

Diagnóstico precoz y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Pablo M. Bagnati



ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

Nuevo

INQUETIA

QUETIAPINA

LA MOLÉCULA EFICAZ
EN TRASTORNOS AFECTIVOS



PRESENTACIONES

INQUETIA 25 mg

envases de 30 comprimidos recubiertos ranurados.

INQUETIA 100 mg

envases de 30 comprimidos recubiertos ranurados.

INQUETIA 200 mg

envases de 30 comprimidos recubiertos ranurados.



Pablo M. Bagnati

Médico especialista en Psiquiatría.

Coordinador de Neuropsiquiatría de FLENI (CABA), Buenos Aires, Argentina.

Profesor Titular de Salud Mental II y III, Facultad de Medicina de Mar del Plata (UFASTA).

Docente Responsable de la Carrera de Neuropsicología de la Universidad de Buenos Aires (UBA).

Vicepresidente de la Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica (AAPB).

Investigador del Estudio DIAN (Alzheimer genético), Washington University, St Louis, EE.UU.

ÍNDICE

Introducción	3
Prevalencia y morbimortalidad	4
Biomarcadores, prevención y diagnóstico muy temprano	7
Diagnóstico de la EA	12
La importancia del Deterioro Cognitivo Leve (DCL) para la pesquisa diagnóstica temprana	
Claves para el proceso diagnóstico: las banderas rojas	
Diagnóstico diferencial de las demencias	
Avances en los criterios diagnósticos	
Etapas diagnósticas	25
Terapéutica	32
Farmacológica	
No farmacológica	
Bibliografía	45



INTRODUCCIÓN

La notable transformación demográfica que se está produciendo en el mundo está cambiando el perfil poblacional. De aquí al año 2050, el número de personas de más de 60 años aumentará de 600 millones a casi 2000 millones, y se prevé que el porcentaje de personas de 60 años o más se duplique, pasando de un 10% a un 21% (1). Este aumento de la expectativa de vida ha hecho que las patologías neurodegenerativas que eran menos frecuentes en el siglo pasado, como la Enfermedad de Alzheimer (EA), pasaran a ser, en la actualidad, tan frecuentes como para que se hable de una nueva epidemia (2). La demencia es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores. Actualmente hay más de 55 millones de personas que viven con demencia y el número crece cada año. Es posible que afecte, al menos, a 250 millones de personas en todo el mundo, debido a la dependencia y exigencias de atención propias de los enfermos de demencia, demandando un imprescindible y vasto número de cuidadores (familiares y no familiares), a menudo invisible. El costo para la sociedad es de más de 1,3 billones de dólares, y aumenta rápidamente cada año (3, 4).

A pesar de la contundencia de estas cifras alarmantes de la demencia, en los últimos cinco años hubo buenas noticias que constituyen una esperanza concreta en la prevención y en la terapéutica de las demencias, esto último debido a un nuevo grupo de drogas denominadas modificadoras de enfermedad. La reducción de síntomas y el retraso de la progresión de la neurodegeneración son evidencias iniciales, que, si bien son aún limitadas (5), eran impensables hasta hace poco tiempo atrás.



PREVALENCIA Y MORBIMORTALIDAD

La demencia es una enfermedad edad-dependiente, y como se dijo antes, con el envejecimiento, ha crecido en forma ostensible.

La EA es la forma más común de demencia, constituyendo el 60 a 70% de los casos. Contrariamente a la creencia popular, la demencia no es una consecuencia normal del envejecimiento (*Cuadro 1*) (6), y si bien es una enfermedad edad-dependiente y asociada con la etapa tardía de la vida, no afecta exclusivamente a las personas mayores. La demencia es una patología cerebral progresiva que se caracteriza por déficits cognitivos y/o conductuales que comprometen el nivel funcional de la persona, marcando una diferencia con lo que el sujeto era, interfiriendo progresivamente en su diario vivir; provocando cambios en la personalidad, en la conciencia sobre su propio cuidado, debilitando el juicio de realidad y alterando las áreas de funcionamiento social, familiar y laboral (7).

La demencia conduce a un deterioro en el nivel funcional de las personas que la padecen, con una pérdida de productividad consecuente, lo que implica mayores costos para los gobiernos, los sistemas de salud, las familias y las personas. A pesar de esto, a menudo hay una falta de conocimiento y comprensión de la demencia, lo que genera estigmatización y barreras para el diagnóstico, demorando, en consecuencia, la aplicación de estrategias terapéuticas tempranas (8).

La prevalencia de la demencia está creciendo rápidamente en los países de América Latina y el Caribe. Asimismo, la pandemia de COVID-19 ha exacerbado aún más la carga de la demencia a medida que continúa aumentando en todo el mundo, afectando de manera desproporcionada a quienes viven con demencia, sus familias y cuidadores.

Cuadro 1. Signos de la demencia de Alzheimer versus cambios típicos relacionados con la edad

Signos de la demencia de Alzheimer	Cambios típicos relacionados con la edad
<p>Pérdida de memoria que interfiere la vida diaria, signo común en la etapa inicial: olvidar la información aprendida recientemente.</p> <p>Hacer preguntas repetidas, depender cada vez más de notas recordatorias o dispositivos electrónicos, o de un familiar para las cosas que antes se manejaban solos.</p>	<p>A veces olvidar nombres o citas, pero recordarlas más tarde.</p>
<p>Problemas en la planificación o resolución de problemas: cambios en la capacidad para desarrollar y seguir un plan.</p> <p>Dificultades tales como hacer una receta familiar o un seguimiento de las facturas mensuales.</p> <p>Dificultad para concentrarse y tardar más en hacer las cosas.</p>	<p>Cometer errores ocasionales al administrar las finanzas del hogar.</p>
<p>Dificultad para completar tareas familiares.</p> <p>Baja notoria en su nivel funcional previo.</p> <p>Problemas para conducir a un lugar familiar, organizar una lista de compras, o recordar las reglas de un juego favorito.</p>	<p>Ocasionalmente necesita ayuda para usar la configuración de un microondas, grabar un programa de televisión, o manipular adecuadamente apps del celular.</p>
<p>Confusión con el tiempo o el lugar: pueden perder la noción de las fechas, las estaciones y el paso del tiempo.</p> <p>Pueden tener problemas para entender algo si no está sucediendo de inmediato.</p> <p>A veces olvidan dónde están o cómo llegaron allí.</p>	<p>Confundirse con el día de la semana, pero averiguarlo más tarde.</p>
<p>Problemas para comprender las imágenes visuales y las relaciones espaciales: tener problemas de visión puede ser un signo de la enfermedad de Alzheimer.</p> <p>También tener problemas para juzgar la distancia y determinar el color y el contraste, lo que genera problemas al conducir.</p>	<p>Cambios en la visión relacionados con cataratas.</p>
<p>Nuevos problemas con las palabras al hablar o escribir: pueden tener problemas para seguir una conversación, o detenerse en medio de ella y no tener ideas de cómo continuar.</p> <p>Dificultades con el vocabulario, tener problemas para nombrar un objeto familiar o usan un nombre incorrecto.</p>	<p>A veces tener problemas para encontrar la palabra correcta.</p>
<p>Cambios en el estado de ánimo, la personalidad y el comportamiento: pueden volverse confusos, desconfiados, deprimidos, temerosos o ansiosos.</p> <p>Pueden enfadarse fácilmente.</p>	<p>Más rigidez para las rutinas y volverse irritable si surgen modificaciones o interrupciones.</p>

(Alzheimer's Association. 2022. Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimers Dement 2022; 18, modificado)

En la Región de las Américas, más de 10 millones personas viven con demencia. Las estimaciones muestran que cada 20 años, se duplicará el número de personas con este trastorno. América Latina y el Caribe serán los más afectados, con un incremento de 3,4 millones de personas con demencias en 2010, a 7,6 millones en 2030.

En 2019, la demencia se clasificó como la tercera causa de muerte en las Américas, representando 390.473 defunciones. Esta cifra se triplicó desde 2000, cuando la demencia representó 113.631 muertes, y las tasas de mortalidad ajustada por edad se incrementaron desde 11,8 muertes por cada 100.000 habitantes en 2000 a 22,3 muertes por 100.000 habitantes en 2019. Fue la quinta causa principal de todas las muertes mundiales en 2016 (8). La demencia se clasificó como la 14ª causa de años de vida perdidos por mortalidad prematura, representando 390 millones de años de vida perdidos (9).

Es una enfermedad progresiva neurodegenerativa que aún no tiene cura, y que mucho más allá de la pérdida de memoria, conduce a un deterioro físico y mental global de unos 10 años promedio de evolución desde su diagnóstico. Durante su evolución, provoca un enorme impacto en los pacientes, las familias, los cuidadores, los sistemas de salud y las sociedades enteras (8). Por todo ello, la EA es uno de los males más temidos por la población luego de los 55 años.

En la Argentina se estima que aproximadamente 600.000 pacientes padecen EA, y que más de 1 millón de personas tienen deterioro cognitivo (10). Entre los 65 y los 85 años la prevalencia de las demencias aumenta exponencialmente. El porcentaje se duplica cada 5 años, ya que va desde el 1,4% en la población de 65 a 69 años al 38,6% entre los individuos de 90 a 94 años (11).

La demencia está infradiagnosticada en todo el mundo y, si se diagnostica, suele ser en una fase relativamente tardía del proceso de la enfermedad. Esta falta de concienciación sobre la demencia da lugar a la estigmatización y a barreras para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) reconoce la demencia como una prioridad de salud pública. Actualmente, la OPS, con su *Plan de acción mundial sobre la respuesta de salud pública a la demencia 2017-2025*, proporciona cooperación técnica a los países miembros en las siguientes áreas: el abordaje de la demencia como una prioridad de salud pública; la creación de conciencia sobre la demencia y el establecimiento de iniciativas amigables con la demencia; la reducción del riesgo de demencia; el diagnóstico, tratamiento y atención; los sistemas de información para la demencia; el apoyo a los cuidadores de personas con demencia y la investigación e innovación (9).



IMPORTANTE

Luego de los 65 años, el porcentaje de demencia se duplica cada 5 años, con lo cual a los 90 años, 4 de cada 10 personas tendrán algún tipo de demencia.

1



BIOMARCADORES, PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO MUY TEMPRANO

Cuando en la introducción de este capítulo se habló de buenas noticias, se hacía referencia a los tres emergentes que han logrado comenzar a cambiar el curso histórico de las demencias e iniciar un camino de profusa investigación clínica y terapéutica sin precedentes. Ellos son:

- Saber que las demencias se inician hasta 25 a 30 años antes de su expresión clínica (comienzo de la signo-sintomatología), y por ende que se puede acceder a un diagnóstico muy temprano.
- Saber que se pueden prevenir cerca del 40% de las demencias.
- Saber que se cuenta con un nuevo grupo de drogas que se van volviendo una posibilidad terapéutica real en el futuro mediano, que modifican el curso de enfermedad, y que están mostrando los primeros resultados positivos en la reducción de síntomas y en el retraso del proceso neurodegenerativo.

En el año 2011, en París, en la Conferencia anual de la Asociación de Alzheimer, se presentaron los **biomarcadores**, uno de los pasos más importantes en el proceso de diagnóstico muy temprano y la consecuente posibilidad de usar en estadios neuropatológicos iniciales las nuevas drogas denominadas *modificadoras de enfermedad*. Todo fue diferente en el mundo de las demencias a partir de allí. En una primera etapa, los biomarcadores comenzaron a ser aplicados únicamente en estudios de investigación, pero rápidamente comenzaron a utilizarse en la clínica en pacientes jóvenes (menores de 60 años) con sospecha de demencia, o casos atípicos, donde los biomarcadores pueden aportar datos para arribar a un diagnóstico más específico (12,13). Si bien aún hay controversia sobre cómo estos biomarcadores mejoran el diagnóstico de

EA en el mundo real (costo/accesibilidad/eficiencia), su uso para diagnóstico diferencial, y especificación de la presencia de degeneración neuronal cobra cada vez mayor aceptación (14). Pero, sobre todo, los biomarcadores posibilitan llegar muchos años antes en el proceso crono-neurobiológico de la EA, y esta es la esperanza concreta para los ensayos de drogas del grupo denominado "modificadoras de enfermedad", que puedan retrasarla al frenar o disminuir los procesos neuropatológicos subyacentes, intrínsecos de la EA (15, 16, 17).

Llamamos demencia *posible* a aquella presunción diagnóstica que carece de sustento clínico suficiente -por falta de información o no acceso al paciente- pero que nos induce a pensar en demencia y que nos obliga a descartarla, con un preciso diagnóstico diferencial.

Demencia *probable* es aquella que reúne criterios clínicos suficientes, juntamente con pruebas neuropsicológicas, de laboratorio y neuroimágenes, para tener un diagnóstico de demencia con alta certidumbre.

Y denominamos demencia *definitiva* a la que constatamos en la autopsia, con el estudio anatomo-patológico del cerebro.

Las características patológicas típicas de la EA son las placas neuríticas de depósito de beta amiloide, y los ovillos neurofibrilares de proteína *tau* hiperfosforilada agregada, que conducen a la neurodegeneración y atrofia cerebral. Actualmente, contamos con biomarcadores para diagnosticar este proceso patológico in vivo (18, 19). Estos biomarcadores son biotrazadores que se unen a las proteínas patógenas (amiloide/*tau*) líquido cefalorraquídeo, o en estudios estructurales/funcionales como la Resonancia Nuclear Magnética de cerebro, o el PET FDG que marca neurodegeneración. Gracias a esto, se pudo llegar a uno de los descubrimientos más trascendentes desde que se conoce la enfermedad: ahora sabemos que las alteraciones patológicas de las proteínas amiloide y *tau* ocurren al menos veinte años antes que los pacientes con EA presenten síntomas clínicos (20, 21). Esto significa que hoy podemos diagnosticar EA en estadios pre-demencia, los cuales incluyen (*Figura 1*) (22-25):

- Estadio preclínico asintomático de EA.
- El denominado Alzheimer prodrómico, que se refiere a los Deterioros cognitivos leves o MCI (*Mild Cognitive Impairment*) con biomarcadores positivos.

Estos estadios son parte de un continuum extendiéndose desde la fase preclínica hacia la prodrómica (deterioro cognitivo leve con biotrazadores de EA).

En la *Tabla 1* (26) podemos ver las diferencias desde el envejecimiento normal, los estadios pre-clínicos y luego la denominada EA en sus estadios iniciales, comparando nivel funcional, biomarcadores biológicos y cognición.

