

Interciencia

Revista Científica de la Clínica Internacional

3 | **Perspectivas**
La Unidad de Investigación y Docencia de la Clínica Internacional

5 | **Artículo Original**
Tratamiento del dolor neuropático en pacientes con amputación de extremidades

11 | **Artículo de Revisión**
Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en países en vías de desarrollo: Aproximación a nuestra realidad

22 | **Caso Clínico**
Embolismo graso

Interciencia. 2010; 1(1).



SOBRE INTERCIENCIA

Interciencia es el órgano oficial de publicación científica de la Clínica Internacional. Sus páginas se encuentran accesibles libres de costo a la comunidad científica nacional e internacional y pueden ser utilizadas para fines académicos y científicos siempre y cuando se cite al autor.

El contenido de los artículos publicados en Interciencia pertenece exclusivamente a sus autores y no expresan necesariamente la opinión de los miembros del Comité Editorial ni de la Clínica Internacional.

COMITÉ EDITORIAL

Editor en Jefe

Alfredo Guerreros Benavides

Unidad de Investigación y Docencia, Clínica Internacional, Lima, Perú

Editores

Raúl León-Barúa

Escuela de Postgrado "Víctor Alzamora Castro", Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

Amador Carcelén Bustamante

Facultad de Medicina "Alberto Hurtado", Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

Roberto Berendson Seminario

Clínica Internacional

Luis Sánchez Acevedo

Clínica Internacional

Alcides García Barrionuevo

Clínica Internacional

Mónica Luque Galindo

Asistente Editorial; Clínica Internacional

CONTÁCTENOS

Dirección:

Unidad de Investigación y Docencia, Clínica Internacional.
Av. Garcilaso de la Vega 1420. Piso 4, Lima 01, Lima, Perú.

Sitio web:

www.clinicainternacional.com.pe/revista.html

Correspondencia:

aguerreros@cinternacional.com.pe

Publicado en Lima, Perú.



EL NACIMIENTO DE INTERCIENCIA

El desarrollo de la Medicina en el país ha corrido paralelo desde sus inicios, al de la práctica médica individual privada, no así el de las organizaciones privadas de salud, cuyo crecimiento ha sido más lento y errático. En este contexto la Clínica Internacional ha sido desde su nacimiento una organización muy importante para el sistema, mostrando a través del tiempo una permanente adaptación al entorno y los nuevos desafíos que plantea el manejo de la salud comunitaria del país. En el último lustro hemos sido testigos del continuo progreso del gran proyecto de reposicionamiento de la institución con el objetivo de convertirla en la clínica referente en nuestro mercado, con un creciente reconocimiento por la comunidad médica y la población, de su calidad y modelo de gestión.

En este contexto la Gerencia General de nuestra Institución, después de haber tenido un permanente interés por encontrar formas viables y bien estructuradas que busquen favorecer las actividades de nuestro distinguido staff de profesionales, ha implementado la nueva Unidad de Investigación y Docencia que aspira en desarrollar un programa que permita enriquecer en conocimiento y oportunidades a nuestros Médicos.

Es imposible pretender desarrollo y progreso en términos de salubridad sin invertir en Investigación y Educación Médica Continua. Esto ha sido reconocido así por la institución y como parte del plan de desarrollo de esta nueva Unidad, el nacimiento de INTERCIENCIA (La Revista Científica de la Clínica Internacional) es un hecho que nos desafía y alegra como comunidad médica.

¿Tiene razón de existir una revista como la nuestra?

La publicación científica en el país es limitada, destacándose la universitaria, de algunas sociedades médicas, y muy escasa en instituciones similares a la nuestra.

Vivimos en un mundo que se caracteriza por la facilidad y rapidez de la comunicación a nivel global, lo que asegura la inmediata circulación de cualquier aportación por mínima o remota que sea, pero al mismo tiempo nos abrumba la sobreabundancia de lo comunicado, dificulta al lector el discernimiento de lo valioso, de lo intrascendente. Éste reto nos impone a replantear nuestra práctica e INTERCIENCIA pretende ser una de las respuestas a ése desafío, para lo cual confiamos contar con la colaboración y aportes de todo nuestro staff médico.

En esta primera edición podrán encontrar una valiosa revisión de la Enfermedad de Alzheimer, un caso clínico original de la Clínica, un interesante estudio sobre "Miembro fantasma", y una breve remembranza de la Clínica Internacional. También podrán revisar el reglamento de publicación, que hoy se emite en formato electrónico, con la esperanza del crecimiento futuro.

Los invito a leerla, discutirla y disfrutarla.

Dr. Alfredo Guerreros Benavides

Jefe de la Unidad de Investigación y Docencia
CLÍNICA INTERNACIONAL

AÑO 1 - Nº 1 - Octubre 2010

Interciencia

Revista Científica de la Clínica Internacional

Comité editorial

León Barúa, Amador Carcelén, Roberto Berendson, Luis Sánchez, Alfredo Guerreros, Alcides García.

Interciencia es una publicación de Clínica Internacional. Prohibida su reproducción total o parcial sin previa autorización del autor.

La Unidad de Investigación y Docencia de la Clínica Internacional

Dr. **Alfredo Guerreros Benavides**
Jefe de la Unidad de Investigación y Docencia
de la Clínica Internacional

Para muchos el rótulo de investigación, y más aún científica puede resultar pomposo e inadecuado; investigar implica buscar, descubrir, intentar y arriesgar en busca de soluciones a un problema planteado.

Desde hace dos meses de manera oficial, éste nuevo estamento de la Clínica ha asumido el reto de conducir de manera institucionalizada la investigación y docencia inhe-

rentes a nuestra práctica diaria; conformándose en parte de la estructura orgánica de la institución, además con una importante inversión en infraestructura y el desarrollo de una



Fuente: <http://www.serviciosmedicos.cl/noticias-medicas/36-laboratorios-farmacauticos.html>

plataforma tecnológica que permitirá la administración de los estudios y la provisión a los investigadores de las herramientas necesarias para el mejor desarrollo de su práctica. Ya de manera oficiosa, lo venía haciendo en los últimos cuatro años, lo que ha significado 28 protocolos culminados en cuatro especialidades, con 539 pacientes evaluados y más de 250 randomizados, con fallas en el tamizaje por debajo del 50%, 4 auditorías internacionales y de la autoridad regulatoria nacional, exitosas, todos éstos eventos que nos han hecho convertirnos en un centro con altos estándares de calidad y buenas prácticas. (Tablas 1 y 2)

No sólo la investigación patrocinada por terceros ha tenido lugar en éste centro sino también impulsamos el desarrollo de aquélla de iniciativa propia (para muchos, la real) que ha permitido su publicación con dos ejemplos en revistas indizadas, referidas a los niveles de estrés y dislipidemias.

La actividad de la Clínica Internacional es la labor asistencial sustentada en el principio de máxima calidad. El desarrollo de actividades de investigación está fuertemente vinculado con el desarrollo de asistencia médica de calidad.

Las actividades de Investigación en el Perú se han incrementado de manera significativa, especialmente en el ámbito de los estudios multicéntricos patrocinados por la industria farmacéutica. En la medida en que el número de estudios en los que participan médicos del staff de la clínica



Fuente: <http://www.myras.com/upload/images/News>

nica aumenta, surge la necesidad de crear un órgano de canalización y fomento de las actividades de investigación de la institución.

Los Objetivos de nuestra unidad son:

- Promover y coordinar la realización de estudios de investigación científica que permitan la generación de información de la más alta calidad.
- Promover la difusión y publicación de los resultados de los estudios realizados en la institución.
- Promover la generación de recursos que permitan mejorar y actualizar la infraestructura requerida para actividades de la unidad.
- Difundir y promocionar las actividades de investigación fuera del ámbito de la Institución
- Desarrollar el plan de Educación Médica Continua
- Implementar afiliaciones y convenios con instituciones prestigiadas a nivel nacional e internacional.

