Suppl* 2005;59:473-7.
67. Doraiswamy, P.M., Krishnan, R.R., Anand, R., Sohn, H., Danyluk, J., Hartman, R.D., et al. Long-term effects of rivastigmine in moderately severe Alzheimer's disease: does early initiation of therapy offer sustained benefits? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26:705-712.
68. Gabelli, C. Rivastigmine: an update on therapeutic efficacy in Alzheimer's disease and other conditions. *Curr Med Research Opin* 2003;19:69-82.
69. Darreh-Shori, T., Almkvist, O., Guan, Z.Z., Garlind, A., Strandberg, B., Svensson, A.L., et al. Sustained cholinesterase inhibition in AD patients receiving rivastigmine for 12 months. *Neurology* 2002;59:563-72.
70. Winblad, B., Engedal, K., Soininen, H., Verhey, F., Waldemar, G., Wimo, M., et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489-495.
71. Bullock, R., Dengiz, A. Cognitive performance in patients with Alzheimer's disease receiving cholinesterase inhibitors for up to 5 years. *Int J Clin Pract*. 2005;59:817-822.
72. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of donepezil, rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. London: Technology Appraisal Guidance; 2001. Vol. 19.
73. Black, S.E., Doody, R., Li, H., McRae, T., Jambor, K.M., Xu, Y. et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2007;69:459-469.
74. Winblad, B., Kilander, L., Eriksson, S., Minthon, L., Batsman, S., Wetterholm A.L. et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: Double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006;367:1057-1065.
75. Burns, A., Bernabei, R., Bullock, R., Cruz-Jentoft, A.J., Frolich, L., Hock, C., et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease(the SERAD study): A randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2009;8:39-47.
76. Winblad B, Jelic V. Long term treatment of Alzheimer disease: Efficacy and safety of acetylcholinesterase inhibitors. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18(Suppl 1):S2-S8.