Hoy el diagnóstico temprano de demencia cobra una importancia superlativa, porque sabemos que los cambios neurobiológicos que provoca la enfermedad probablemente ya hayan comenzado hace años, pero también porque sabemos que teniendo intervención temprana sobre los denominados *factores de riesgo modificables*, podemos prevenir la consolidación de la enfermedad. Por

Figura 1. Los estadios pre-demencia en el continuum de la enfermedad de Alzheimer (EA).

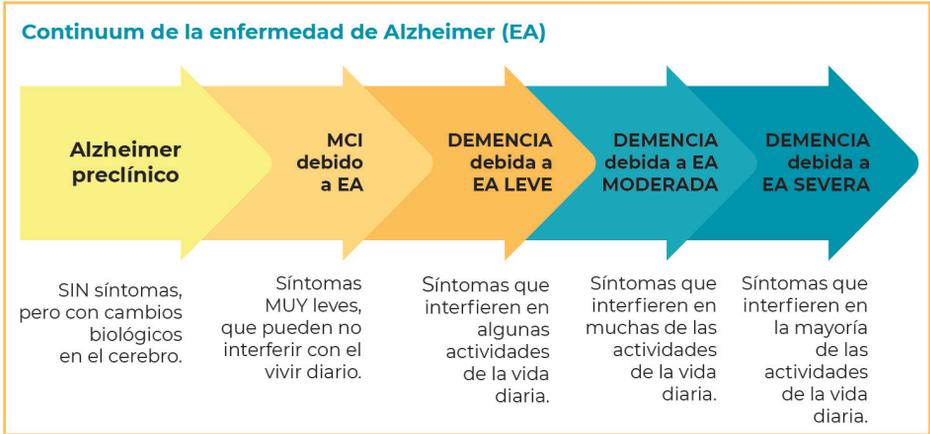


Tabla 1. Diferencias desde el envejecimiento normal, estadios pre-clínicos y EA (Cummings J, 2017, con permiso)

Característica (Biomarcadores)	Envejecimiento normal	EA en riesgo EA preclínica	EA prodrómica	Demencia EA
Cognición (ENPS)	Normal	Normal	Pérdida memoria episódica	Declinación en múltiples dominios
Nivel funcional	Normal	Normal	Normal	Deterioro
Amiloide en LCR	Normal	Disminuido	Disminuido	Disminuido
Tau y Ptau LCR	Normal	Normal/Aumentado	Aumentado	Aumentado
Imagen amiloide	Normal	Anormal	Anormal	Anormal
PET FDG	Normal	Normal	Anormal	Anormal
RNM	Normal	Normal	Atrofia	Atrofia

ENPS: Evaluación Neuropsicológica; LCR: Líquido céfalo raquídeo; Ptau: fosfoTau; PET FDG: Tomografía Emisión de Positrones con Fluoro Deoxi-Glucosa; RNM: Resonancia Nuclear Magnética.

último, la acción del nuevo grupo de drogas modificadoras de enfermedad parece tener eficacia solo en estadios tempranos de la misma. Si tenemos en cuenta que casi el 62% de los profesionales de salud de todo el mundo creen erróneamente que la demencia es una parte normal del envejecimiento, y el impacto sanitario y sobre la familia que tiene la enfermedad, la importancia de educar y difundir sobre la demencia, se vuelven una prioridad y necesidad mundial.

Prevenir la demencia se está tornando exitoso. En una enfermedad donde esto se desestimaba, hoy los estudios de intervención multimodal sobre estilos de vida saludables en grandes poblaciones, están demostrando lo contrario. Direccionar los factores de riesgo tempranamente en sujetos en estadios pre-demencia es hoy más importante que nunca. Actuando sobre doce factores de riesgo modificables, se puede prevenir o retrasar hasta el 40% de las demencias (27) (Figura 2). Varios estudios de intervención multidominio (como *World*

Wide FINGER, que se halla *ongoing* en Latinoamérica con un sólido esquema de acción) sobre los factores de riesgo modificables, han logrado prevenir el deterioro cognitivo demencia en más del 30% (28).

Un punto clave que el médico debe tener presente, es que a raíz de este descubrimiento, ahora es la persona la que se torna protagonista relevante para impedir o retrasar su deterioro cognitivo/demencia. Las Guías están poniendo el acento en los tratamientos del abuso de alcohol, en la cesación tabáquica, y en combatir estilos sedentarios muy establecidos. También sobre el control cardiovascular, sobre todo la hipertensión arterial y la diabetes (29). En la figura 2 se listan los 12 factores de riesgo modificables. El entusiasmo y convencimiento que tenga el médico al momento de comunicar, transmitir y *contagiar* al paciente sobre sus hábitos y estilos de vida saludable, son esenciales para logros sostenidos.

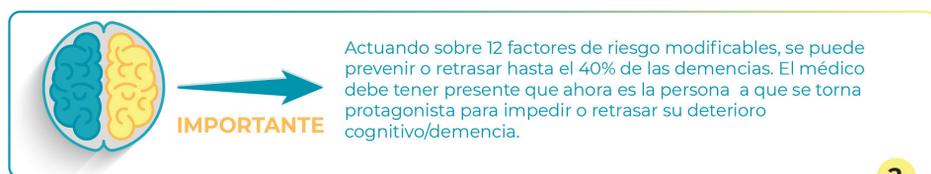


Figura 2. Factores de riesgo modificables para la prevención de la demencia (*The Lancet Commission, 2020*)

1. Bajo nivel educativo.
2. Prevención del traumatismo de cráneo.
3. Control de la hipertensión arterial.
4. Control de la diabetes.
5. Tabaquismo.
6. Exceso de alcohol diario.
7. Pérdida auditiva.
8. Polución ambiental.
9. Depresión.
10. Obesidad.
11. Sedentarismo.
12. Reducción de vida social integrada.

Conforme con la relevancia de la prevención y la importancia de llegar lo antes posible a reconocer el deterioro cognitivo más temprano, los cambios conductuales mínimos que estén alertando sobre una probable patología, o las sutiles diferencias con el nivel funcional previo de la persona, nos enfocaremos en la evaluación diagnóstica, también conocida como sistemática diagnóstica o “work up” diagnóstico.



IMPORTANTE

El entusiasmo y convencimiento que tenga el médico al momento de comunicar, transmitir y contagiar al paciente sobre sus hábitos y estilos de vida saludable, son esenciales para logros sostenidos.

3

Como los diagnósticos hoy son posibles en etapas muy tempranas, una nueva consideración en el tema diagnóstico es si la persona quiere conocer, es decir saber, sobre su propio estatus diagnóstico. En el año 2011, basados en una encuesta poblacional internacional realizada en cinco países (EE. UU., Francia, Alemania, Polonia y España), Russo, Bagnati, Allegri y colaboradores, aplicaron una versión adaptada y simplificada en nuestro país, con el fin de evaluar conocimiento público acerca de la EA y las percepciones de las personas comunes con respecto al valor de hacer un diagnóstico (30). En dicha muestra, más del 90% de los encuestados quiso conocer el diagnóstico, en el caso hipotético de conocer la enfermedad. En 2015, los mismos autores repitieron la encuesta en más de 500 personas (31), con la intención de conocer si hubo cambios en los parámetros descriptos: el 90% de los encuestados respondió que quería saber el diagnóstico y estaría dispuesto a hacerse estudios en caso de que estos lo determinen.

La *Alzheimer's Association* (32), una entidad líder en el mundo para la difusión, educación y protección de los derechos de los enfermos con EA y sus familias, ha descrito los beneficios que puede obtener una persona al ser informado adecuadamente de su diagnóstico:

- Sopesar la mejor información y los tratamientos existentes con su médico y demás especialistas.
- Decidir si quiere participar de ensayos clínicos con el nuevo grupo de drogas denominadas modificadoras de enfermedad.
- Tomar decisiones sobre su futuro mediano y su calidad de vida.
- Poder dar cuenta de su status y estado al grupo de pertenencia (compartirlo con su cónyuge, hijos, amigos).
- Adherir a estilos de vida saludables.



DIAGNÓSTICO DE LA EA

La primera recomendación en la evaluación diagnóstica es el posicionamiento clínico semiológico más deseable que descansa en las denominadas “5 miradas” de la evaluación neuropsiquiátrica (33): abordaje psicológico, examen psiquiátrico, examen neurológico, valoración cognitiva (“bedside”) y las intelecciones neuroanatómica y neuroquímica consecuentes (áreas de afectación probables y sistemas de neurotransmisión involucrados) (ver Figura 3).

Un algoritmo diagnóstico en un consultorio clínico general tiene:

- estados,
- procesos
- y tomas de decisiones (34, 35).

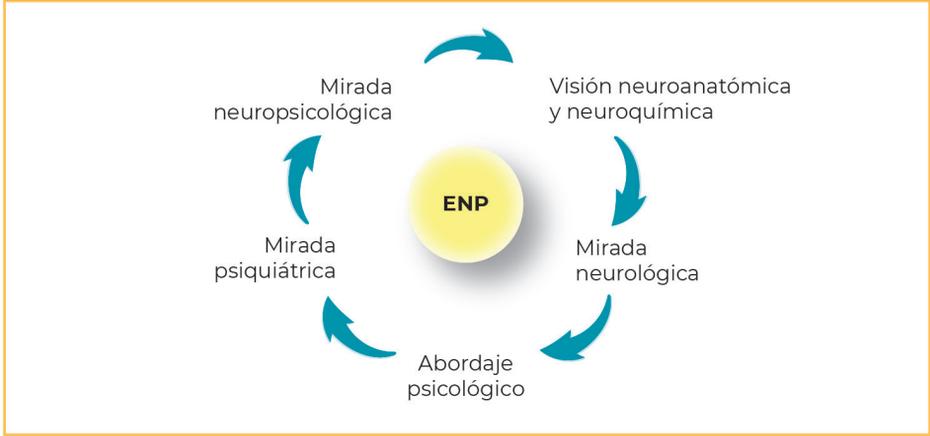
En la *primera etapa* (DETECCIÓN) frente a la consulta de un paciente que se queja de olvidos (estado), se debe realizar un proceso que incluye:

- Anamnesis (interrogatorio dirigido tanto al paciente como al familiar o cuidador confiable).
- Examen clínico-neurológico y evaluación neuropsiquiátrica completa (*las 5 miradas*).

A esta altura, con todo esto, se debe tomar la decisión de si se trata de un sujeto sin patología o con algún grado probable de deterioro cognitivo y/o conductual. Allí se debe evaluar si estos trastornos comprometen el nivel funcional (social, familiar o laboral del paciente), y con ello definir:

- a. un probable deterioro cognitivo, si el paciente tiene olvidos pero estos no afectan sus actividades, o
- b. una probable demencia, si hay una afectación funcional.

Figura 3. Las 5 miradas de la exploración diagnóstica neuropsiquiátrica de la EA



Bagnati P. 2013

Aunque la enfermedad de Alzheimer (EA) se considera generalmente un desorden cognitivo, casi todas las personas diagnosticadas con EA desarrollan **síntomas neuropsiquiátricos (SNP)** en algún momento durante su evolución (36, 37). El clínico debe tener en cuenta que un cambio en la personalidad de un paciente o la aparición de conductas disruptivas, pueden ser indicadores tempranos de un proceso demencial, aun cuando los cambios cognitivos sean mínimos. Estudios basados en la población muestran que la frecuencia de SNP es mucho mayor en las personas con EA y deterioro cognitivo leve (DCL) que en la población general.

En este contexto, la evaluación neuropsiquiátrica ha tomado creciente relevancia, ya que su aplicación sistemática nos puede permitir:

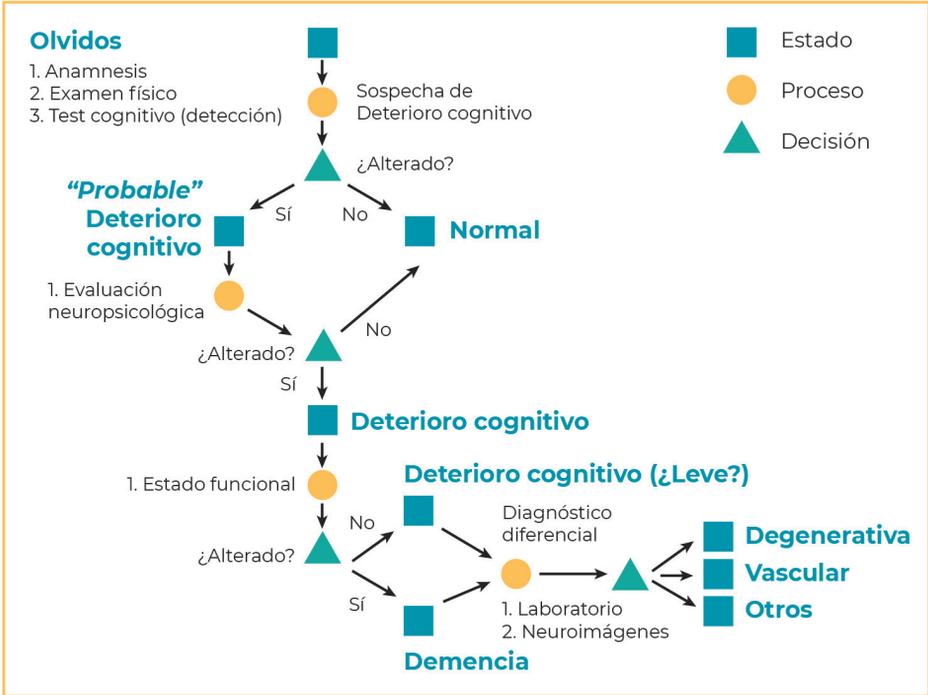
- a. diferenciar el deterioro cognitivo del envejecimiento normal;
- b. no dejar de lado la posibilidad de un *delirium* como causante de los síntomas cognitivos/conductuales;
- c. hacer un diagnóstico muy temprano de demencia; d) diferenciar la clase de demencia de acuerdo a su diferente signo/sintomatología y
- e. precisar los desórdenes conductuales y efectivizar estrategias terapéuticas más específicas (33).



IMPORTANTE

El clínico debe tener en cuenta que un cambio en la personalidad de un paciente o la aparición de conductas disruptivas pueden ser indicadores tempranos de un proceso demencial, aun cuando los cambios cognitivos sean mínimos.