En este corto período se han ido dando algunos pasos a favor del cumplimiento de nuestros objetivos:

- Afiliación Jackson International/Clínica Internacional
- Implementación Convenio Universidad Peruana Cayetano Heredia/Clínica Internacional
- Desarrollo Convenio UNMSM
- Curso Buenas Prácticas en Investigación Clínica (PPD)
- Convenio site preferente PPD
- Convenio site preferente Quintiles.
- Y hoy INTERCIENCIA

Como Uds. pueden ver, este es un esfuerzo que pretende poner al alcance de los profesionales de la salud, la oportunidad de realizar la mejor investigación dentro del marco ético correspondiente para el beneficio de nuestros pacientes.

Tabla 1.

INDICADORES	GENERAL	POR INVESTIGADOR PRINCIPAL				
		AGuerreros	LToce	MAndrade	CGuerreros	LMFranchi
Fecha de elaboración: julio 2010						
Total de protocolos terminados	28	14	9	3	1	1
Total de protocolos cancelados	8	2	2	0	2	0
Total de Investigadores Principales	5					
Total de especialidades	3					
Total de laboratorios	9	6	5	2	1	1
Total de CRO	6	2	4	0	0	0

Tabla 2.

INDICADORES	GENERAL	POR INVESTIGADOR PRINCIPAL				
		AGuerreros	LToce	MAndrade	CGuerreros	LMFranchi
Fecha de elaboración: julio 2010						
Total de pacientes screeniados	539	282	149	44	55	9
Total de pacientes randomizados	290	164	68	28	24	6
Total de pacientes programados	254	104	89	25	30	6
Total de pacientes screen failures	249	118	81	16	31	3
Total de pacientes descontinuados	53	28	12	3	8	2
Porcentaje de cumplimiento de cuota de pacientes (%)	114	158	76	112	80	100
Porcentaje de falla de screening (%)	46	42	54	36	56	33
Duración promedio de un protocolo (días)	319	390	195	305	408	396

Tratamiento del dolor neuropático en pacientes con amputación de extremidades

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

Correspondencia: davidlira@neuroconsultas.com

RESUMEN

Introducción. El dolor es el síntoma con mayor número de consultas médicas, siendo éste el dolor que presentan las personas con amputación de extremidades poco conocido y tratado de manera inadecuada. **Pacientes y métodos.** Se evaluaron las características clínicas y tratamiento farmacológico del dolor en pacientes con amputación de extremidades admitidos desde enero de 2009 hasta julio de 2010 en la Clínica Internacional y el Hospital Militar Central en Lima. **Resultados.** Evaluamos 31 pacientes con edad promedio de 33,29 años, 96,77% eran varones. Sufrieron amputación de miembro superior a nivel distal 51,61%, miembro inferior distal 25,81%. El 45,16% presentó dolor antes y 100% después de la amputación. 45,16% tuvieron sensación de miembro fantasma, 19,35% dolor de miembro fantasma y 90,32% dolor de muñón. El traumatólogo indicó el tratamiento analgésico inicial al 54,84%, ketoprofeno fue el fármaco más empleado (45,16%), el tiempo promedio para inicio de tratamiento adecuado para dolor neuropático fue 42,81 días, oxcarbazepina (32,26%) fue el fármaco que a criterio del paciente logró mayor reducción del dolor. **Conclusiones.** El dolor neuropático es frecuente en pacientes amputados, sufriendo retraso para inicio del tratamiento adecuado; es necesario convocar a médicos de especialidades quirúrgicas para involucrarlos en el tratamiento analgésico de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Amputación. Dolor de miembro fantasma. Dolor de muñón. Sensación de miembro fantasma. Oxcarbazepina.

Treatment of neuropathic pain in patients with limb amputation

ABSTRACT

Introduction. Pain is the symptom with the highest number of medical visits, pain presented by persons with limb amputation little known and inadequately treated. **Patients and methods.** We evaluated the clinical characteristics and pharmacological treatment of pain in patients admitted with limb amputation from January 2009 until July 2010 at the Clínica Internacional and the Hospital Militar Central en Lima. **Results.** We evaluated 31 patients with mean age of 33.29 years, 96.77% were male. Suffered amputation of distal upper limb 51.61%, 25.81% distal lower limb. 45.16% had pain before amputation and 100% after. 45.16% had phantom limb sensation, 19.35% phantom limb pain and stump pain 90.32%. The orthopedic surgeon started initial analgesic treatment 54.84%, ketoprofen was the drug most commonly used (45.16%), the average time to onset of treatment for neuropathic pain was 42.81 days, oxcarbazepine (32.26%) was the drug at discretion of patients achieved greater reduction in pain. **Conclusions.** Neuropathic pain is common in patients amputees, experienced delays in starting appropriate treatment, it is necessary to convene medical surgical specialties to involve in the analgesic treatment of these patients.

KEY WORDS: Amputation. Oxcarbazepine. Phantom limb pain. Phantom limb sensation. Stump pain.

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

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

c. Servicio de Medicina de Rehabilitación. Clínica Internacional. Lima. Perú.

d. Servicio de Neurología. Hospital Militar Central. Lima. Perú.

INTRODUCCIÓN

El dolor en sus diversas formas de presentación es uno de los síntomas de mayor demanda de atención médica, llegando a ser la primera causa de consulta en atención primaria en varias partes del mundo,¹ su tratamiento del dolor ha ido evolucionando paulatinamente con el paso de los años, el descubrimiento de nuevos fármacos y el mayor conocimiento de los mecanismos del dolor.²⁻⁴

Uno de los tipos de dolor que recién se está entendiendo en su totalidad es el dolor neuropático. Es muy frecuente que este tipo de dolor esté presente en pacientes que sufren amputación de algún miembro, y puede tener distintas formas de presentación: a) inmediatamente después de la amputación, ya sea ésta última accidental o programada, o; b) posterior a la amputación como una complicación de su manejo o inclusive su aparición puede tardar muchos años.⁵

En general se acepta que el tratamiento de estos pacientes sea de larga duración, con el empleo de múltiples medicamentos o manejo de diversas especialidades a lo largo de su evolución; con un elevado costo comparado con otras patologías.²⁷

En su gran mayoría los pacientes amputados son manejados por traumatólogos, cirujanos, emergenciólogos, entre otros especialistas que no priorizan el manejo del dolor producido por la amputación y el dolor neuropático secundario, que se manifiesta como: dolor de muñón, sensación de miembro fantasma y dolor de miembro fantasma.⁶ Y sólo un 23% de estos pacientes acuden al especialista para manejo del dolor.¹

La sensación de miembro fantasma es una percepción no dolorosa de la continuidad del miembro amputado,⁷ lo que genera en el paciente gran incomodidad, fastidio y malestar psicológico.

El dolor de muñón es el dolor en la zona de la piel que recubre el extremo del miembro amputado^{8,9}, por alteraciones en la circulación sanguínea y en las terminaciones sensitivas de la extremidad residual^{9,10}, así como la descarga ectópica producida por el neuroma formado en el muñón¹¹; éste tipo de dolor muchas veces se exacerba con el contacto y/o ejercicio, haciendo difícil la terapia física así como la utilización de prótesis.