Figura 4. Algoritmo diagnóstico de la demencia (Allegri R, 2016).



Allegri, R. F. (2016). *Enfermedad de Alzheimer*. Editorial Polemos.

La evaluación del estado mental incluye: la evaluación del nivel de conciencia, así como la presentación y aspecto del paciente, su actitud, conciencia de situación y enfermedad, afectividad, curso y contenido del pensamiento, atención, sistemas de memoria, funciones ejecutivas, lenguaje, habilidades perceptivas y visoespaciales (38). El clínico sopesará uno a uno los síntomas y signos de un paciente con sospecha de demencia, desde una visión integradora de las 5 miradas clínicas con un enfoque semiológico que contemple la tridimensionalidad: anterioridad, verticalidad y lateralidad (39).

Una entrevista clínica exhaustiva de pacientes con larvados o visibles SNP y trastornos cognitivos posibles, se centra en:

- La presentación de queja(s) por parte de la familia o a veces del mismo paciente.
- Tiempo de desarrollo de la enfermedad, proceso.
- Características individuales como género, antecedentes culturales y educativos.
- De suma relevancia: antecedentes familiares de la misma patología y rol de los factores genéticos (hoy sabemos de lo trascendente que es el antecedente familiar primario para sospechar demencia).
- Historia de lesiones cerebrales, trauma.
- Presencia de cualquier condición médica.
- Trastornos del sueño.

- Revisión de posibles tóxicos, incluyendo los medicamentos que está recibiendo el paciente.



Siempre preguntar por antecedentes familiares de deterioro cognitivo/demencia. Con insistencia y detalle.

IMPORTANTE

5

La importancia del Deterioro Cognitivo Leve (DCL) para la pesquisa diagnóstica temprana

El síndrome definido como **Deterioro Cognitivo Leve (DCL)**, conocido también como *Mild Cognitive Impairment* (MCI), puede representar un estadio intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia. No siempre es así, pero han pasado 25 años desde que Ronald Petersen lo describiera completamente (40), y sigue siendo un concepto clínico útil en la evaluación y pesquisa de una demencia temprana, radicando su importancia en que representa un factor de riesgo significativo para evolucionar a demencia.

Es una entidad clínica sindrómica heterogénea y no específica, en muchos casos puede ser la manifestación muy temprana de una EA, en otros la manifestación más temprana de otro tipo de demencia (*Lewy bodies*, Vascular, otras) (41). Las personas con DCL progresan a EA aproximadamente 15% (quince por ciento) por año. Pero también es importante saber que cerca de la mitad de las personas con DCL pueden permanecer estables por muchos años, o incluso recuperar la cognición normal.

Es una etapa temprana de pérdida de memoria u otra capacidad cognitiva (como el lenguaje o la habilidad visuoespacial) en personas que mantienen la capacidad para realizar de forma independiente la mayoría de las actividades de la vida diaria.

El deterioro cognitivo leve (DCL) provoca cambios cognitivos que son lo suficientemente serios como para que la propia persona afectada o familiares/amigos puedan notarlos, pero es posible que no afecten la capacidad del individuo para realizar las actividades diarias habituales, sosteniendo aún su nivel funcional. Aproximadamente del 12% al 18% de las personas de 60 años o más viven con DCL (42).

El DCL es un síndrome que genera un riesgo establecido para evolucionar a demencia por diferentes etiologías: quienes lo padecen evolucionan a demencia entre un 8 a un 15% por año. En relación a esto, es importante destacar que el concepto de DCL surgió principalmente debido a la necesidad de definir una entidad intermedia, de diagnóstico precoz, para poder realizar ensayos clínicos y, consecuentemente, arribar a la instauración de tratamientos en estadios más tempranos, antes de llegar tarde y que se presente un cuadro de demencia establecido.

Originalmente, los criterios de DCL fueron definidos por Ronald Petersen en base a la afectación exclusiva de la memoria episódica (*ver Cuadro A*) (40). En la actualidad se incluyen en sus criterios clínicos el compromiso de diferentes tipos de funciones cognitivas, que diferencian subtipos clínicos. EL DCL tiene diferentes subtipos clínicos y distintas etiologías, que es necesario poder reconocer para poder, así, arribar a un diagnóstico certero.

Cuadro A. Criterios clínicos diagnósticos de DCL (*Petersen R, 1997*)

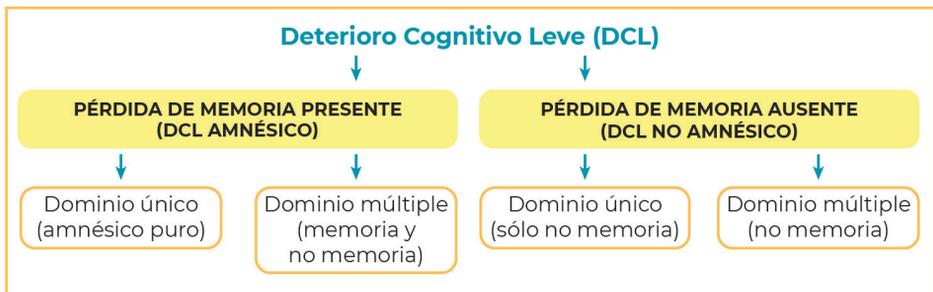
Deterioro Cognitivo Leve: criterios clínicos
Quejas cognitivas corroboradas por un informante confiable.
Trastornos cognitivos objetivos, evaluados mediante una evaluación neuropsicológica.
Función cognitiva general normal.
Actividades de la vida diaria no afectadas o muy levemente (conserva nivel funcional).
No cumple con criterios diagnósticos de demencia.

El DCL se clasifica en amnésico (predominio memoria) o no amnésico (predomina afectación de otros dominios cognitivos, como deterioro del lenguaje, habilidades visoespaciales o función ejecutiva) (*ver Cuadro B*) (43). Por ejemplo, una persona con DCL amnésico podría olvidar conversaciones o extraviar objetos, mientras que una persona con DCL no amnésico podría tener dificultades para mantener el hilo de pensamiento durante una conversación, orientarse en un lugar que alguna vez conoció, o terminar tareas cotidianas, como pagar cuentas (44).

El número de personas que viven con DCL aumenta con la edad: así a los 70 años 1 de cada 10 personas padece DCL, pero asombra mucho más que 1 de cada 4 personas de 80 a 84 años experimenta síntomas de DCL (el 25% de esa franja etaria) (*ver Cuadro C*) (45), siendo muy ilustrativo de la importancia actual de detectarlos.

Es clave que el clínico sepa y tenga en cuenta que el DCL puede ser causado por una variedad de factores, como los efectos secundarios de medicamentos, cuadros de ansiedad o patología del sueño; el DCL también puede desarrollarse como parte de trastornos neurológicos, sistémicos o psiquiátricos, así como de enfermedad cerebrovascular (ej., ACV, microangiopatía), o lesiones cerebrales traumáticas (45).

Cuadro B. Subtipos de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) (43)



Cuadro C. Prevalencia de DCL y edad (Petersen y col, 2018)

Prevalencia de DCL en adultos mayores	
AÑOS	PREVALENCIA
60-64	6.7%
65-69	8.4%
70-74	10.1%
75-79	14.8%
80-84	25.2%

Para diagnosticar DCL, se estará atento a los cambios mínimos, el nivel de la queja cognitiva y sus características:

- Será tranquilizador que la persona muestre una disociación entre su queja cognitiva y sus destrezas cognitivas eficientes durante la entrevista, un buen desempeño en los test de *screening* más sensibles para DCL (MOCA, clock test, T@M), y que sus familiares o amigos no estén preocupados por su rendimiento cognitivo.
- Por el contrario, será motivo de alerta si la persona durante la entrevista muestra fallas cognitivas mnésicas o de otro dominio que son congruentes con la queja del paciente, las pruebas de *screening* muestran algunos errores, y los familiares expresan más preocupación que el propio paciente.

Realizar la mejor revisión del historial médico del paciente y utilizar cuestionarios de *screening* (aquí en DCL preferimos MOCA que MMSE) (46), exámenes de laboratorio, exploración física, el examen de las 5 miradas que hemos referido más arriba, y neuroimagen, donde una resonancia magnética cerebral 3.0 tesla con protocolo cognitivo (escalas radiológicas de atrofia cortical temporal y parietal: MTA, Koedam, etc.) es lo que más información nos aportará para detectar esta entidad temprana.

Casi la mitad de las personas diagnosticadas con MCI no progresaron a demencia y eran cognitivamente normales cuando fueron evaluadas después de 2 años de su diagnóstico de DCL (47).

Los subtipos clínicos de DCL que han sido asociados más frecuentemente con el desarrollo de progresión a demencia por EA son el DCL de tipo amnésico único dominio (DCLau) y el DCL de tipo amnésico múltiples dominios (DCLam).

Si bien la sintomatología que define el cuadro de DCL es la que compromete el área cognitiva, en la clínica asistencial es muy frecuente observar que estos trastornos se asocian a alteraciones conductuales, como, por ejemplo, irritabilidad, ideas erróneas, depresión, apatía y ansiedad, por lo que resulta de gran relevancia recabar estos datos, teniendo presente que la depresión, en ocasiones, puede provocar un cuadro de DCL amnésico susceptible de ser revertido con un tratamiento psiquiátrico adecuado.



IMPORTANTE

Una de cada 10 personas mayores tendrá DCL a los 70 años, y 1 de cada 4 puede tenerlo a los 80 años. Sabemos que tener DCL puede incrementar en cerca de un 15% a progresión a demencia en 1 año.

6

Una vez que el paciente regrese a la consulta con los resultados de los estudios, se estará en condiciones de establecer y corroborar si el paciente tiene un cuadro de DCL, su subtipo clínico, y su posible etiología. En base a esto, se darán pautas de manejo y tratamiento que incluirán un correcto control de los factores de riesgo vascular, la realización de actividad física mental y social de manera regular, la eventual incorporación a programas de estimulación cognitiva (*ver cuadro D*) y la supervisión permanente en tareas de mayor complejidad, debiendo mencionarse que en la actualidad no existen fármacos aprobados para la sintomatología cognitiva del DCL.

Cuadro D. Factores de riesgo para DCL



DCL debido a la enfermedad de Alzheimer (EA) o Alzheimer prodrómico

Aunque los síntomas del deterioro cognitivo leve debido a EA no son diferentes de DCL sintromico, en el DCL debido a la EA subyace una causa específica: es causado por distintos cambios biológicos (*proteinopatía*) que conducen a la muerte neuronal y la pérdida de las sinapsis (neuropatología del Alzheimer: placa amiloidea y ovillos neurofibrilares) (48). Así, el denominado DCL debido a la EA es el precursor sintomático de la demencia de Alzheimer. Hoy, los médicos pueden usar biomarcadores para diagnosticar DCL debido a la EA. Las pruebas de biomarcadores miden los depósitos de beta-amiloide ($A\beta$), *tau* patológica y otras características de la neurodegeneración relacionada con la EA, detectables en imágenes cerebrales o medibles en líquido cefalorraquídeo

(LCR) (49). Desafortunadamente, no todos los médicos y pacientes tienen acceso a métodos de prueba de biomarcadores, y tampoco todos los pacientes son derivados para una evaluación más completa después de que se diagnostica DCL en función de los síntomas. Se están desarrollando nuevos análisis de sangre que brindan una detección simple, precisa y no invasiva de los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer, a veces incluso antes de que aparezcan los síntomas. Por ahora, estas pruebas de biomarcadores en sangre son solo para uso de investigación y no están disponibles en la práctica médica diaria, pero son prometedoras para identificar a los pacientes con riesgo de DCL debido a la EA en una etapa más temprana del proceso de la enfermedad (50). Debido a que el DCL se desarrolla años antes que la demencia y afecta potencialmente a personas menores de 65 años, es probable que haya millones de personas de cualquier edad, con DCL debido a la EA. Se espera que los biomarcadores en sangre faciliten la identificación de personas en esta etapa diagnóstica temprana, como parte de la práctica clínica habitual. Hasta entonces, se desconoce el número real de personas que viven con DCL debido a la EA.

Claves para el proceso diagnóstico: las banderas rojas

Banderas rojas son los signos o síntomas que en la evaluación nos inclinan a sospechar patología presente, y así estudiar pormenorizadamente al sujeto que está siendo evaluado (51). Las banderas rojas que son claves en el estudio de un paciente que consulta por olvidos son:

1. Olvidos patológicos u olvidos “malignos”: dificultad para recordar eventos recientes, se olvida la situación completa (“olvido del todo”), aparición de reiteraciones, no recuperable con claves (problema de almacenamiento). En estos casos el entorno está mucho más preocupado que el propio paciente.

2. Desorientación: la presencia de un episodio de desorientación tanto temporal como espacial, no es normal en ninguna edad de la vida, siempre constituye una alarma y debe ser tenido en cuenta. Este fenómeno no es patognomónico de la demencia, sino un llamado de atención de que algo sucede, y puede ser parte de un deterioro cognitivo, de un accidente cerebro vascular, de una epilepsia, un trastorno disociativo, o de una depresión, entre otras causas. Pero siempre debe preocupar y gatillar más herramientas de evaluación.

3. Cambios en la resolución de situaciones cotidianas: siempre se debe comparar al paciente con respecto a sí mismo y estar alerta a aquellas cosas que hacía y resolvía habitualmente, hasta que un día empieza a notar que tiene dificultades. Por ejemplo, si siempre manejó cuentas, bancos y cajeros automáticos y un día empieza a tener problemas con las tarjetas y/o cajeros, implica que algo está sucediendo. Si nunca manejó un cajero automático, que no lo pueda hacer en la tercera edad, no reviste significación. Por el contrario, si siempre hizo un tipo de comida y un día empieza con dificultades, se debe considerarlo. Todo cambio es un llamado de atención para estudiar al paciente que nos consulta.



IMPORTANTE

La presencia de un episodio de desorientación, tanto temporal como espacial, no es normal en ninguna edad de la vida y siempre debe ser una alarma y tenido en cuenta.

7

4. Conductas no habituales: los cambios de conducta en la tercera edad, así como la sintomatología psiquiátrica en sujetos sin antecedentes de enfermedades psiquiátricas, deben ponernos en alerta de estas patologías. La EA puede comenzar con una depresión, pueden ser concomitantes, o puede tener que diferenciarse de ella (*ver Cuadro 2*) (52), la demencia vascular con apatía (53) o ideaciones paranoides, la demencia frontotemporal con desinhibición y apatía, y la enfermedad por cuerpos de Lewy con alucinaciones visuales e ideaciones paranoides (síntomas psicóticos).