El dolor de miembro fantasma es la sensación de dolor en la porción amputada de la extremidad.¹² Se considera que estos diversos tipos de sensación dolorosa se pueden presentar en forma aguda o crónica y se producen en parte por la pérdida del área de representación cortical sensitivo motora de la extremidad amputada en desmedro de zonas

vecinas mediante un proceso denominado reorganización cortical,¹³⁻¹⁵ cambios neuronales en la corteza cerebral motora y sensitiva con alteración de los mapas motores, secundarios a la desaferentación de la representación cortical que se produce en la extremidad amputada,¹⁶ así como mediante la estimulación de una extremidad que evoca sensibilidad en ambas partes denominada la sinquiritia^{9,17} tanto en la extremidad estimulada como en la amputada; así como otras alteraciones de los mecanismos corticales;^{10,18} como de la disminución de la información aferente del miembro amputado.¹⁹

Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar cualquiera de estos tipos de dolor neuropático, son los que tienen antecedentes de dolor previo, difícil cicatrización de heridas, infección de la extremidad amputada,²⁰ o factores psicosociales como inadecuada dinámica familiar o soporte social.²¹ Estudios de seguimiento han evidenciado la persistencia del dolor de miembro fantasma varios años después de la amputación.²²

El dolor neuropático del paciente amputado, prolonga su periodo de incapacidad física al impedir una adecuada terapia, el empleo de prótesis y su posterior reinserción laboral, así como retomar las actividades de la vida diaria, con gran impacto sobre su calidad de vida.²³ Estudios que comparan el costo del manejo de pacientes con dolor neuropático han encontrado que los pacientes con dolor de miembro fantasma son los que representan un mayor costo comparados con pacientes con dolor neuropático de otra etiología. Estas personas cuando son tratadas de manera inadecuada pueden presentar depresión, ansiedad y trastornos del sueño.^{24,25}

El tratamiento del dolor de miembro fantasma constituye uno de los retos pendientes de solución por parte del estudio del manejo del dolor, se han ensayado distintos tratamientos que van desde medicamentos como los antiepilépticos: carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina, con resultados diversos; el empleo de analgésico opioides como el tramadol; así como el bloqueo de nervios periféricos;²⁶ Sin embargo ninguno de ellos ha obtenido resultados totalmente satisfactorios.

En general se acepta que el tratamiento de estos pacientes sea de larga duración, con el empleo de múltiples medicamentos o manejo de diversas especialidades a lo largo de su evolución; con un elevado costo comparado con otras patologías.²⁷

Mediante este trabajo presentamos las características clínicas del dolor neuropático en pacientes con amputación de extremidades así como la terapia medicamentosa que reciben, con la finalidad de conocer su forma de presentación y tratamiento en nuestro medio.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de amputación de una extremidad que fueron admitidos desde

enero de 2009 hasta junio de 2010 en la Clínica Internacional y el Hospital Militar Central en Lima. La evaluación se realizó mediante la aplicación de una ficha de recolección de datos, la información acerca de las características clínicas del dolor fue obtenida del paciente mediante una evaluación dirigida. Se determinó la fecha de la amputación, la causa, la extremidad afectada, el inicio del dolor. El tipo de dolor fue clasificado en sensación de miembro fantasma, dolor de miembro fantasma y dolor de muñón; se determinó que exacerbaba el dolor; la intensidad del dolor fue evaluada mediante la Escala Visual Análoga (EVA) de 0 a 10, siendo 0 un dolor imperceptible y 10 un dolor de máxima intensidad. Se registró el tratamiento inicial, el número de medicamentos empleados, su duración y aquel que a criterio del paciente logró una mayor reducción del dolor.

RESULTADOS

Se evaluaron 31 pacientes con una edad promedio de 33,29 años, de los cuales 30 (96,77%) eran varones; 12 fueron obreros (38,71%), 7 soldados (22,58%) y 12 de diversas ocupaciones (38,71%); de los pacientes evaluados 16 (51,61%) sufrieron amputación de miembro superior a nivel distal, 8 (25,81%) amputación de miembro inferior a nivel distal, 3 (9,68%) amputación de miembro inferior a nivel proximal, 2 (6,45%) amputación de ambos miembros superiores a nivel distal, 1 (3,22%) amputación de miembro superior a nivel proximal y 1 (3,22%) amputación de ambos miembros inferiores a nivel proximal. La causa más frecuente de amputación fue la accidental con 15 casos (48,39%) seguido de explosión de mina antipersonal con 6 casos (19,35%). Cuando se evaluó el inicio del dolor: 14 (45,16%) presentaron dolor antes de la amputación y 31 (100%) después de la amputación. En relación al tipo de dolor referido, 14 pacientes (45,16%) tuvieron sensación de miembro fantasma, 6 (19,35%) dolor de miembro fantasma y 28 (90,32%) dolor de muñón, con una EVA promedio de 7,5 antes del tratamiento analgésico. Las formas más frecuentes de presentación del dolor fueron dolor tipo aguja en 20 casos (64,52%), dolor tipo quemazón en 10 casos (32,26%) y dolor tipo adormecimiento en 9 casos (29,03%). El especialista que indicó el tratamiento inicial para el manejo del dolor fue el traumatólogo con 17 casos (54,84%), seguido por el cirujano de mano con 7 casos (22,58%) (Tabla 1). Cada paciente fue evaluado por 2,45 especialidades diferentes para el manejo del dolor, empleando 32,71 días en promedio antiinflamatorios no esteroideos (AINES), siendo el ketoprofeno el fármaco inicial más empleado en 14 pacientes (45,16%), seguido por la asociación de ketorolaco, tramadol y metamizol en 4 pacientes (12,90%) (Tabla 2). El tiempo promedio para el inicio de tratamiento de dolor neuropático fue de 42,81 días con un intervalo de 0 a 210 días. El medicamento que a criterio del paciente logró una mayor reducción del dolor fue la oxcarbazepina en 10 pacientes (32,26%), seguido del ketoprofeno en 8 pacientes (25,81%) (Tabla 3). El uso de fármacos en

Tabla 1. Especialidad que indica el primer tratamiento analgésico

Especialidad médica	N°	%
Traumatología	17	54.84%
Cirugía de mano	7	22.58%
Cirugía plástica	3	9.68%
Emergenciología	1	3.23%
Médico general	1	3.23%
Neurología	1	3.23%
Uciologo	1	3.23%
Total	31	100.00%

Tabla 2. Medicamento analgésico empleado como tratamiento inicial

Especialidad médica	N°	%
Ketoprofeno	14	45.16%
Keterolaco + tramadol + metamizol	4	12.90%
Keterolaco	3	9.68%
Ketoprofeno + tramadol	3	9.68%
Tramadol	2	6.45%
Clonixinato de lisina	1	3.23%
Keterolaco + tramadol	1	3.23%
Oxcarbazepina	1	3.23%
Paracetamol	1	3.23%
Petidina	1	3.23%
Total	31	100.00%

Tabla 3. Medicamento que a criterio del paciente permite mayor reducción del dolor

Medicamento	N°	%
Oxcarbazepina	10	32.26%
Ketoprofeno	8	25.81%
Keterolaco	4	12.90%
Tramadol	3	9.68%
Tramadol + paracetamol	3	9.68%
Pregabalina	2	6.45%
Gabapentina	1	3.23%
Total	31	100.00%

Tabla 4. Número de fármacos usados en simultáneo para tratamiento analgésico

Número de fármacos	N°	%
1	8	25.81%
2	19	61.29%
3	1	3.23%
4	3	9.68%
Total	31	100.00%

simultáneo fue de 1,97 medicamentos por paciente en promedio (Tabla 4), llegando a emplearse 3,55 fármacos por paciente en promedio a lo largo del tratamiento para el dolor, sólo 2 pacientes (6,45%), recibieron medicamentos para control de dolor en dosis subóptimas.