5. Queja de un familiar o del entorno: en la consulta clínica, cuando el paciente se queja de olvidos, puede o no estar teniendo un deterioro cognitivo. De hecho, quienes más se quejan no son quienes están más deteriorados, sino aquellos que tienen más rasgos ansiosos o depresivos. Sin embargo, si la queja viene del entorno familiar o el grupo de pertenencia, estamos obligados a estudiar al paciente. Para esto, no debemos subestimar al familiar ni adjudicarle cuestiones psicológicas.

6. Signos focales en el examen neurológico: llamamos signos focales neurológicos a la presencia en el examen físico de una hemiparesia, una hiperreflexia o un parkinsonismo, una fijeza en la mirada, una mano en garra, etc. Cualquiera de ellos en un examen son suficientes para estudiar al paciente.

Cuadro 2. Diagnóstico diferencial básico entre el DICI (Deterioro Cognitivo Inducido por la Depresión) y la DEMENCIA (*Bagnati, 2011*).

	DEMENCIA	DICI
Presentación	Suelen traerlo	Consulta espontánea frecuente
Comienzo	Vago	Días o semanas
Evolución	Lenta	Más rápida
Antecedentes de depresión	Variable	Positivo frecuente
Conciencia	Indiferente	Consciente, angustiado
Comportamiento	Apropiado para el grado de DC	Incongruente con el grado de DC
Deterioro cognitivo	Consistente, estable o empeorando	Fluctuante, inconsistente
Performance	Se puede esforzar, pero no se preocupa por sus fracasos funcionales	No se esfuerza, hipobúlico, puede tener distrés por sus fracasos en su funcionalidad
Respuesta a antidepresivos	Variable	Positiva o variable en DR

7. Alteraciones en un test cognitivo mínimo: en toda consulta general se realiza la exploración física general: también se debe hacer un test cognitivo mínimo como el *Mini Mental State Examination* (54) u otro equivalente. El MMSE tiene el defecto de no evaluar componentes cognitivos ejecutivos (fronto-subcorticales), por lo cual se sugiere complementar este con el Test del Reloj (55). Si en el MMSE se observan resultados fuera de lo esperable para la edad y escolaridad del paciente, se deben completar los estudios correspondientes. Estos test mínimos de detección habitualmente tienen alta sensibilidad y media o baja especificidad, esto significa que detectan todo, pero para hacer el diagnóstico no alcanzan, sino que se debe estudiar y separar los falsos positivos de los positivos reales. La gran ventaja es que son simples, rápidos y fáciles para un consultorio general. Para avanzar en el diagnóstico están las evaluaciones cognitivas completas, que ayudarán a certificar o descartar lo que aparecía en estos test cognitivos mínimos.

Cualquiera de estas banderas rojas que aparezcan en la consulta clínica obligan a seguir el algoritmo diagnóstico.



IMPORTANTE

Siempre debemos comparar el paciente con respecto a sí mismo y estar alerta a aquellas cosas que hacía y resolvía habitualmente, hasta que un día empiezan (o empieza) a notar que tiene dificultades.

8

Diagnóstico diferencial de las demencias

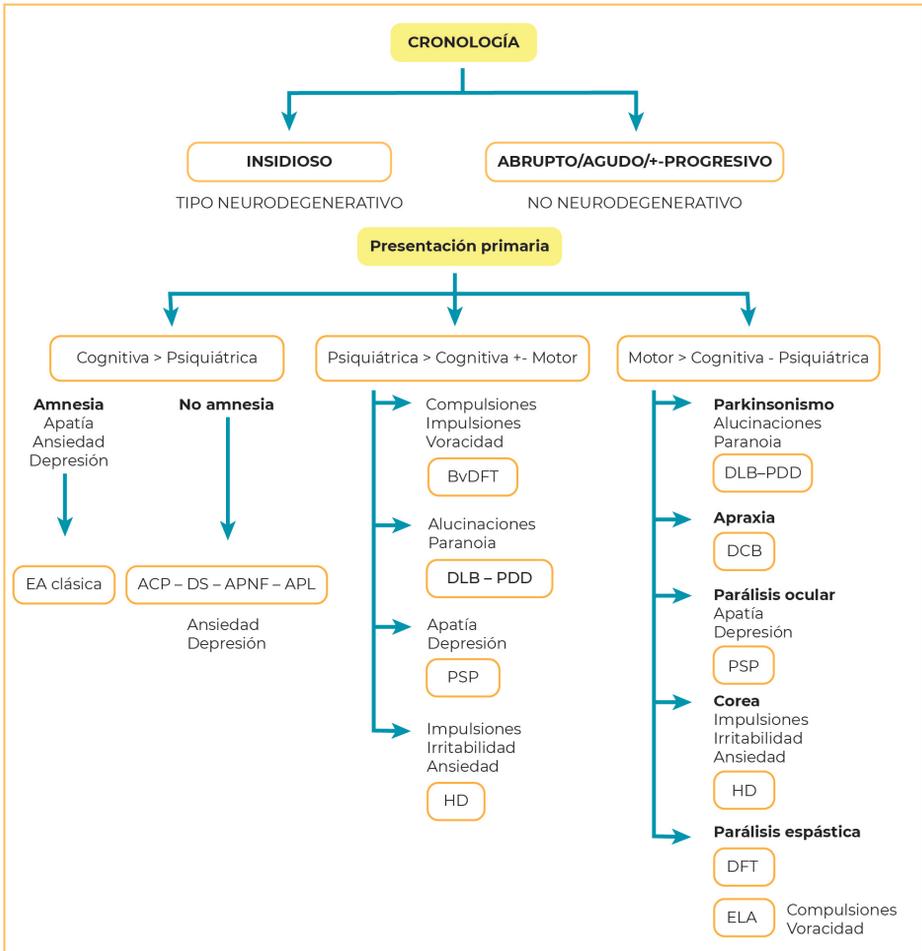
Otra consideración diagnóstica clave para el clínico, es la cronología de aparición de los síntomas. Todo proceso cognitivo/conductual de aparición brusca/aguda, alejará de pensar en un trastorno neurodegenerativo, y acercará más a la idea de estar en presencia de un delirium, una encefalitis, trastornos endocrinos o metabólicos, un trastorno cognitivo funcional u otro trastorno (*ver Cuadro 3*) (56).

El diagrama muestra cómo los grupos de síntomas (y los síndromes que representan) impulsan el diagnóstico diferencial de la demencia. Los síndromes cognitivos y motores definen vías y, cuando se complementan con estados psiquiátricos (texto en rojo), pueden definir diagnósticos específicos de demencia (como la variante conductual de la demencia frontotemporal [bvFTD], la demencia frontotemporal con esclerosis lateral amiotrófica [FTD-ALS] y la demencia con cuerpos de Lewy [DLB]) (56).

También en este cuadro se puede apreciar otra consideración semiológica muy útil para orientar al diagnóstico si al terminar la evaluación integral del paciente se considera:

- Si es un paciente con mayor riqueza de signo-sintomatología psiquiátrica que cognitiva o motora (ej., síntomas conductuales profusos en una DFT variante conductual).
- Si tiene más síntomas cognitivos que motores o psiquiátricos (ej., una EA clásica, tipo memoria).
- O, finalmente, si es mayor la signo-sintomatología motora, que la psiquiátrica o cognitiva (ej., una demencia de la enfermedad de Parkinson). En el Cuadro 4 se resume una sistemática de evaluación diagnóstica en demencia.

Cuadro 3. Algoritmo para la identificación de los tipos neurodegenerativos de demencia.



EA = enfermedad de Alzheimer; ECJ = enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; HD = enfermedad de Huntington; ACP= atrofia cortical posterior; PDD = demencia por enfermedad de Parkinson; APL = afasia logopéica progresiva; APNF = afasia progresiva no fluente; PSP = parálisis supranuclear progresiva; DS = demencia semántica. DCB = degeneración cortico basal.

Avances en los criterios diagnósticos

A partir de la década del '80 y gracias a los trabajos que permitieron comprender mejor los procesos biológicos subyacentes de las demencias, se describieron los primeros criterios para la EA del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) y la *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA), (57), como también para demencia vascular (NINDS AIREN).

Los criterios del NINCDS/ADRDA (1984) proponían el diagnóstico clínico en dos pasos: en primer lugar, el diagnóstico sindromático de demencia y en segundo el diagnóstico etiológico de EA "posible", "probable" o "definida". Esta última solo cuando se tenía confirmación neuropatológica.

A partir de la disponibilidad de los biomarcadores de EA en el año 2007, se reformularon los criterios de investigación. En el año 2011, el *National Institute on Aging* (NIA) y la *Alzheimer Association* (AA) publicaron los nuevos criterios diagnósticos para cada estadio de la enfermedad (demencia, deterioro cognitivo leve y pre sintomático). Mantuvieron las categorías de posible y probable, incorporando el criterio de con o sin evidencia fisiopatológica de EA (según los biomarcadores) (58).

En el año 2016, se describió una nueva clasificación más biológica según los biomarcadores A/T/N (A=amiloide, T=*tau*, N=neurodegeneración), independientemente del estadio clínico de la enfermedad. Esto cambió la conceptualización de las enfermedades neurodegenerativas en lo que hoy se llama proteinopatías (59, 60).

En los últimos años también se reformularon los criterios diagnósticos de demencia frontotemporal (61) y, en el año 2017, en Londres Ian Mc Keith presentó los nuevos criterios para demencia por cuerpos de Lewy (62).

Recientemente, se describieron los criterios diagnósticos para la variante frontal de la EA (63). La EA es una enfermedad heterogénea que puede manifestarse con presentaciones clínicas tanto amnésicas como no amnésicas.

Se han descrito varias variantes atípicas de la EA (es decir, sin predominio de la memoria), que incluyen atrofia cortical posterior (EA visual), afasia progresiva primaria variante logopéica (EA lenguaje), síndrome corticobasal por EA, y EA disejecutiva.

La variante conductual de la EA (bvEA) (EA conducta) representa otra variante rara de la EA que se caracteriza por déficits conductuales tempranos y predominantes, sumados a cambios de personalidad, causados por la patología de la EA. El síndrome clínico de bvEA se superpone sustancialmente con el de la variante conductual de la demencia frontotemporal (bvFTD), y, aproximadamente, el 10% al 40% de los casos de bvFTD diagnosticados clínicamente tienen biomarcadores de EA positivos y/o EA confirmados neuropatológicamente (64). Esto plantea un desafío diagnóstico más que interesante.

La mejor semiología clínica asociada a diferentes biomarcadores, son la clave.



IMPORTANTE

Todo proceso cognitivo/conductual de aparición brusca/aguda, nos alejará de pensar en un trastorno neurodegenerativo, y nos acercará más a la idea de estar en presencia de un delirium, encefalitis, trastornos endocrinos/metabólicos, un trastorno funcional u otro.

9

Cuadro 4. Resumen de sistemática de evaluación diagnóstica en demencia

Diagnóstico de demencia - *El diagnóstico de demencia debería hacerse con una EVALUACIÓN SISTEMÁTICA completa, la cual debe incluir:*

Historia de la propia persona.

Historia de familiar o cuidador conocido.

Evaluación del status mental y cognitivo con instrumentos validados.

Examen físico/neurológico.

Una revisión de toda la medicación.

Considerar otras causas, ej. delirium o depresión.

Laboratorio.

Neuroimagen.



ETAPA DIAGNÓSTICA

Luego de la *primera etapa* de DETECCIÓN (ver Figura 4), si alguna de las “banderas rojas” fueron positivas, se debe pasar a la *segunda etapa diagnóstica*. Para esta última, se solicitan los exámenes complementarios, con el propósito de arribar al diagnóstico etiológico más probable. Los componentes de esa segunda etapa diagnóstica son la evaluación cognitiva completa, el mejor laboratorio y las neuroimágenes, estáticas y funcionales.

1. LA EVALUACIÓN COGNITIVA es PRIORIDAD en el examen de un síndrome demencial, sin por ello reemplazar ni ser reemplazada por estudios con neuroimágenes, neurofisiológicos o de laboratorio. Distintas baterías de pruebas, validadas nacional e internacionalmente, permiten confirmar la sospecha de si el paciente puede tener demencia, el tipo y el estadio evolutivo de la misma. Las pruebas más sensibles para el diagnóstico diferencial de las demencias son las que evalúan el aprendizaje de una lista de palabras, el recuerdo y reconocimiento verbal y visual, la asociación de palabras, la fluidez verbal semántica y fonológica, la atención, la orientación, las praxias y el lenguaje. Las aplicaciones de la evaluación cognitiva o neuropsicológica en las demencias son la detección precoz, el diagnóstico diferencial, la valoración de la severidad (estadificación) y la progresión.

2. Los exámenes de LABORATORIO son de importancia crucial para el diagnóstico etiológico de una demencia. A los pacientes se les debe realizar una rutina de sangre completa que incluya hemograma, eritrosedimentación, urea, glucemia, ionograma, hepatograma, estudio tiroideo (TSH, T3, T4), dosaje de vitamina B12 y de ácido fólico, VDRL y serología para sífilis y para VIH. Estos estudios ayudan a identificar la presencia de enfermedades sistémicas o metabólicas que pueden ser causa de demencia (1 a 2% de los casos).

3. Las NEUROIMAGENES. Tradicionalmente, el rol de las neuroimágenes estructurales en la demencia fue excluir las causas que puedan ser reversibles, como tumores cerebrales, hidrocefalia y hematoma subdural. La Tomografía Computarizada de Cerebro (TAC) es uno de los elementos principales en el diagnóstico de las demencias. En la actualidad, no es admisible que a estos pacientes no se les realice este estudio, independientemente de su edad. La Resonancia Magnética (RMN), también es una herramienta muy valiosa en la evaluación de un paciente con probable demencia. Diversos estudios evidenciaron que la atrofia temporal medial y la atrofia hipocámpica son marcadores sensibles para la EA, y la RMN discrimina mejor que la TAC las lesiones vasculares; afortunadamente, su uso está cada vez más disponible en la práctica clínica del médico general (*ver Figura 5*) (65). Otro uso de la RMN, que es de creciente utilidad, es para la detección y seguimiento de las imágenes relacionadas a los efectos provocados por las terapias antiamiloides (ARIA), y su curso bajo tratamiento con corticoides (*ver Figura 6*) (66).

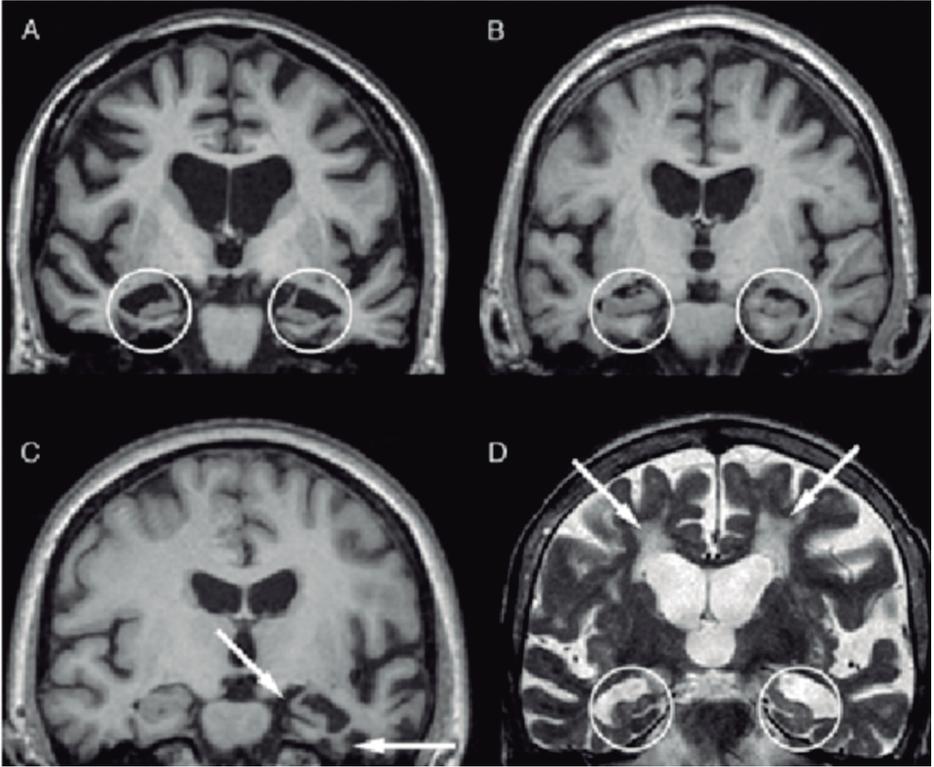
Hasta hace algunos años, el diagnóstico definitivo de EA, de enfermedad por cuerpos de Lewy o de demencia frontotemporal era solo por medio de la anatomía patológica. En clínica, solo se podían diagnosticar formas probables o posibles. En los últimos años, van apareciendo los biomarcadores de estas enfermedades. A modo de ejemplo, existen los biomarcadores de EA, los cuales pueden ser divididos en biomarcadores de depósito amiloideo, de neurodegeneración y de degeneración neurofibrilar. Los primeros incluyen la reducción de AB42 en Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y la marcación con el complejo PiB en la Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Los marcadores de neurodegeneración son la volumetría hipocámpica, el aumento de proteína *tau* en LCR y la reducción metabólica de la glucosa en región temporoparietal en el PET, y los marcadores de degeneración neurofibrilar son la *tau* fosforilada en LCR y la marcación de *tau* por PET. En el caso de la enfermedad por cuerpos de Lewy, se puede marcar con fluorodopa en PET cerebral. Es decir, estamos en presencia, por medio de la alta tecnología, de una profundización diagnóstica etiológica in vivo inédita y creciente, que agrupa el capítulo de las enfermedades neurodegenerativas en diferentes *proteinopatías*.

En este camino de evaluación diagnóstica, queda progresar sobre los DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES etiológicos de los deterioros cognitivo conductuales con impacto funcional que hemos diagnosticado como síndromes demenciales.

Hay que precisar:

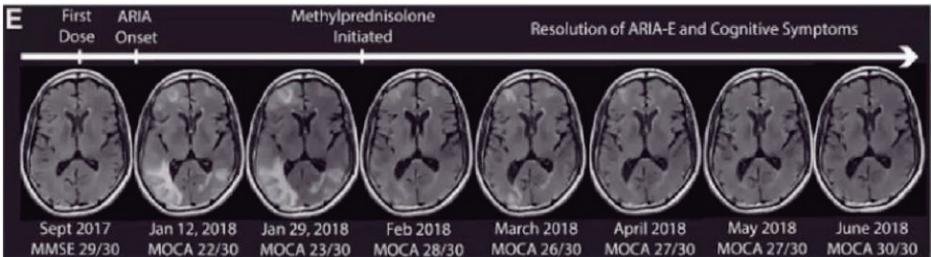
- cuál es el motivo de consulta más frecuente,
- cuáles son los signos y síntomas cognitivos /conductuales (clave),
- cuáles son los signos motores. Los resultados del examen físico neurológico,
- cuál es el perfil de la evaluación cognitiva y
- los resultados de las neuroimágenes y del laboratorio.

Figura 5. Utilidad de la RNM cerebral para detección de demencias.



En estas imágenes se puede apreciar (arriba) en cortes coronales una atrofia hipocámpal severa de un paciente con EA (izquierda), mientras que la de la derecha pertenece a un paciente con demencia de cuerpos de Lewy, con relativa preservación de hipocámpos. Abajo se puede ver una asimetría gruesa medial temporal izquierda de un paciente con DLFT variante demencia semántica. A la derecha un paciente con atrofia hipocámpal bilateral y daño vascular (señalado por las flechas), con diagnóstico de demencia mixta.

Figura 6. Resonancias de seguimiento en un caso de ARIA por un anticuerpo anti-amiloide.



Aquí se puede observar la progresiva remisión y completa resolución después de 6 meses, de un caso de ARIA severo, tratado con pulsos de metilprednisolona.

Tanto el laboratorio como las neuroimágenes sirven, por un lado, para descartar causas secundarias de demencias como el hipotiroidismo, las hipovitaminosis, la sífilis, el VIH, los hematomas subdurales etc. Siempre diferenciar con el DELIRIUM (*ver Cuadro 5*) (67). Luego, quedan las demencias degenerativas y las vasculares, las demencias mixtas, y las menos frecuentes.

Cuadro 5. Diferencias básicas entre delirium y demencia (67)

Característica	Delirium	Demencia
Inicio	Agudo o subagudo	Insidioso
Curso	Fluctuante	Persistente
Duración	Limitado	Crónico
Atención	Alterada	Intacta hasta estados avanzados
Lenguaje	Incoherente	Más coherente hasta estados avanzados
Habla	Disartria (arrastra palabras)	Disartria poco común
Alucinaciones visuales	Común	Raro
Tremor	Común	Raro
Mioclónías	Común	Solo en algunos tipos
Electroencefalograma	Anormalidades prominentes	Cambios leves

1. En la *EA clásica*, el motivo de consulta habitual son los olvidos patológicos. Cuando se interroga sobre los síntomas cognitivos hay, además, anomias y desorientación, pudiendo llegar (tarde) al clásico síndrome afaso-apraxo-agnósico, típico de demencia cortical. Los síntomas conductuales al inicio o están ausentes, o puede haber ya el componente de apatía, luego muy frecuente, o depresión. Los síntomas conductuales productivos aparecen en los estadios intermedios de la enfermedad (agitación, psicosis, síndromas de identificación alterada, etc.), pero también pueden ser el debut. El examen neurológico de inicio, habitualmente es normal. La evaluación cognitiva muestra un deterioro cognitivo con un perfil cortical posterior (fallas en pruebas de memoria, en denominación, en visuconstrucción, etc.). La RNM de encéfalo muestra una atrofia generalizada o a predominio posterior y en los cortes coronales puede observarse la atrofia incipiente de ambos hipocampos.

2. En la *demencia frontotemporal*, el motivo de consulta habitual son los cambios de conducta, donde sobre todo hay desinhibición y apatía. No hay síntomas cognitivos como olvidos; y si los hay, no son prominentes. Los síntomas conductuales al inicio son la desinhibición y la apatía, que van progresando con la enfermedad acompañados de alteraciones de la cognición social, falta de tacto, procacidad, rigidez de pensamiento, cambios en hábitos alimentarios, compulsiones y perseveraciones. El examen neurológico es normal y puede a lo largo de la evolución (tardíamente) agregarse un parkinsonismo. La evaluación cognitiva muestra un deterioro cognitivo con un perfil disejecutivo (perseveraciones, etc.). La RNM de encéfalo muestra una atrofia frontotemporal (*ver Cuadro 6*) (61).

multi-infarto, la evolución es en escalera. Puede haber postura flexora, hipofonía, labilidad emocional frecuente, incontinencia urinaria, irritabilidad, rigidez de carácter, disminución de la velocidad de procesamiento de la información (71, 72). La RNM de encéfalo muestra múltiples lesiones vasculares.

Los tres pilares fundamentales de la demencia son los trastornos cognitivos, las alteraciones conductuales y el impacto funcional. La aproximación semiológica integral requiere idealmente de las cinco miradas de la clínica neuropsiquiátrica, el concepto de llegar antes y la incorporación de la prevención. El médico debe educar al paciente como protagonista de su cuidado cerebral. Ya no se puede pensar solamente en la demencia avanzada, se debe conocer y diagnosticar en el estadio de deterioro cognitivo leve y actuar cuanto antes. Es una patología de muy alta prevalencia, por lo cual la detección debe ser realizada en la asistencia primaria. Para ello, hay que dar las herramientas para que el médico general piense en ella, sepa que existe, cómo estudiarla, cuándo hay que derivarla al especialista y cómo tratarla. Las banderas rojas principales son los olvidos patológicos, la desorientación y los cambios conductuales inhabituales para esa persona. Los estudios básicos son el laboratorio, la evaluación cognitiva y las neuroimágenes.

Se debe pasar del concepto erróneo de que la demencia es una enfermedad, al criterio de que es un síndrome y debemos no solo diagnosticar el mismo, sino también buscar las etiologías (*ver Cuadro 8*). Todas las demencias son tratables y algunas de ellas son curables (demencias reversibles), lo cual obliga a una alerta mayor. Mantener en el tiempo el mejor nivel funcional posible en el paciente, con una conducta mayormente estable, será el mayor éxito terapéutico en esta enfermedad.

Cuadro 8. Diagnóstico diferencial de las principales demencias

	Demencia tipo Alzheimer	Demencia frontotemporal	Afasia progresiva primaria	Demencia por cuerpos de Lewy	Demencia vascular
Motivo de consulta	Olvidos	Desinhibición	Anomia	Olvidos Parkinsonismo	Olvidos
Síntomas cognitivos	Olvidos Desorientación		Anomia	Olvidos Fluctuación	Olvidos
Síntomas conductuales		Apatía Desinhibición	No	Alucinaciones	Ideaciones paranoides
Examen neurológico	Normal	Normal	Normal	Parkinsonismo Caidas frecuentes	Piramidal o extrapiramidal
Evaluación cognitiva	Perfil cortical posterior	Síndrome disejecutivo	Síndrome afásico	Perfil parieto occipital	Síndrome disejecutivo
RNM encéfalo	Atrofia parieto-temporal bilateral	Atrofia frontotemporal bilateral	Atrofia frontotemporal izquierda	Atrofia parieto-occipital bilateral	Lesiones vasculares



IMPORTANTE

Las banderas rojas principales son los olvidos patológicos, la desorientación y los cambios conductuales inhabituales para esa persona.

10



TERAPÉUTICA

En el capítulo anterior se ha remarcado la importancia del diagnóstico muy precoz y también la posibilidad de prevenir la demencia, actuando sobre factores de riesgo modificables. Cuando se habla hoy del tratamiento de las demencias, se debe saber que las estrategias terapéuticas actuales se encuadran desde ese lugar: llegar antes, actuar sobre los factores de riesgo, tratar los síntomas cognitivos y conductuales, e intentar mantener el nivel funcional del paciente cada año, lo mejor que se pueda. Para todo ello, el tratamiento integral del paciente con demencia debe contemplar:

- tratamiento farmacológico
- tratamiento no farmacológico.

1. Terapéutica farmacológica

Se ha resaltado que el avance en el conocimiento de la EA y en la búsqueda de tratamientos que modifiquen la enfermedad, ha sido inédito y más que relevante en los últimos diez años.

La aprobación del anticuerpo aducanumab, primer droga modificadora de enfermedad, si bien ha sido controversial, marcó un antes y un después en la historia terapéutica de la enfermedad de Alzheimer. En junio del año 2021, la agencia reguladora estadounidense FDA (*Food & Drug Administration*) aprobó el que se considera el primer medicamento potencialmente modificador de la enfermedad de Alzheimer.

Con la autorización de comercialización de aducanumab la FDA adoptó una de las decisiones más controvertidas de su historia. El procedimiento de autorización acelerada permitió aprobar el fármaco basándose en su efecto en la

reducción del beta amiloide cerebral (73), no por su efecto sobre el deterioro cognitivo, una causalidad que no se considera firmemente establecida (74). Aducanumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige a la proteína beta amiloide (A β), clave en la biología de la enfermedad de Alzheimer. El patrocinador desarrolló dos estudios de fase III: denominados EMERGE y ENGAGE. Un análisis final concluyó que el tratamiento no era beneficioso y se terminaron los ensayos. Con la acumulación de datos cegados adicionales, el análisis de resultados del objetivo primario, a través del *Clinical Dementia Rating Sum of Boxes* (CDR-sb), mostró que uno de los ensayos (EMERGE) cumplió con su resultado primario y el otro (ENGAGE) no.



IMPORANTE

Llegar antes, actuar sobre los factores de riesgo, tratar los síntomas cognitivos y conductuales, e intentar mantener el nivel funcional del paciente cada año, lo mejor que se pueda.

11

El CDR-sb es una medida compuesta con componentes cognitivos y funcionales que incluyen actividades en el hogar, resolución de problemas y compromiso con la comunidad (75). En EMERGE, el tratamiento con aducanumab dio como resultado una disminución significativa del 22% en la disminución de la CDR-sb (76). En ambos ensayos, los participantes que recibieron las dosis más altas de aducanumab mostraron niveles similares de ralentización en la CDR-sb (30% en EMERGE, 27% en ENGAGE).