DISCUSIÓN

La edad promedio de presentación de la amputación fue de 33,29 años, edad en que las personas forman parte de la población económicamente activa. El 96,77% eran varones, teniendo mayor riesgo de sufrir amputaciones traumáticas por el tipo de actividad laboral que presentan, observación similar a la reportada en otros estudios.^{28,29}

Los accidentes con el 48,39% de los casos fueron la primera causa de amputación, siendo casi todos accidentes laborales, en su mayoría por personal obrero; seguido de explosión de mina antipersonal con el 19,35% de los casos en soldados, directamente relacionado con el tipo de trabajo en estas profesiones.²⁰

Encontramos en nuestro estudio una mayor cantidad de pacientes con amputación de miembros superiores (61,29%), que miembros inferiores (38,71%), en forma similar a lo reportado en otros estudios,^{28,29} que puede determinar a largo plazo las características del dolor de miembro fantasma por la extremidad afectada.^{20,30,31}

Cuando analizamos el tiempo de presentación vemos que sólo el 45,16% presentaba dolor antes de la amputación, mientras que el 100% lo hacía después de la operación, cifra similar a la reportada en otros estudios;³² la presencia

de dolor preoperatorio intenso en la extremidad a ser amputada aumenta la probabilidad de miembro fantasma del 33% al 72% en diversos estudios.^{33,34} Algunos estudios sugieren que la incidencia de dolor de miembro fantasma podría disminuir significativamente si se aplica anestesia peridural 72 horas antes de la amputación y se mantiene durante el post operatorio,^{35,36} sin embargo estudios posteriores no lo han confirmado.³⁷

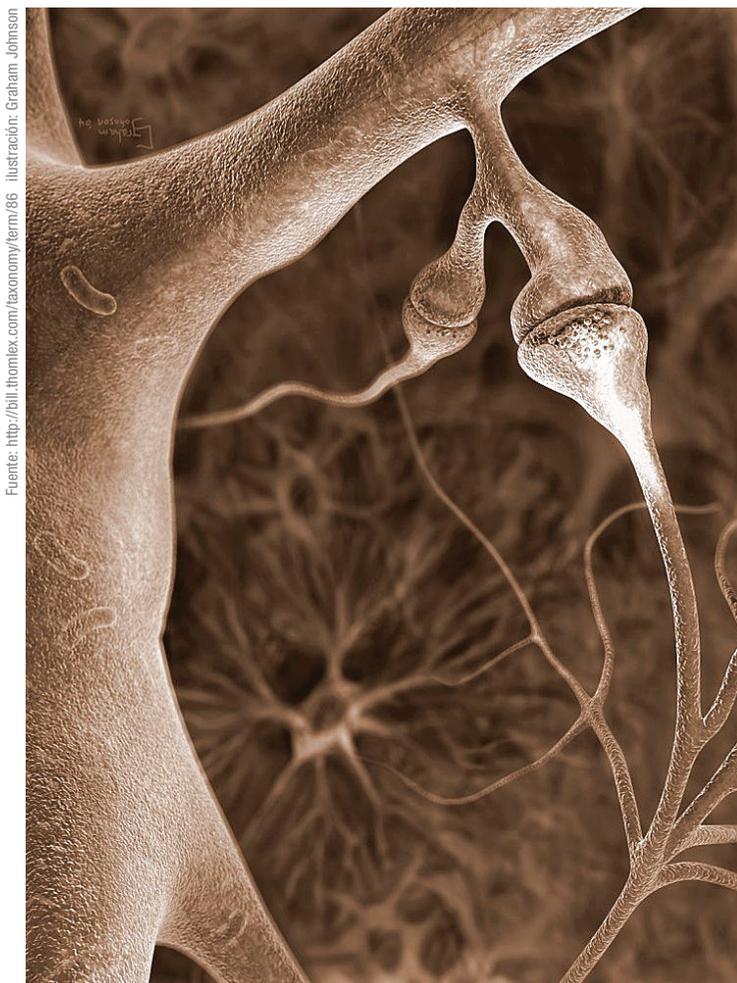
Cuando analizamos el tipo de dolor neuropático encontramos que el 90,32% de nuestros pacientes presentaba dolor de muñón, mayor al 74% reportado por otros estudios,⁶ que dificulta la realización de terapia física, ejercicios de acondicionamiento, entrenamiento y uso de prótesis. El 45,16% de pacientes de nuestro estudio presentaba sensación de miembro fantasma, menor a lo reportado por otras fuentes con un 79%;⁶ mientras que el dolor de miembro fantasma sólo fue reportado por el 19,35% cifra inferior a la de otros estudios con porcentajes de, hasta un 72% de pacientes afectados;^{6,22} con prevalencias que varían del 83% los primeros cuatro días postoperatorio y que disminuye hasta el 59% a los 2 años.³⁸ Nuestros pacientes reportaron una intensidad del dolor postoperatorio con una EVA promedio de 7,5, valor reportado en un estudio similar.³⁹ Aunque no se ha estudiado si el dolor neuropático en pacientes amputados es más frecuente en enfermedad vascular, trauma o cáncer; se ha reportado que la administración de quimioterapia aumenta la incidencia de dolor de miembro fantasma.⁴⁰ Asimismo el dolor del muñón aumenta la incidencia de dolor de miembro fantasma.^{33, 41}

La forma de presentación más frecuente en nuestro estudio fue el tipo aguja con el 64,52%, seguido del tipo quemazón en el 32,26%, que ha sido relacionado con disminución del flujo sanguíneo en el muñón,⁴² por lo que dicho dolor debería recibir además tratamiento orientado a mejorar la circulación sanguínea del miembro residual. Mientras que el de tipo espasmo puede ser manejado con relajantes musculares.⁴³

El tratamiento en personas con miembros amputados y dolor neuropático requiere un equipo multidisciplinario que permita abordar los aspectos físicos, farmacológicos, de rehabilitación y psicológicos en el paciente amputado.^{44,45} Este tratamiento implica altos costos directos por la atención médica, medicamentos, hospitalización, entre otros,²⁷ así como indirectos por la pérdida de capacidad laboral, necesidad de personas que les ayuden a suplir sus necesidades de atención.

En el 87,10% de los pacientes, el médico que realiza la amputación es el que indica el primer tratamiento para manejo del dolor (Tabla 1); se emplearon en promedio 3,55 fármacos por paciente en nuestro estudio; número superior a los 2,65 fármacos por paciente de otros estudios.²⁷

Se emplearon en promedio 32,71 días de AINES por paciente, número mayor al recomendado por la literatura, con el consiguiente incremento del riesgo de complicaciones renales, gástricas y de otros órganos. Siendo el



Fuente: <http://bill.thomson.com/taxonomy/term/86> ilustración: Graham Johnson

ketoprofeno, con un 45,16%, el medicamento empleado como tratamiento analgésico inicial (Tabla 2), que no viene a ser el fármaco de elección para este tipo de dolor que requiere el empleo de opioides, opiáceos o antiepilépticos.^{3, 4} Un estudio reportó un patrón de utilización de fármacos analgésicos significativamente distinto en los pacientes seguidos en la Unidad del Dolor frente a aquellos remitidos desde otras especialidades.²⁷ La mayoría de los pacientes tratados por las Unidades del Dolor tomaban antiepilépticos con un 87%, opioides un 58% y antidepressivos un 36%, mientras que en los pacientes remitidos de otras especialidades el tratamiento más frecuente fue el de los AINES con un 48%, seguido de opioides 38% y otros fármacos con 30%.²⁷

El tratamiento con medicamentos para dolor neuropático en nuestro estudio demoró en promedio 42,81 días, llegando en un caso a los 210 días desde la amputación, lo que evidencia el desconocimiento del tipo de dolor que presentan estos pacientes y la falta de derivación al especialista ideal para su manejo;⁴ incrementando de manera innecesaria el sufrimiento del paciente y retrasando su recuperación.²¹

Cuando evaluamos qué medicamento a criterio del paciente logró una mayor reducción del dolor encontramos un 32,26% con la oxcarbazepina (Tabla 3), un antiepiléptico empleado en diversas formas de dolor neuropático,⁴⁶⁻⁴⁹ junto al 22,58% con el tramadol, un opiáceo empleado en el tratamiento del dolor agudo de diversa etiología.^{50,51} Medicamentos similares han sido reportados como los más exitosos en otros estudios.⁴

Algo que vale la pena destacar es que sólo el 6,45% de pacientes recibieron medicamentos para manejo del dolor en dosis subóptimas, lo que puede explicarse por el elevado puntaje de EVA para el dolor encontrado que encontramos en nuestro estudio de 7,5 en promedio, que obliga al empleo de medicamentos para el dolor en dosis plenas.^{1,52}

En conclusión, en la muestra estudiada el dolor neuropático es frecuente en pacientes con amputación de una extremidad, siendo el dolor del muñón el más frecuente; el médico que realiza la amputación es el que indica el primer tratamiento para el manejo para el dolor, siendo el medicamento más empleado un AINES, necesitando emplear varios medicamentos para manejar el dolor por la tardía derivación de pacientes al neurólogo; incrementando su sufrimiento físico y retrasando su recuperación.

Deberían realizarse estudios prospectivos de seguimiento de pacientes amputados para evaluar cual es el mejor medicamento que ayude a prevenir el dolor neuropático, así como convocar a los médicos de diversas especialidades quirúrgicas para hacerles ver la importancia del manejo oportuno del dolor en estas personas y el impacto que tendría en sus vidas. Un aspecto muy importante y que muchas veces no es tomado en cuenta es el impacto psicológico de la amputación en la persona, por lo que se torna imprescindible el tratamiento conjunto con psicología para minimizar en lo posible el trauma físico y emocional.

Los accidentes con el 48,39% de los casos fueron la primera causa de amputación, siendo casi todos accidentes laborales, en su mayoría por personal obrero; seguido de explosión de mina antipersonal con el 19,35% de los casos en soldados, directamente relacionado con el tipo de trabajo en estas profesiones.²⁰

Bibliografía

1. Pain in Europe - a 2003 report. En URL: <http://www.britishpainsociety.org>. Accedido el 01 de setiembre de 2010.
2. Hansson P. Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup. *Eur J Pain*, 2002; 6: 47-50.
3. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain aethiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999;353:1959-1964.
4. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-1534.
5. Olarra J. Longarela A Sensación de miembro fantasma y dolor de miembro residual tras 50 años de la amputación. *Rev Soc Esp Dolor* 2007;6:428-431.
6. Ehde DM, Czerniecki JM, Smith DG, Campbell KM, Edwards WT, Jensen MP et al. Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain, and other regional pain after lower limb amputation. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:1039-1044.
7. Melzack R. Phantom limbs. *Sci Am* 1992;266:120-126.
8. Ephraim PL, Wegener ST, MacKenzie EJ, Dillingham TR, Pezzin LE. Phantom pain, residual limb pain, and back pain in amputees: Results of a National survey. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1910-1919.
9. Acerra N, Moseley GL. Dysynchiria: watching the mirror image of the unaffected limb elicits pain on the affected side. *Neurology* 2005;65:751-753.
10. Harris AJ. Cortical origin of pathological pain. *Lancet* 1999;354:1464-1466.
11. Devor M. In: Sherman RA (Ed). *Phantom Pain*. New York: Plenum Press, 1997: 33-58.
12. Smith DG, Ehde DM, Legro MW, Reiber GE, Del Aguila M, Boone DA. Phantom pain, residual limb, and back pain after lower extremity amputations. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;361:29-38.
13. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995;375:482-484.
14. Flor H, Denke C, Schaefer M, Grusser S. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet* 2001;357:1763-1764.
15. Röricht S, Meyer B-U, Niehaus L, Brandt SA. Long-term reorganization of motor cortex outputs after arm amputation. *Neurology* 1999;53:106-111.
16. MacIver K, Lloyd M, Kelly S, Roberts N, Nurmikko T. Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain* 2008;131:2181-2191.

17. Sathian K. Intermanual referral of sensation to anesthetic hands. *Neurology* 2000;54:1866-1868.
18. Nico D, Daprati E, Rigal F, Parsons L, Sirigu A. Left and right hand recognition in upper limb amputees. *Brain* 2004;127:120-132.
19. Frith CD, Blackmore SJ, Wolpert DM. Abnormalities in the awareness and control of action. *Phil Trans R Soc Lond* 2000;355:1771-1788.
20. Dijkstra PU, Geertzen HB, Stewart R, Van Der Scans CP. Phantom pain and risk factors: A multivariate analysis. *J of Pain and Symptom Manage* 2002;24:578-585.
21. Jensen M. Cognitions, coping and social environment predict adjustment to phantom limb pain. *Pain* 95:133-142.
22. Jensen T.S, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Immediate and long-term phantom limb pain in amputee: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain* 1985;21:267-278.
23. Jensen M, Chodroff M, Dworkin R. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: Review and implications. *Neurology* 2007;68:1178-1182
24. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain* 2002;18:343-349.
25. Haythornthwaite JA, Benrud-Larson LM. Psychological aspects of neuropathic pain. *Clin J Pain* 2000;16:S101-S105.
26. Martínez-Navas A, Ortiz de la Tabla-González R, Echevarría-Moreno M. Bloqueo ciático continuo con catéter estimulador guiado mediante ecografía para tratamiento del miembro fantasma doloroso. *Rev Soc Esp Dolor* 2009;16:42-45.
27. Rodríguez MJ, García AJ. Costes del dolor neuropático según etiología en las unidades del dolor en España. *Rev Soc Esp Dolor* 2007;6:404-415.
28. Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current Estimates from the National Health Interview Survey 1996. *Vital and Health Statistics* 1999;10:200.
29. Dillingham TR, Pezzin LE, MacKenzie EJ. Limb Amputation and Limb Deficiency: Epidemiology and Recent Trends in the United States. *Southern Medical Journal* 2002;95:875-883.
30. Kooijman CM, Dijkstra PU, Gertzen JH, Elzinga A. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees. An epidemiological study. *Pain* 2000;87:33-41.
31. Fraser CM, Halligan PW, Robertson IH, Kirner SG. Characterising phantom limb phenomena in upper limb amputees. *Prosthet Orthot Int* 2001;25:235-242.
32. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Corner K, Christensen JH, Jensen T. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain* 1997;72:393-405.
33. Flor H, Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain: a case of maladaptive of CNS plasticity?. *Nature Reviews Neuroscience* 2006;7:873-881.
34. Krane EJ, Heller LB. The prevalence of phantom limb sensation and pain in pediatric amputees. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:21-29.
35. Bach S, Noreng MF, Tjellden NU. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* 1988;33:297-301.
36. Jahangiri M, Bradley JWP, Jayatunga AP, Dark CH. Prevention of phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76:324-326.
37. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Christensen JH, Krøner K, Jensen TS. Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. *Lancet* 1997;350:1353-1357.
38. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during the first 6 months following limb amputation. *Pain* 1983;17:243-256.
39. Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, Vimtrup AS, Keller J, Jensen T. A Randomized Study of the Effects of Gabapentin on Postamputation Pain. *Anesthesiology* 2006;105:1008-1015.
40. Smith J, Thompson JM. Phantom limb pain and chemotherapy in pediatric amputees. *Mayo Clinic Proc* 1995;70:357-364.
41. Sherman RA, Sherman CJ, Parker L. Chronic phantom and stump pain among American veterans: Results of a survey. *Pain* 1984;18:83-95.
42. Sherman RA, Bruno GM. Concurrent variation of burning phantom limb and stump pain with near surface blood flow in the stump. *Orthopedics* 1987;10:1395-1402.
43. Sherman RA. *Phantom Pain*. New York: Plenum Press, 1997.
44. Mercier C, Sirigu A. Training With Virtual Visual Feedback to Alleviate Phantom Limb Pain. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2009;23:587-594.
45. Hazelgrove J, Rogers P. Phantom Limb Pain-A Complication of Lower Extremity Wound Management. *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 2002;1:112-124.
46. Venancio-Ramírez L, Hernández-Santos J, Tenopala-Villegas S, Torres-Huerta JC, Rivera-León G, Canseco-Aguilar C. Comparación de oxcarbazepina y gabapentina a dosis estándar en el tratamiento del dolor por neuropatía postherpética. *Rev Mex Anest* 2004;27:129-133.
47. Fenollosa-Vázquez P, Canos-Verdecho MA, Núñez-Cornejo C, et al. Effectiveness and safety of oxcarbazepine in chronic neuropathic pain: a study of 40 cases. *Rev Neurol* 2005;40:711-715.
48. Criscuolo S, Auletta C, Lippi S, et al. Oxcarbazepine monotherapy in postherpetic neuralgia unresponsive to carbamazepine and gabapentin. *Acta Neurol Scand* 2005;111:229-232.
49. Beydoun A, Kobetz SA, Carrazana EJ. Efficacy of oxcarbazepine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2004;20:174-178.
50. Zepeda TC, Hernández JR, Tenopala S, Torres JC. Manejo del dolor neuropático en el paciente diabético con tramadol vía oral comparado con la administración del mismo asociado a la amitriptilina o gabapentina. *Rev Mex Anest* 2001;1:84-87.
51. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol para el dolor neuropático (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.updatesoftware.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
52. Gálvez R, Ribera MV, Rejas J, Masramon X, Ruiz M. Neuropathic Pain: impact on patient mental functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep disturbance: results from the DONEGA study. *Value in Health* 2004;7: 794.