En EMERGE, todas las medidas secundarias (MMSE, ADCS ADL y otras) mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el fármaco y el placebo. La escala ADCS-ADL mostró una ralentización sólida del 40% del deterioro funcional en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo de placebo (76). El Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) mostró una reducción de más del 80% de los síntomas en el grupo de dosis alta de EMERGE (77). También hubo una reducción del 84% en la angustia del cuidador. Las placas de amiloide medidas por Tomografía por Emisión de Positrones (PET) se redujeron notablemente con aducanumab en ambos ensayos. La *tau* fosforilada (*p-tau*) en líquido cefalorraquídeo (LCR) y los ovillos neurofibrilares temporales mediales medidos por PET *tau* en un pequeño subconjunto de pacientes se redujeron. La *tau* fosforilada está estrechamente relacionada con el deterioro cognitivo (78). Correlaciones estadísticamente significativas estuvieron presentes entre la reducción de A β y la reducción de A β y los cambios de *p-tau* en LCR (E).

Al lado de todo esto, aducanumab y otros anticuerpos monoclonales se asocian con anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide (ARIA) que se piensa que representan un derrame a través de la barrera hematoencefálica (ARIA-E) o hemorragias (ARIA-H), asociadas con el compromiso de la barrera

hematoencefálica. ARIA-E ocurrió en el 34% y el 35,5% de los que recibieron dosis altas de aducanumab en EMERGE y ENGAGE respectivamente. Es importante resaltar que la mayoría de los eventos de ARIA (cerca del 80%) no presentan síntomas. Cuando se presentan síntomas, incluyen cefalea, mareos, alteraciones visuales y náuseas, por cuanto parece ser que ARIA podría ser un efecto secundario manejable del tratamiento con este tipo de anticuerpos. Un comité asesor de la FDA votó para recomendar que la agencia no apruebe aducanumab basándose en un solo estudio positivo (79). El alto costo que demanda al paciente por año (alrededor de los U\$S 50.000) de una droga de por sí controversial, redujo su presencia: el Medicare de los EE. UU. no incluyó aducanumab en el sistema de cobertura de salud, lo que se cree puede ser el un fuerte golpe para la caída definitiva del primer fármaco aprobado para el tratamiento de la EA de esta nueva clase de drogas. La decisión niega efectivamente la cobertura de Medicare de medicamentos aprobados por la FDA para la EA, a menos que la persona esté inscrita en un ensayo clínico aprobado. Esta decisión obviamente restringe la cantidad de personas que podrían beneficiarse de los tratamientos en la actualidad y, como resultado, restringe la cobertura de toda una clase de posibles tratamientos futuros diseñados para ayudar a quienes enfrentan la enfermedad de Alzheimer. Esto tiene tal importancia, que propulsó que en diciembre de 2022 la Asociación de Alzheimer haya presentado una solicitud formal solicitando a CMS (*Centers for Medicare & Medicaid Services*) que brinde una cobertura completa y sin restricciones para los tratamientos de EA aprobados por la FDA. La Asociación solicita a los CMS que eliminen los requisitos de que los beneficiarios de Medicare deben estar inscritos en un ensayo clínico para ser elegibles para estos tratamientos aprobados por la FDA. El argumento es histórico con respecto a lo que el flagelo de la EA representa y las drogas por venir: *“Medicare siempre ha cubierto los tratamientos aprobados por la FDA para quienes viven con otras afecciones como cáncer, enfermedades cardíacas y VIH/SIDA. Que los CMS traten a las personas con la enfermedad de Alzheimer de manera diferente a las que tienen otras enfermedades no tiene precedentes y es inaceptable. La enfermedad de Alzheimer es una crisis nacional. Con este enfoque, solo unos pocos privilegiados con acceso a ensayos clínicos tienen acceso al tratamiento, una medida que exacerba y crea más inequidades en salud entre aquellos que ya se ven afectados de manera desproporcionada por esta enfermedad mortal”* (80).

Las terapias modificadoras de la enfermedad están mostrando cambiar la trayectoria de progresión de la enfermedad; se prevé que los beneficios observados en los ensayos aumenten con el tratamiento a largo plazo. Esto se sostiene en base a los siguientes argumentos:

- los ensayos clínicos prometedores recientes que involucran específicamente anticuerpos monoclonales anti-A β , incluidos lecanemab (81), y donanemab (82);

- los aprendizajes que se han producido con respecto a la dosis (las dosis de anticuerpos monoclonales se han cuadruplicado con creces con respecto a las utilizadas en ensayos anteriores), que sean dirigidos a tipos específicos de A β , la combinación con agentes anti-*tau*, entre otros;
- el tratar a los pacientes en etapas más tempranas de la enfermedad (83). Las poblaciones de estudio se han desplazado hacia una intervención más temprana antes de la neurodegeneración progresiva irreversible.

Donanemab es un anticuerpo en investigación que se dirige a una forma modificada de placa beta amiloide llamada N3pG. El ensayo positivo de fase 2 de donanemab recientemente informado, que vincula la reducción del amiloide cerebral con el beneficio cognitivo/funcional (82), proporciona un apoyo particular específico al avance de este grupo de fármacos. Un ensayo actual demostró que el aclaramiento de amiloide cerebral se logró en el 37,9% de los participantes tratados con donanemab en comparación con el 1,6% de los pacientes tratados con aducanumab a los seis meses de tratamiento (84).

Donanemab redujo los niveles de placa de amiloide cerebral frente al valor inicial en un 65,2% en comparación con el 17,0% para aducanumab a los seis meses. El patrocinador ha anunciado que donanemab cumplió con todos los criterios de valoración primarios y secundarios para el análisis de resultados primarios a los seis meses en el estudio de fase 3 el donanemab redujo los niveles de placa de amiloide cerebral frente al valor inicial en un 65,2% en comparación con el 17,0% para aducanumab a los seis meses. El patrocinador ha anunciado que donanemab cumplió con todos los criterios de valoración primarios y secundarios para el análisis de resultados primarios a los seis meses en el estudio de fase 3 TRAILBLAZER-ALZ 4, en pacientes con EA sintomática temprana tratados con terapias dirigidas a amiloide.

En un resultado exploratorio, el tratamiento con donanemab, pero no con aducanumab, redujo significativamente la P-*tau*217 plasmática a los seis meses en comparación con el valor inicial. ARIA fue el evento adverso emergente del tratamiento más común en ambos grupos. En el grupo de aducanumab, la incidencia de ARIA total fue del 26,1%, con un 4,3% sintomático. En el grupo de donanemab, la incidencia de ARIA total fue del 25,4%, con un 2,8% sintomático. Para ambos tratamientos, todos los casos sintomáticos estaban relacionados con ARIA-E. Un observable de consideración, es que la mayor eliminación de amiloide por donanemab en comparación con aducanumab a los seis meses, no se asoció con una mayor tasa de ARIA (84).

En noviembre de 2022, se publicaron los resultados del muy esperado estudio CLARITY AD de lecanemab, un anticuerpo dirigido a oligómeros A β más grandes, o protofibrillas. En el ensayo, 1795 personas con deterioro cognitivo leve o enfermedad de Alzheimer temprana, con amiloide en PET cerebral o en pruebas de LCR, fueron asignadas aleatoriamente para recibir 10 mg de lecanemab mediante infusión intravenosa cada 2 semanas, o un placebo. Después

de 18 meses de tratamiento, lecanemab redujo el deterioro cognitivo, según lo medido por Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB), que cuantifica la gravedad de los síntomas en una variedad de dominios cognitivos y funcionales, en un 27% en comparación con el placebo, una cifra absoluta. Se cumplieron todos los criterios de valoración secundarios clave. La incidencia de anomalías en la imagen relacionadas con el amiloide (ARIA), un evento adverso asociado con los anticuerpos anti-A β y que se manifiesta como edema o microhemorragias, ocurrió en el 21% de los pacientes (85).

Se inicia una nueva esperanza, que es que los fármacos que le sucedan a aducanumab, sea cual fuere su mecanismo de acción, logren ser más seguros y mejor tolerados, de mayor eficacia, y más accesibles a las economías de las diferentes naciones.

Por otro lado, es cierto que, en la historia del tratamiento de la EA, la tacrinatuvofallas y su hepatotoxicidad la dejó fuera de la farmacopea para la enfermedad, pero fue un gran avance que demostró modesta eficacia en la EA y pronto fue seguido por agentes mejorados y ahora ampliamente utilizados (86).

Todos estos fármacos están siendo utilizados en personas con EA en etapas tempranas (MCI debido a EA, presintomáticos, alzheimer leve), por lo cual lo común es que estén sin anosognosia (es decir, conscientes de su estado) y con capacidad judicial suficiente para tomar decisiones sobre su propia salud. Congruente con esto, debemos brindar a las personas con EA, que enfrentan una enfermedad progresiva e incurable, la opción de tomar decisiones, informadas sobre su salud y sus vidas con respecto a los fármacos de esta nueva generación, con el perfil de riesgo-carga/beneficio, ya sea para recibirlos participando en una investigación, o fuera de ella.

Sin embargo, por ahora la EA aún no tiene cura y, en la práctica, los clínicos continúan usando los únicos fármacos aprobados por la FDA para su tratamiento: el grupo de los denominados *anticolinesterásicos*, que se utilizan desde 1997 a la fecha para el tratamiento de los síntomas cognitivos/conductuales, y para mejorar el nivel funcional de los pacientes (N). Los mismos son: donepecilo, rivastigmina y galantamina, y para las etapas moderada y severa, el agente glutamatérgico memantina, todos aprobados por la *Food & Drug Administration* (FDA, EE. UU.) (O, P, Q) (ver Cuadro 9).

Cuadro 9. Tratamientos sintomáticos aprobados por la FDA

Donepecilo (AChEI)

Galantamina (AChEI)

Rivastigmina (AChEI)

Memantina (receptor antagonista NMDA)

Donepecilo + combinación de memantina (aprobada en EE.UU.)



IMPORTANTE

Debemos brindar a las personas con EA la opción de tomar decisiones, informadas sobre su salud y sus vidas con respecto a los fármacos de esta nueva generación, con el perfil de riesgo-carga/beneficio, en un protocolo o fuera de él.

12

Es de buena práctica recordar principios básicos para el uso de estos fármacos sintomáticos denominados *antidemenciales* (87):

- Hacer el diagnóstico preciso del síndrome demencial, y es muy recomendable especificando de qué tipo de demencia se trata (ej. si es una demencia de la enfermedad de Parkinson, nos inclinaremos por la rivastigmina).
- Caracterizar la severidad de la demencia (estadio leve, moderada o severa).
- No crear falsas expectativas. Informar al paciente y al cuidador de las expectativas razonables del tratamiento (mejorías sintomáticas modestas), y los efectos adversos posibles.
- Optimizar la dosis.
- Monitorear la aparición de efectos adversos.
- Disminuir la dosis si surgen efectos adversos (sin caer por debajo del rango terapéutico).
- Monitorear eficacia (cognición, conducta y nivel funcional).
- Simplicidad posológica: forma farmacéutica (comprimidos o parches) según la preferencia del paciente y su cuidador.
- Cambiar de un inhibidor de la acetilcolinesterasa a otro, si se presenta intolerancia o falta de respuesta con el tratamiento instituido.
- Monitorear la *compliance*.
- Considerar iniciar memantine cuando progresa.

A. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (anticolinesterásicos)

A continuación, se describirán los fármacos utilizados hoy en el tratamiento de las demencias, denominados *inhibidores de la acetilcolinesterasa (anticolinesterásicos)*, que, de hecho, son los que más se emplean para combatir los síntomas de la enfermedad en la actualidad. El mecanismo básico de acción de este grupo de fármacos es inhibir a la enzima que naturalmente degrada a la acetilcolina en el cerebro, aumentando la disponibilidad de este importante neurotransmisor. Estos fármacos no tienen el efecto de modificar la enfermedad, son sintomáticos, pero producen mejoría en las denominadas “áreas clave” de la demencia: cognición, conducta y nivel funcional del paciente, con el consecuente alivio para el cuidador (*ver Cuadro 10*).

Cuadro 10. Áreas “clave” de la demencia donde actúan los anticolinesterásicos.

Conducta	Cognición	Nivel funcional	Alivio del cuidador
----------	-----------	-----------------	---------------------

Los efectos adversos observados con las drogas anticolinesterásicas son: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida del apetito, pérdida de peso, insomnio, síncope y bradicardia. Se recomienda precaución cuando se utilicen en pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular o bloqueo auriculoventricular).

Se recomienda monitorizar la función cardíaca antes y durante la titulación.

Debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con úlceras gástrica o duodenal activas o en pacientes predispuestos a estas enfermedades.

Los fármacos inhibidores de la colinesterasa deben ser prescritos con precaución a pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Como sucede con otros colinomiméticos, pueden exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Los criterios de discontinuación del tratamiento con estos fármacos son:

- La presencia de efectos adversos que no se corrigen con reducción de dosis con actividad terapéutica.
- La pérdida de eficacia.

Ambos criterios permiten optar por el cambio por otra droga anticolinesterásica y comprobar la eficacia y la tolerabilidad con esta nueva droga (evidencia clase II).

Cualquiera de las tres drogas puede utilizarse para el tratamiento de la EA en etapa leve a moderada. La selección de la misma depende de la comodidad de la posología y de la menor frecuencia e intensidad de sus efectos adversos y fenómenos de interacción medicamentosa.

Donepecilo

- Es un derivado piperidínico, que inhibe reversiblemente a la acetilcolinesterasa.
- Fue aprobado por la FDA en 1996 para el tratamiento de la EA y actualmente es comercializado en varios países.
- Su absorción es del 100% por vía oral cuando se administra con las comidas.
- Tiene una farmacocinética no lineal (el porcentaje de eliminación de la droga es proporcional a la concentración plasmática).
- Presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (96%)
- Vida media de 70 horas por lo cual se administra una vez por día.
- Su metabolización es hepática a través del citocromo P450 isoenzimas 2D6 y 3A4.
- La excreción es principalmente por vía urinaria, con una mínima proporción excretada en heces.
- Dado el perfil farmacocinético sus concentraciones plasmáticas pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con ketoconazol o quinidinas (inhibidores del citocromo P450), o pueden disminuir cuando se admi-

nistra conjuntamente con difenilhidantoína, fenobarbital, carbamazepina y rifampicina (inductores del CYP 3 A4 y 2D6).

- Estudios formales han mostrado que el donepecilo no afecta la farmacocinética de la teofilina, la cimetidina, la warfarina o la digoxina.