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.



Fuente: <http://www.saludymedicina.org/wp-content/uploads>

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 descartar de infección por VIH, que descartar 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 Isquémico 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 \geq 7 sugiere demencia vascular.

HIS 5-6 sugiere demencia mixta.

HIS \leq 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 anormalidades 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 DEFINITVA 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 Association 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.

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}

Tratamiento sintomático cognitivo

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 ICHÉ 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 ICHÉ no han demostrado ningún beneficio en la evolución de la enfermedad^{63,64}. Los ensayos clínicos con ICHÉ 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.immortalthumans.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 Rodriguez, 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. Kalaria, 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., Albalá, 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., BendeZú, 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, Bretelet, 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): S4-9.
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., Bendezú, 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 Researh 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., Mc Rae, 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.

EMBOLISMO GRASO

Dr. Alfredo Guerreros Benavides

Jefe de la Unidad de Investigación y Docencia de la Clínica Internacional

Paciente varón de 22 años, obrero, natural y procedente de Huacaybamba, Huánuco; quien ingresó a la Clínica Internacional con historia de poco menos de 24 horas de haber sufrido un accidente laboral. El paciente recibió un poste de luz sobre la pierna izquierda, presentando dolor e impotencia funcional, fue conducido a una clínica local donde le colocaron yeso, luego se le transfirió por vía terrestre a la Unidad de Emergencia donde fue hospitalizado para tratamiento quirúrgico.

Ingresó refiriendo dolor en la zona afectada, con hemodinamia estable, ventilando espontáneamente con oxígeno ambiental, se indicó AINES parenterales y ranitidina EV, se programó electivamente a Sala de Operaciones, por fractura de diáfisis de tibia y peroné.

Un día después, se recibió resultados de hemograma: 12300 leucocitos, 6 abastionados; y se evidenció flictenas y sufrimiento de piel en zona meniscal de rodilla y muslo izquierdo.

28 horas después, la enfermera reportó tos seca, taquipnea y saturación de O₂ 87 a 91%. Lo evaluó el médico residente e indicó O₂ 4 l por minuto por cánula bi-nasal. Se solicitó prueba de hemograma; quince minutos después presentó fiebre 38.4° y 2 horas posteriores tuvo expectoración hemoptoica, los síntomas persistieron hasta el día siguiente.

Fue evaluado por medicina interna: radiografía de tórax mostrando opacidades acino-nodulares difusas planteando tuberculosis miliar y neumonía, opinión compartida por Neumología.

Se solicitó baciloscopia seriada en esputo que resultó negativo. Se inició vancomicina y ceftazidima por sospecha de neumonía intrahospitalaria.

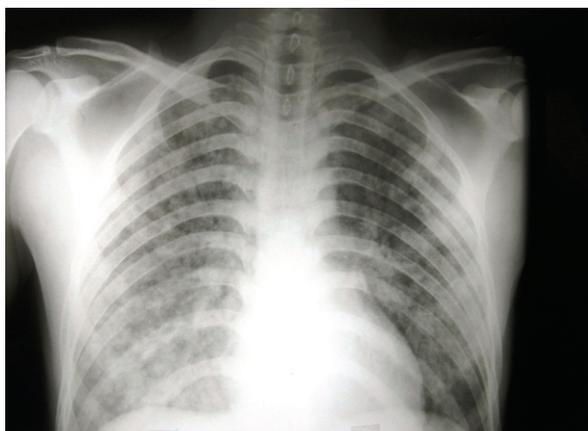


Figura 1. Radiografía de tórax tomada al inicio de los síntomas respiratorios.

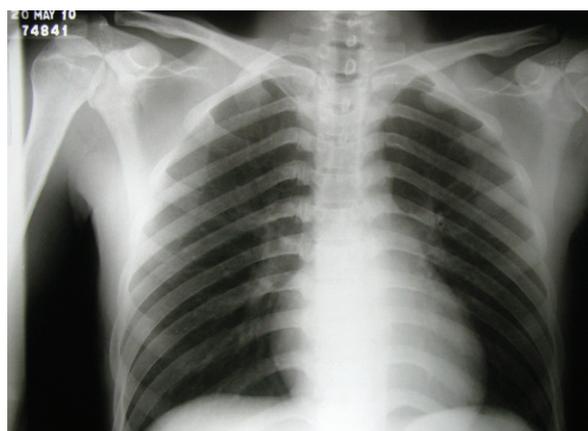


Figura 2. Radiografía de tórax de control tomada a los 3 días de iniciado el tratamiento definitivo.

La sintomatología persistió. Fue reevaluado por Neumología se indicó dexametasona por sospecha de embolismo graso, presentó gran mejoría clínica y radiológica.

El embolismo graso es una condición que requiere de una gran sospecha clínica, se produce generalmente secundaria a trauma o procedimientos quirúrgicos de huesos largos.

La patogénesis permanece controversial. Se han propuesto algunas teorías que revelan disfunción orgánica, como resultado directo de la entrada de depósitos grasos en el torrente sanguíneo o de la producción de intermediarios grasos tóxicos derivados del plasma tales como quilomicrones u otros lípidos.

La evaluación tomográfica, es inespecífica y la broncofibroscopia con lavado bronco-alveolar que detecte gotas grasas en los macrófagos alveolares continúa el diagnóstico, pero es de muy limitada utilidad práctica.

Referencias

- Akhtar S. Fat embolism. *Anesthesiol Clin.* 2009;27:533-50.
- Parisi D, Koval K, Egol K. Fat embolism syndrome. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2002;31:507-12.

Reglamento para publicación de Trabajos

INTERCIENCIA, es una revista de carácter científico, publicada por la Clínica Internacional.

El Comité Editorial se encarga de velar por el cumplimiento de ciertas normas necesarias para mantener la calidad científica y editorial de cada uno de los artículos que se publican en sus páginas, según estándares internacionales.

CRITERIOS GENERALES PARA LA ACEPTACIÓN DE ARTÍCULOS

Únicamente se aceptan temas inéditos y los autores se comprometen, a que no los publicarán en ninguna otra revista ni parcial ni totalmente sin autorización escrita de **INTERCIENCIA**, que se reserva todos los derechos legales de reproducción.

Las opiniones expresadas por los autores son de su exclusiva responsabilidad y no reflejan necesariamente los criterios ni la política del Comité Editorial ni de la Clínica Internacional.

La selección del material propuesto para publicación se basa en su grado de interés para la mayoría de profesionales, la solidez científica, originalidad, actualidad y oportunidad de la información, la seriedad en el tratamiento del tema, su redacción y el acatamiento de las normas de la ética médica.

Los manuscritos presentados en congresos, simposios u otros eventos similares, no califican necesariamente para publicación, quedando la aceptación para publicación a juicio del Comité Editorial.

CONTENIDO DE LA REVISTA

INTERCIENCIA publica artículos que, a criterio del Comité Editorial, sean de interés científico general, y que cumplan con el Reglamento de la Revista. Cada artículo será publicado en la sección que el Comité Editorial le asigne de acuerdo a sus características. Dichas secciones son: Editorial, Perspectivas, Artículos Originales, Temas de Revisión, Comunicaciones Breves, Casos Clínicos, Comentarios, Cartas al Editor, Noticias Institucionales, Reportes Farmacológicos auspiciados por Laboratorios Farmacéuticos, y

cualquier otra sección que sea necesario agregar en un momento dado.

INSTRUCCIONES PARA LA PRESENTACIÓN DE TRABAJOS

Al entregarlos, el/los autor/es deben llenar un documento, en el que dejarán constancia de conocer las normas de publicación y aceptarlas en su integridad, para lo cual recibirá un duplicado. Presentado el trabajo, el autor puede retirarlo salvo que el artículo ya esté en impresión. El autor acepta una vez aprobado su tema (le será comunicado). **INTERCIENCIA** se compromete a publicarlo de acuerdo a la disponibilidad de espacio y a la orden de aprobación.

El autor, una vez que entrega su trabajo a la Revista **INTERCIENCIA**, se obliga a suscribir el documento de cesión de derechos de publicación a favor de la Clínica Internacional, el cual entrará en efecto en el momento en que éste sea publicado.

Todas las medidas deben expresarse según el Sistema Internacional de Unidades.

Los autores tendrán la responsabilidad de obtener los permisos necesarios para reproducir cualquier material protegido por derechos de autor. El trabajo se acompañará de la carta original que otorgue ese permiso.

Sólo deben constar como autores quienes hayan participado directamente en la investigación o la elaboración del artículo y pueden hacerse responsables de su contenido.

Se entregarán 2 manuscritos originales, las páginas deberán estar numeradas y editadas con márgenes estándares. El manuscrito debe acompañarse de una versión electrónica (CD, USB, etc.) El programa recomendado es el Microsoft Word y las tablas en Excel con letras tamaño 12.

EDITORIAL

Será escrito por alguno de los miembros del Comité Editorial o por un invitado.

ARTÍCULOS ORIGINALES

Son temas de investigación básica o clínica en la que los autores han aplicado la metodología científica y la exponen de acuerdo a la siguiente secuencia: título, resumen en español e inglés, palabras clave, introducción, material y método, resultados, discusión y referencias bibliográficas. El trabajo deberá tener ilustraciones y tablas, así como referencias bibliográficas.

TÍTULO: Debe describir el contenido en forma específica, clara, breve y concisa. Hay que evitar las palabras ambiguas, jergas y abreviaturas. Un buen título permite a los lectores identificar el tema fácilmente y además, ayuda a los centros de documentación a catalogar y clasificar el material con exactitud. Inmediatamente debajo del título se anota el nombre y apellido de cada autor, su cargo docente y/o asistencial oficial y el nombre de la institución donde trabaja.

RESUMEN: Permite a los lectores determinar sintéticamente el contenido del artículo. Debe contener no más de 200 palabras y describir con precisión, concisamente y con subtítulos, lo siguiente: Objetivo, Métodos

Resultados, Conclusiones, Al resumen en castellano debe acompañarse un resumen en inglés (abstract).

PALABRAS CLAVE: Ayudan a indexar los artículos. Después del resumen, el autor debe señalar un promedio de 3 a 5 palabras que a su criterio sean "clave" para identificar su tema.

INTRODUCCIÓN: Es una revisión sucinta de los antecedentes ya conocidos sobre el tema y que justifiquen con los resultados, la razón del estudio o la investigación. Deben enumerar/constar las referencias bibliográficas estrictamente pertinentes, mas no una revisión exhaustiva del tema. No incluir datos o conclusiones del trabajo que se está publicando. En el último párrafo de la introducción deberá relatarse los objetivos del estudio de una manera breve.

MATERIAL Y MÉTODOS: Es la descripción clara y precisa de la forma como se ha seleccionado a los sujetos de observación o experimentación (pacientes o animales de laboratorio, incluyendo los controles), el lugar en donde se realizó el estudio y las fechas. Se debe identificar los métodos, aparatos (nombre, marca y modelo) y procedimientos empleados, lo suficientemente claros para permitir a otros investigadores reproducir los resultados, así como todos los medicamentos y sustancias químicas usadas, incluyendo el nombre genérico, dosis y vías de administración. Describir los métodos estadísticos en suficiente detalle como para posibilitar que un lector con adecuados conocimientos y con acceso a los datos originales pueda comprobar los resultados que comunica el autor.

RESULTADOS: Es la descripción de los hallazgos obtenidos en el estudio, acompañados de las estadísticas que los sustentan, en forma clara y precisa, y siguiendo una secuencia lógica, tanto en el texto como en las tablas, figuras o fotografías demostrativas. Las tablas serán las estrictamente necesarias para explicar y apoyar los resultados en aras de

su claridad y de ninguna manera se debe abusar de ellas. Las figuras se usan como una alternativa a las tablas con muchas entradas y nunca duplicando su contenido. Sólo se debe consignar y enfatizar las observaciones que a criterio del autor sean las más importantes y que se relacionen con los objetivos del estudio. Cualquier otro epifenómeno, si es interesante, puede ser consignado muy sucintamente, para después ser comentado brevemente en la discusión.

Las tablas son conjuntos ordenados y sistemáticos de valores agrupados en renglones o columnas. Se deben usar para presentar información esencial en una forma fácilmente comprensible para el lector. Deben poder explicarse por sí mismos y complementar -no duplicar- el texto. Las tablas no deben contener demasiada información estadística porque resultan incomprensibles, hacen perder el interés al lector y pueden llegar a confundirlo.

Tendrá un título breve y claro de manera que el lector pueda identificar sin dificultad qué es lo que se tabuló. No se usarán líneas verticales y sólo habrá tres horizontales: una después del título, otra a continuación de los encabezamientos de la columna y la última al final del cuadro, antes de las notas al pie si las hay. La leyenda va en la parte inferior.

Las ilustraciones (gráficas, diagramas, dibujos, mapas, fotografías, etc.) se deben utilizar para destacar tendencias e ilustrar comparaciones en forma clara y exacta. Deben ser fáciles de comprender y agregar información, no duplicarla. Deben ser numeradas correlativamente y llevarán una leyenda concisa, explicando lo que representan y precisando lo que significan los signos o elementos que se incluyen. Cualquier abreviatura debe explicarse en la leyenda. Si se ha tomado de otra publicación, debe mencionarse, con la autorización de la publicación en referencia. La leyenda se ubica en la parte superior.

Las fotografías, deberán tener gran nitidez y excelente contraste. Cada una estará identificada en el reverso con un número e incluirá un título claro y breve. No debe excederse de 6 tablas y 6 ilustraciones, salvo casos excepcionales. En lugar de fotos puede enviarse diapositivas. Es preferible que las ilustraciones se entreguen también en formato electrónico.

DISCUSIÓN: Es la interpretación y valoración de los resultados del estudio. Lo que debe discutirse son las implicancias de los hallazgos, sus logros y aportes así como sus limitaciones. Debe hacerse hincapié en los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que se desprenden de ellas. No se debe repetir datos ya detallados en la sección Introducción o en la de Resultados. Relaciona sus observaciones con las de otros estudios importantes, lo que implica haber realizado previamente una revisión -lo mas exhaustiva posible- de la literatura existente sobre el tema. De allí que sea esta sección la que alberga las mayores citas bibliográficas. La Discusión debe culminar con una breve conclusión, es decir de lo que el autor cree que fue la trascendencia de su trabajo y el apor-

te que representa a la práctica clínica o como proyección para futuras investigaciones. La conclusión debe referirse únicamente a lo que tenga relación con los objetivos del estudio y lo que se observó, investigó o experimentó. Evitar declaraciones inadecuadas y conclusiones que no tienen suficiente sustento en mérito a los datos obtenidos.

Declare nuevas hipótesis cuando estén plenamente garantizadas, pero póngales etiqueta de tales.

AGRADECIMIENTOS: En reconocimiento a las personas o instituciones que contribuyeron o apoyaron la realización del trabajo, pudiendo anotarse la naturaleza de los mismos: “asesor científico”, “revisión crítica”, “acopio de datos”, “participación en los ensayos clínicos”. Los autores deben obtener permiso de dichas personas e instituciones para ser nombradas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS: Se debe seguir el formato de las normas de Vancouver.