La eficacia del donepecilo fue inicialmente evaluada en dos grandes estudios a doble ciego, controlados con placebo, de 12 a 24 semanas de duración (88, 89). Al finalizar los estudios, los cambios cognitivos en el ADAS-Cog fueron de 3,1 puntos versus el grupo control. Estudios multicéntricos a doble ciego, controlados con placebo, sugirieron que continúa siendo útil luego de un año (90) y en las formas más severas de la enfermedad (91).

Los efectos adversos más frecuentes son los colinérgicos, comunes con esta familia de drogas: náuseas, vómitos, diarrea, calambres musculares, cefalea, alteraciones del sueño, etc.), que se pueden minimizar si se incrementa la dosis en forma lenta a lo largo de un mes o más. Se debe tener precaución con su uso en pacientes con alteraciones cardíacas (por su efecto vagotónico puede producir bradicardia o anomalías de la conducción aurículo-ventricular), gastrointestinales (aumenta la secreción ácida gástrica) o respiratorias (en pacientes asmáticos). En caso de que el paciente tenga que someterse a cirugía puede potenciar la acción relajante muscular de drogas del tipo de la succinilcolina.

El tratamiento comienza con 5 mg en una sola toma diaria (preferentemente a la noche con o sin comida) durante un mes y luego se aumenta a 10 mg/día según tolerancia.

Rivastigmina

- Es un derivado carbamato, con un mecanismo de acción dual: es inhibidor pseudo-irreversible de la acetilcolinesterasa y además actúa sobre la enzima butirilcolinesterasa.
- Ha sido aprobada por la FDA en los EE. UU. en el año 2000.
- La rivastigmina ejerce su acción inhibitoria predominantemente en el sistema nervioso central y tiene una mínima acción periférica.
- Inhibe predominantemente la forma G1 de la acetilcolinesterasa cerebral, que es la que predomina en los pacientes con EA.
- Su unión a proteínas plasmáticas es del 40%. La vida media plasmática es sólo de 1,5 horas,
- Como es un sustrato de la colinesterasa, su metabolización es por esta vía, y los productos de la hidrólisis se eliminan en un 95% por vía urinaria.
- La eficacia de la rivastigmina fue probada en cuatro grandes estudios a doble ciego controlados con placebo. Tres de esos ensayos usaron una titulación de la dosis hasta alcanzar la máxima tolerada. Uno de ellos se realizó durante 26 semanas con 699 sujetos, que recibieron 6 a 12 mg/día de droga. El cambio cognitivo en el ADAS-Cog fue de 4,9 puntos más en el grupo tratado con respecto al placebo.

- Los efectos demostrados en los estudios han sido estadística y clínicamente significativos tanto a nivel cognitivo como conductual y funcional.
- Los síntomas conductuales que mejoraron fueron la apatía, la depresión, la ideación delirante y las alucinaciones. Esto último implicó una significativa reducción en el uso de psicofármacos (92).
- En estudios a largo plazo (96 semanas) se corroboraron los efectos beneficiosos sobre la cognición y la conducta, y particularmente se observó un entretimiento de la progresión de la enfermedad (93).
- No produce hepatotoxicidad y los efectos adversos pueden ser náuseas, vómitos, diarreas, mareos y agresividad.
- Los parches transdérmicos de Rivastigmina se utilizan una vez al día en tres tamaños, uno de 5cm² (4.5mg/24hs), uno de 10cm² (9.5mg/24hs) y el de 15 cm². Los parches mantiene la misma efectividad de las cápsulas con la ventaja de reducir significativamente los efectos adversos gastrointestinales aumentando la tolerabilidad y seguridad de la droga (94).

Galantamina

La galantamina es un alcaloide y fue aislada de una planta amarilácea, la *Galanthus Woronowies*, en 1952. Es un inhibidor competitivo de la acetilcolinesterasa que actúa también como modulador alostérico del receptor nicotínico. En este último rol se une al receptor en un sitio diferente al de la acetilcolina, produciendo un cambio conformacional del mismo.

- En los EE.UU. en el año 2001 fue aprobado para su uso en la EA. Luego fue aprobada en otros países.
- La unión a proteínas plasmáticas es baja (18%). La vida media plasmática es de 5 a 6 hs.
- Cuatro estudios a doble ciego controlados contra placebo han demostrado efectos beneficiosos de la galantamina.
- Las actividades de la vida diaria y los síntomas conductuales han demostrado una mejoría significativa con 16 a 24 mg día y con baja incidencia de efectos adversos (95, 96).
- En estudios clínicos los efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, anorexia) fueron los más comunes.
- La pérdida de peso ocurrió en algunos pacientes y pareció estar relacionada con la dosis. La droga no parece afectar la calidad del sueño de los pacientes tratados.
- El tratamiento se comienza con 8 mg que se administran divididos en dos tomas diarias, aumentándose al mes a 16 mg/día y a los dos meses a 24 mg/día. Existe también una forma de liberación prolongada que se utiliza una vez al día a las dosis diarias referidas.

B. Moduladores de la transmisión glutamatérgica

Memantine

Es un antagonista no competitivo con afinidad moderada por el receptor de N- metil-D-aspartato (NMDA). La potenciación a largo plazo es el mecanismo central involucrado en el aprendizaje y en la memoria; el neurotransmisor de esta vía es el glutamato, que actúa sobre el receptor de NMDA. Estos receptores se encuentran distribuidos difusamente en el cerebro, aunque hay zonas con más densidad como el hipocampo y la corteza, relacionadas con la cognición, el aprendizaje y la memoria.

Se cuenta con evidencia grado A proveniente de ensayos clínicos randomizados, controlados con placebo, acerca de la eficacia de este modulador de la transmisión glutamatérgica.

Los pacientes en estadios moderados y severos de la EA que lo recibieron, mostraron mejorías de grado modesto en medidas cognitivas, conductuales, globales y de las actividades de la vida diaria a los seis meses de tratamiento en relación con la rama que recibió placebo. En estudios clínicos realizados en las poblaciones mencionadas, el memantine ha mostrado ser costo-efectivo. Un estudio multicéntrico de Reisberg (2003) doble ciego controlado con placebo controlado de memantina (dosis 20 mg/día) en demencia tipo Alzheimer moderada a severa (MMSE 3-14 / GDS 5-6) mostró beneficios estadísticamente significativos en la impresión clínica global del paciente, en la capacidad funcional, en las actividades de la vida diaria y en la cognición (97). El trabajo de Winblad (1999) demostró la utilidad de este fármaco en los estadios avanzados de las demencias (tipo Alzheimer y vascular) (98).

Esto ha sido avalado en los meta-análisis de Cochrane de medicina basada en la evidencia para memantine en formas moderadas a severas de EA.

Debe resaltarse que esta molécula no ha demostrado eficacia en pacientes con EA en estadios leves, por lo que no debe indicarse en esta población.

Se administra únicamente vía oral, existiendo comprimidos de liberación inmediata y de liberación extendida o prolongada, y solución oral. La dosis habitual de inicio de las formas de liberación inmediata es de 5 mg a la mañana, aumentándose luego de una semana, a 5 mg en 2 tomas diarias, luego de una semana a 10 mg y 5 mg en 2 tomas y, finalmente, luego de 4 semanas, arribándose a la dosis de 10 mg, 2 veces al día, pudiendo asimismo pasar de esta dosis a una toma diaria de 20 mg. La posología y titulación de la solución oral es igual a los comprimidos de liberación inmediata, estando en Argentina disponible en dosis de 10 mg/ml. En cuanto a los comprimidos de liberación extendida o prolongada, se debe iniciar con 7 mg/día la primera semana, aumentándose la dosis según tolerancia a 14 mg/día, luego de una semana, a 21 mg/día la tercera semana y, finalmente, y según tolerancia, a 28 mg/día. Las dosis recomendadas son 20 mg/día en las formas de liberación inmediata y 28

mg/día en las formas de liberación prolongada. En pacientes con insuficiencia renal severa (*clearance* de creatinina < 30ml/min), la dosis de memantine debe reducirse a la mitad, tanto en las formas de liberación inmediata como en las formas de liberación controlada.

De respetarse las indicaciones de aumento de dosis progresiva, el memantine suele ser muy bien tolerado, con una frecuencia baja de reacciones adversas de relevancia. En ocasiones, pueden presentarse cefalea, mareos, sedación, agitación, diarrea y constipación, debiendo considerarse en estos casos un aumento más lento de dosis, o eventualmente su retirada del esquema de tratamiento.

C. Otros fármacos

Cerebrolisina

Es una preparación de péptidos con acción neurotrófica derivados de cerebros porcinos, que se administra por vía parenteral intravenosa. Aunque no se ha esclarecido su mecanismo de acción a nivel molecular, se postula un efecto en la reducción de la fosforilación de la proteína precursora del amiloide y de la producción del péptido β -amiloide a partir de la modulación de las cinasas GSK3 β y CDK5 en el ratón transgénico. En América Latina este fármaco ha sido aprobado en Argentina (ANMAT) y en Chile, al igual que en países de Europa y Asia (p. ej., Portugal, Austria, Alemania, Rusia, Hong Kong y Tailandia). Existen estudios aleatorizados, doble ciego, controlados contra placebo que demuestran la eficacia de la cerebrolisina en la EA de grado leve a moderada. Un metaanálisis publicado recientemente sugiere la necesidad de estudios multicéntricos de mayor escala.

La posología es de 10 ml diarios (hasta 30 ml para casos severos), 5 días a la semana repetidos durante 4 semanas (1 ciclo). Se recomienda repetir los ciclos de tratamiento 2 a 4 veces por año.

Para su administración se puede dar hasta 10 ml directamente en forma intravenosa, sin dilución, inyectando lentamente (no menos de 3 min). Dosis mayores a 10 ml se administran por perfusión intravenosa como perfusión (entre 15 y 60 min) después de diluirlas en una solución de perfusión estándar.

Recomendaciones

Nivel de evidencia y grado de recomendación para los tratamientos de uso en la EA:

Anticolinesterásicos: recomendación grado A.

Memantina: recomendación grado A.

Combinación anticolinesterásicos/memantina: recomendación grado B.

Cerebrolisina: recomendación grado B.

Otros fármacos (estatinas, drogas antiinflamatorias, vitamina E, ginkgo biloba, etc.): no pueden ser recomendados para su uso en la prevención ni en el tratamiento de la EA.

2. Terapéutica no farmacológica

Se denomina *tratamiento no farmacológico* a las intervenciones ambientales, conductuales, psicológicas, terapias sociales y recreacionales, que, dirigidas a los aspectos biopsicosociales de la persona, colaboran para mejorar el nivel funcional del paciente y la evolución de la enfermedad (99).

Junto al tratamiento farmacológico, comparten los mismos objetivos generales, esto es: retrasar el deterioro, recuperar funciones intelectuales en declinación, tratar de mantener las aún preservadas, mejorar los síntomas conductuales, y conservar todo lo posible las actividades de la vida diaria (AVD), aliviando la carga del cuidador y mejorando la calidad de vida del paciente y su familia.

Poner en práctica ambos tratamientos permite que al efecto benéfico de los fármacos se le suma el hecho que dicho fármaco actúe en un medio contenedor, activador y socializante.

Si bien no existen estudios aleatorizados que evidencien recomendación de tratamiento de estimulación en la EA, la utilización de recursos farmacológicos no excluye el empleo de otras estrategias terapéuticas dirigidas a los aspectos bio-psico-sociales del paciente con los mismos objetivos:

- Estimular las funciones cognitivas preservadas.
- Mejorar la sintomatología no cognitiva.
- Conservar las actividades de la vida diaria (AVD) para prolongar la autonomía funcional.
- Mantener la dignidad.
- Reforzar la autoestima.
- Mantener la comunicación.
- Mejorar la calidad de vida.

Hay principios básicos para el tratamiento no farmacológico de los síntomas conductuales que aseguran mayor probabilidad de eficacia (100):

Identificar los síntomas más problemáticos:

Describir cada síntoma en detalle (características, magnitud). Especificar las circunstancias en que se produce y las consecuencias.

Siempre tener presente:

- El paciente con síntomas psicológicos y conductuales en demencias (BPSD) debería ser evaluado para Delirium (síndrome confusional).
- Cambios en el ambiente (ej.: cambio de habitación, de cuidador), medicación, bolo fecal, neumonía, infección urinaria.
- Evaluar necesidades que el paciente demente es incapaz de comunicar normalmente (ej.: dolor).
- El manejo conductual no farmacológico o la manipulación situacional son las estrategias iniciales de elección en los BPSD leves a moderados.
- Las intervenciones psicofarmacológicas son útiles, si los síntomas son severos o no responden a las estrategias no farmacológicas solas.

- Proveer de psicoeducación a la familia y cuidadores es clave para enfrentar los síntomas, así como contenerlos y re evaluar con ellos (familiares) los resultados de sus respuestas conductuales al confrontar con los síntomas.