TEMAS DE REVISIÓN

Son artículos en donde el autor analiza un tema exhaustivamente, desde sus primeras apariciones en la literatura mundial hasta el estado actual del conocimiento de la materia, y en donde el mismo autor puede hacer aportes de su experiencia y sus conocimientos que contribuyan al mejor entendimiento del tema o del problema. No se trata sólo de una revisión pasiva y más o menos prolija de la literatura, sino de una revisión más bien activa y participatoria, que nutra con algo más lo que todos podrían obtener leyendo lo anteriormente publicado. De allí que debe también incluir citas y referencias bibliográficas, así como tablas e ilustraciones aclaratorias. Más que en ningún otro caso, las ilustraciones deben contar con el permiso correspondiente de reproducción. En general, valen las mismas normas consignadas para los ARTÍCULOS ORIGINALES.

COMUNICACIÓN BREVE

Son trabajos originales que por el volumen de observaciones se consideran trabajos preliminares o que aún cuando no sean aprobados para publicarse en forma total en INTERCIENCIA (por ser el tema muy especializado), ameriten ser de conocimiento general.

REPORTES CLÍNICOS

Se considerarán para su publicación únicamente aquellos casos que signifiquen interés, por su excepcionalidad, anomalía poca o nunca descrita, anomalía de evolución, cuadro clínico o respuesta terapéutica poco común. En todo caso, debe acompañarse de la documentación precisa que sustente el diagnóstico (fotografía de la biopsia, pieza anatómica o cualquier otro elemento probatorio).

COMENTARIOS MÉDICOS

Son observaciones a artículos de publicación o experiencia personal en los que el autor destaca la importancia del

tema, lo relaciona a trabajos similares, y expresa su propia opinión o experiencia. Son experiencias propias sobre ciertos temas que no siendo exhaustivos, son de interés general. Lo aquí expresado debe tener sustento científico, por lo que debe incluir 2 ó 3 referencias bibliográficas.

PERSPECTIVAS

Son artículos cortos en los que el autor destaca la importancia que pudiera tener en el futuro, determinados avances en un campo de la medicina.

CARTAS AL EDITOR

En esta sección se publicarán exclusivamente las cartas con comentarios sobre artículos publicados previamente en INTERCIENCIA. El remitente, se identificará con su nombre completo, número de colegiación, DNI, dirección domiciliaria y teléfono. Deben ser escritas en lenguaje alturado y respetando los lineamientos éticos de la profesión. La revista se reserva el derecho de reducir la extensión de las cartas (particularmente los elogios innecesarios). Son siempre cortas.

PROCESAMIENTO DE LOS ARTÍCULOS SOMETIDOS PARA PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

- El autor recibirá un comprobante de recepción.
- En un plazo de 30 días se comunicará al autor si el artículo está adecuado al Reglamento para publicación en la primera revisión realizada por el Comité Editorial.
- En caso contrario, se le devolverá el artículo para adecuarlo a las sugerencias pertinentes.
- El artículo será sometido a la opinión de un revisor, par o árbitro de la misma profesión y especialidad, quien puede formular observaciones, que serán enviadas al autor, quien cuenta con un plazo de 30 días para responderlas.
- Si vencido el plazo no se recibe respuesta, se devolverá el artículo al autor.
- Si las observaciones son subsanadas y son aprobadas por el Comité Editorial, se informará al autor la fecha probable de publicación. En el caso de que al autor le parezca demasiado largo este plazo, debe comunicar que retira el artículo y proceder a recogerlo en un plazo máximo de 30 días. Pasado este tiempo, la Revista INTERCIENCIA no se responsabiliza por el original.
- Los trabajos serán entregados en las oficinas de la Unidad de Investigación y Docencia de la Clínica Internacional, Av. Garcilaso de la Vega 1420. Piso 4. Lima 01.
- Deberán estar acompañados de una carta dirigida al Editor Principal de la Revista.



UNA HISTORIA LLENA DE EXPERIENCIA

El inicio de las operaciones de la Clínica Internacional en la década del 50 coincide con un proceso de grandes transformaciones a nivel urbano en nuestra ciudad. El desarrollo que la institución ha tenido en estos 50 años estuvo colmado de experiencias y acontecimientos destacables que le han valido ser reconocida como una institución seria y profesional como proveedor de servicios de salud privada en el país.

Es a partir de estas experiencias que hemos logrado definir un modelo de organización que esta plenamente orientado a nuestros pacientes. Este enfoque busca privilegiar que la **experiencia que ellos tengan con nosotros sea positiva**, no solo en cuanto a la atención médica que reciban, sino en el cuidado de todos los demás servicios que corresponde brindarles.

Los valores que la Clínica Internacional tiene definidos priorizan el Respeto por los pacientes. **Respetamos su salud, respetamos sus preocupaciones, también sus tiempos y su economía.** Nuestra estrategia de **crecimiento** se apoya en contar con un modelo de **gestión costo-eficiente**, en tener procesos **innovadores** y en la implementación de políticas que garanticen la **seguridad de nuestros pacientes**, orientándonos al cumplimiento de normas y estándares internacionales de joint commission.

Estos lineamientos nos permiten contar hoy con una oferta de valor diferenciada. **Somos más que una clínica, somos una Red Privada de Servicios de Salud** que cuenta con dos sedes hospitalarias y ambulatorias, una recientemente inaugurada en el distrito de San Borja luego de concluirse la ampliación y remodelación de su infraestructura. Contamos también con tres centros médicos ubicados en los distritos de Surco, San Isidro y San Borja, en los que en adición a la consulta médica se ofrecen los servicios de laboratorio, farmacia e imágenes. **Un canal de atención adicional para la Clínica son las 100 Unidades Médicas ubicadas en Empresas**, las que confían en nosotros la atención médica y la salud de sus colaboradores, en las que se brindamos desde atenciones médicas de baja complejidad en tópicos ubicados en sus instalaciones hasta la administración y gestión plena de postas médicas en empresas mineras, cuyo control y gestión se soporta en una



plataforma tecnológica en WEB que incluye las historias médicas electrónicas.

Estamos igualmente comprometidos con el desarrollo de **Medicina Preventiva** y Salud Ocupacional, para lo cual contamos con una unidad especializada en ello y un local en San Borja orientado específicamente a este servicio

La ampliación realizada en la nueva sede de la Clínica Internacional en San Borja nos permite ser hoy la **clínica privada con mayor capacidad hospitalaria en el país**, al consolidar entre las dos sedes 180 camas. Ambas sedes cuentan con equipamiento médico de alto nivel resolutivo, siendo sus unidades de cuidados intensivo probablemente las más modernas del país.

Los valores que la Clínica Internacional tiene definidos priorizan el **Respeto por los pacientes. Respetamos su salud, respetamos sus preocupaciones, también sus tiempos y su economía...**

Quienes somos parte de Clínica Internacional estamos plenamente comprometidos en trabajar para lograr cumplir con la visión que tenemos definida:

Lograr ser identificados como la Red Privada de Servicios de Salud Referente en el País.

Venimos ejecutando un ambicioso programa de inversiones buscando generar una mejor oferta de valor en los servicios médicos que brindamos a nuestros pacientes. El Centro de Diagnóstico por Imágenes cuenta ya con dos Tomógrafos Siemens modelos Somaton Sensation de 64 cortes y Somaton Emotion de 16 cortes, un Cineangiógrafo GE Innova 2100 y equipos de radiología digital, a los cuales se complementará en breve un Resonador Siemens Modelo AERA de 1.5 teslas, el primero que se tendrá en Sud América. Igualmente tenemos definido el Master Plan que permitirá ampliar en diferentes fases nuestras instalaciones. Todo ello apoyado en la calidad de nuestros profesionales en medicina y la calidez de nuestro servicio deben distinguirnos ante nuestros pacientes y ser consecuentes con nuestro lema "Nuestros pacientes Primero".

Ese es nuestro compromiso.