Especificaciones en los tratamientos para BPSD

- En las intervenciones psicosociales, contemplar: valores familiares y culturales, historia de vida personal, intereses y habilidades previas, gustos y aprehensiones.
- En las intervenciones conductuales procurar reducir el aislamiento, hablarle al paciente distrayéndolo de su frustración/ofuscación, identificar precipitantes, intentar con cambios en las actividades o en el ambiente, proveerlo de reaseguros que lo tranquilicen, desafiarlo con actividades estimulantes.
- En las intervenciones farmacológicas desarrollar un plan y monitorearlo, con un objetivo ideal de cesar la medicación dentro de tres meses, si es posible. Aquellos agentes con evidencia médica de eficacia y mínimos efectos adversos potenciales serán de elección dentro de los antipsicóticos, antidepresivos y otros. En la mayoría de las situaciones, idealmente las medicaciones deberían iniciarse en bajas dosis, permanecer y finalizar sin aumentarlas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bagnati, P., Ramírez, A., Cristaldi, A., Cueto, S., González, M. (2019). *Envejecimiento Saludable*. Investigación ES-UFASTA. Introducción, p. 17. Editorial Polemos.
2. Allegri, R. F., Vázquez, S. & Sevlever, G. (2017). *Enfermedad de Alzheimer nuevos paradigmas*. Introducción, p. 21. Editorial Polemos.
3. Alzheimer's Disease International. (2022). Kit de herramientas para la campaña. Mes mundial del Alzheimer de 2022. www.alzint.org/wam
4. ADI. (2020). From plan to impact III. Alzheimer's Disease International (ADI).
5. The Lancet (2022). Lecanemab for Alzheimer's disease: tempering hype and hope. *Lancet (London, England)*, 400(10367), 1899. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02480-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02480-1).
6. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. (2022). *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 18(4), 700–789. <https://doi.org/10.1002/alz.12638>
7. Bagnati, P., Allegri, R. F., Kremer, J., Sarasola, D. (2016). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias: Manual para la familia*. Editorial Polemos.
8. World Health Organization. (2018). *Fact sheet: The top 10 causes of death*. Disponible en: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
9. Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2022). *Demencia*. <https://www.paho.org/es/temas/demencia>
10. Allegri, R. F. (2011). *Primer Registro Centralizado de Patologías Cognitivas en Argentina (ReDeCar)*. *Resultados del Estudio Piloto*. Publicación del Ministerio de Salud 2011; 5:7-9.
11. Jorm, A. F., Korten, A. E., Henderson, A. S. (1987). *The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature*. *Acta Psychiatrica Scand.*, 76: 465-479.
12. Gomar, J. J. et al. (2011). Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to AD in patients in ADNI. *Arch Gen Psychiatry*; 68 (9): 961-9.
13. Mattson, N. et al. (2009). CSF biomarkers and incipient AD in patients with MCI. *JAMA*; 302 (4): 385-93.
14. Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*, 388(10043), 505–517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1)
15. Pietrzak, R. H., Lim, Y. Y., Ames, D., Harrington, K., Restrepo, C., Martins, R. N., Rembach, A., Laws, S. M., Masters, C. L., Villemagne, V. L., Rowe, C. C., Maruff, P., & Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group (2015). Trajectories of memory decline in preclinical Alzheimer's disease: results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of ageing. *Neurobiology of aging*, 36(3), 1231–1238. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.015>

16. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Alzheimer's Disease: Developing drugs for the treatment of early-stage disease. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/alzheimers-disease-developing-drugs-treatment-guidance-industry>
17. Cummings, J., & Fox, N. (2017). Defining Disease Modifying Therapy for Alzheimer's Disease. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 4(2), 109–115. <https://doi.org/10.14283/jpad.2017.12>
18. Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., Hölltå, M., Rosén, C., Olsson, C., Strobel, G., Wu, E., Dakin, K., Petzold, M., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2016). CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology*, 15(7), 673–684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3)
19. Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Jr, Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M. V., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
20. Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., Marcus, D. S., Cairns, N. J., Xie, X., Blazey, T. M., Holtzman, D. M., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P. S., Ghetti, B., Klunk, W. E., McDade, E., Martins, R. N., ... Dominantly Inherited Alzheimer Network (2012). Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*, 367(9), 795–804. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202753>
21. Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavado, E., Crutch, S., Dartigues, J. F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., Gouw, A. A., ... Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 12(3), 292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
22. Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Jr, Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M. V., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
23. Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
24. McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
25. Jack, C. R., Jr, Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
26. Cummings, J. & Zhong, K. (2017). MCI and Prodromal AD. En: Tousi, B. & Cummings, J. (Editors). *Neuro-Geriatrics: A Clinical Manual*. Springer (pp. 24-26).
27. Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., Orgeta, V., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet (London, England)*, 396(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)

28. Rosenberg, A., Ngandu, T., Rusanen, M., Antikainen, R., Bäckman, L., Havulinna, S., Hänninen, T., Laatikainen, T., Lehtisalo, J., Levälahti, E., Lindström, J., Paajanen, T., Peltonen, M., Soininen, H., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Solomon, A., & Kivipelto, M. (2018). Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 14(3), 263–270. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.006>
29. The Lancet (2019). Reducing the risk of dementia. *Lancet (London, England)*, 393(10185), 2009. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31085-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31085-2)
30. Russo, M. J., Bagnati, P. M., Allegri, R. F., Serrano, C., Bartoloni, L., Iturry, M. (2012). Encuesta sobre la enfermedad de Alzheimer en el contexto de los nuevos paradigmas diagnósticos. *Neurología Argentina*, 4:118-125.
31. Smyth, E. (2015). Encuesta sobre la enfermedad de Alzheimer. Poster. Presentado en el Congreso Argentino de Neurología, Mar del Plata, 2015.
32. Alzheimer's Association (2015). 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 11(3), 332–384. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.02.003>
33. Bagnati, P. et al. (2013). Evaluación Neuropsiquiátrica. En: *Semiología Neuropsiquiátrica*. 1era edición. (pp. 27). Editorial Polemos.
34. Allegri, R., Roque, M. (2015). *Deterioro Cognitivo, Alzheimer y otras Demencias: Formación Profesional para el Equipo Socio-Sanitario*. Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Desarrollo Social, Presidencia de la Nación.
35. Allegri, R., Vazquez, S., Sevlever, G. (2017). *Enfermedad de Alzheimer: Nuevos Paradigmas*. Editorial Polemos.
36. Lyketsos, C., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A., Breitner, J., Dekosky, S. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*, 288(12), 1475–1483.
37. Zhao, Q. F., Tan, L., Wang, H. F., Jiang, T., Tan, M. S., Tan, L., Xu, W., Li, J. Q., Wang, J., Lai, T. J., & Yu, J. T. (2016). The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 190, 264–271. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.069>
38. Finney, G. R., Minagar, A., & Heilman, K. M. (2016). Assessment of Mental Status. *Neurologic clinics*, 34(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.08.001>
39. Marin, R. (2012). The Three Dimensional Approach to Neuropsychiatric Assessment. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 24(4), 384–393.
40. Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangalos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International psychogeriatrics*, 9 Suppl 1, 65–69. <https://doi.org/10.1017/s1041610297004717>
41. Cummings, J. & Zhong, K. (2017). MCI and Prodromal Alzheimer's Disease. En: Touse, B. & Cummings, J. *Neurogeriatrics: A Clinical Manual* (pp.23-26). Springer Publishers.
42. Alzheimer's Association. Mild cognitive impairment (MCI). Disponible en: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-dementia/related-conditions/mild-cognitive-impairment>. Último acceso: 28/12/22.
43. Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., de Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine*, 256(3), 240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>
44. Harvard Health Publishing. Staying off dementia when you have mild cognitive impairment. March 30, 2021. Disponible en: <https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/staying-off-dementia-when-you-have-mild-cognitive-impairment>.
45. Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S. D., Ganguli, M., Gloss, D., Gronseth, G. S., Marson, D., Pringsheim, T., Day, G. S., Sager, M., Stevens, J., & Rae-Grant, A. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(3), 126–135. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004826>

46. Jongsiriyanyong, S., & Limpawattana, P. (2018). Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 33(8), 500–507. <https://doi.org/10.1177/1533317518791401>
47. Angevaere, M. J., Vonk, J. M. J., Bertola, L., Zahodne, L., Watson, C. W., Boehme, A., Schupf, N., Mayeux, R., Geerlings, M. I., & Manly, J. J. (2022). Predictors of Incident Mild Cognitive Impairment and Its Course in a Diverse Community-Based Population. *Neurology*, 98(1), e15–e26. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000013017>
48. Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270–279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
49. Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., ... Contributors (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
50. Teunissen, C. E., Verberk, I. M. W., Thijssen, E. H., Vermunt, L., Hansson, O., Zetterberg, H., van der Flier, W. M., Mielke, M. M., & Del Campo, M. (2022). Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *The Lancet. Neurology*, 21(1), 66–77. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00361-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00361-6)
51. Allegri, R. F., Kremer, J. & Bagnati, P. (2018). Diagnóstico de las demencias. En: Gutiérrez Herrera, R. F. *Alzheimer en Iberoamérica* (pp. 31–49). Universidad Autónoma de Nuevo León.
52. Bagnati, P. (2011). *Depresión y deterioro cognitivo*. *Revista Argentina Alzheimer y otros trastornos cognitivos*, 11: 20–28.
53. Santos, M. A. O., Bezerra, L. S., Correia, C. D. C., Bruscky, I. S. (2018). Neuropsychiatric symptoms in vascular dementia: Epidemiologic and clinical aspects. *Dement Neuropsychol.*;12(1):40–44. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-010006>
54. Folstein, M., Folstein, S., McHugh, P. (1975). "Minimental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189–198.
55. Freedman, M., Leach, L., Kaplan, E., Winocur, G., Shulman, K., Delic, D. (1994). *Clock Drawing: a neuropsychological analysis*. Oxford University Press.
56. Onyike C. U. (2016). Psychiatric Aspects of Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22(2 Dementia), 600–614. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000302>
57. McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E. (1984). 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*, 34(7), 939–944.
58. McKhann, G., Knopman, D., Chertkow, H., Hyman, B., Jack C., Kawas, C., Klunk, W., Koroshetz, W., Manly, J., Mayeux, R., Mohs, R., Morris, J., Rossor, M., Scheltens, P., Carri- llo, M., Thies, B., Weintraub, S., Phelps, C. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*, 7(3), 263–269.
59. Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., ... Contributors (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
60. Jack, C. R., Jr, Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., Hampel, H., Jagust, W. J., Johnson, K. A., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Scheltens, P., Sperling, R. A., & Dubois, B. (2016). A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 87(5), 539–547. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>

61. Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., van Swieten, J. C., See-
laar, H., Dopper, E. G., Onyike, C. U., Hillis, A. E., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K.
P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M. L., Rosen, H., Prileau-Latham, C. E., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of
revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain: a journal of neuro-
logy*, 134(Pt 9), 2456–2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
62. McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J.,
Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn,
D., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy
bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88–100.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
63. Ossenkoppele, R., Singleton, E. H., Groot, C., Dijkstra, A. A., Eikelboom, W. S., Seeley, W. W., Miller, B., La-
force, R. J., Scheltens, P., Papma, J. M., Rabinovici, G. D., & Pijnenburg, Y. A. L. (2022). Research Criteria for
the Behavioral Variant of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA neurology*, 79(1),
48–60. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4417>
64. Rabinovici, G. D., Rosen, H. J., Alkalay, A., Kornak, J., Furst, A. J., Agarwal, N., Mormino, E. C., O'Neil, J. P., Ja-
nabi, M., Karydas, A., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Huang, E. J., Dearmond, S. J., Trojanowski, J. Q., Grinberg, L. T.,
Gorno-Tempini, M. L., Seeley, W. W., Miller, B. L., & Jagust, W. J. (2011). Amyloid vs FDG-PET in the differential
diagnosis of AD and FTL. *Neurology*, 77(23), 2034–2042.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823b9c5e>
65. Schott, J. M., Warren, J. D., Barkhof, F., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2011). Suspected early dementia. *BMJ*
(Clinical research ed.), 343, d5568. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5568>
66. VandeVrede, L., Gibbs, D. M., Koestler, M., La Joie, R., Ljubenkov, P. A., Provost, K., Soleimani-Meigooni, D.,
Strom, A., Tsoy, E., Rabinovici, G. D., & Boxer, A. L. (2020). Symptomatic amyloid-related imaging abnormali-
ties in an APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$ patient treated with aducanumab. *Alzheimer's & dementia* (Amsterdam, Netherlands),
12(1), e12101. <https://doi.org/10.1002/dad2.12101>
67. Cummings, J. L. & Trimble, M. (2002). *Neuropsychiatry and Behavioral Neurology*. 2 edición (pp 149-152).
American, Psychiatric Publishing.
68. Apostolova, L. & Cummings, J. (2008). Neuropsychiatric manifestations in Mild Cognitive Impairment: a
systematic review of the literature. *Dement Geriatric Cogn Disord.*; 25: 115-126.
69. The Lewy Body Society (2019). A guide to Lewy bodies dementia ©. Disponible en:
<https://www.lewybody.org/>
70. McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J.,
Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn,
D., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy
bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88–100.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
71. National Institute on Aging (2021). *Vascular Dementia: Causes, Symptoms, and Treatments*. Disponible en:
<https://www.nia.nih.gov/health/vascular-dementia>
72. Chang Wong, E., & Chang Chui, H. (2022). Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Continuum (Min-
neapolis, Minn.)*, 28(3), 750–780. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001124>
73. Sevigny, J., Chiao, P., Bussiere, T., Weinreb, P. H., Williams, L., Maier, M., et al. (2016). The antibody aducanu-
mab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 537(7618):50–6.
<https://doi.org/10.1038/nature19323>
74. Psiquiatria.com (2022). *Qué se sabe hoy sobre aducanumab en Alzheimer*. Disponible en:
<http://psiqui.com/2-67210>
75. Watson, J., Saunders, S., Muniz Terrera, G., Ritchie, C., Evans, A., Luz, S., & Clarke, C. (2019). What matters to
people with memory problems, healthy volunteers and health and social care professionals in the context
of developing treatment to prevent Alzheimer's dementia? A qualitative study. *Health expectations: an inter-
national journal of public participation in health care and health policy*, 22(3), 504–517.
<https://doi.org/10.1111/hex.12876>

76. Haeberlein, S. B., von Hehn, C., Tian, Y., et al., editors. (2019). EMERGE and ENGAGE topline results: two phase 3 studies to evaluate aducanumab in patients with early Alzheimer's disease. 12th Clinical Trials on Alzheimer's Disease, San Diego, CA.
77. Haeberlein, S. B. (2020). Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: Presentation. US Food and Drug Administration. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Board.
78. Jack, C. R. Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., et al. (2018). NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*; 14(4):535–62. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
79. Alexander, G. C., Emerson, S., & Kesselheim, A. S. (2021). Evaluation of Aducanumab for Alzheimer Disease: Scientific Evidence and Regulatory Review Involving Efficacy, Safety, and Futility. *JAMA*, 325(17), 1717–1718. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3854>
80. Alzheimer Association CMS Treatment Coverage Policy: What It Means for People Living with Alzheimer's. Disponible en: https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/cms-medicare-coverage_ultimoacceso_28/12/22
81. Swanson, C. J., Zhang, Y., Dhadda, S., Wang, J., Kaplow, J., Lai, R. Y. K., Lannfelt, L., Bradley, H., Rabe, M., Koyama, A., Reyderman, L., Berry, D. A., Berry, S., Gordon, R., Kramer, L. D., & Cummings, J. L. (2021). A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimer's research & therapy*, 13(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00813-8>
82. Mintun, M. A., Lo, A. C., Duggan Evans, C., Wessels, A. M., Ardayfio, P. A., Andersen, S. W., Shcherbinin, S., Sparks, J., Sims, J. R., Brys, M., Apostolova, L. G., Salloway, S. P., & Skovronsky, D. M. (2021). Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *The New England journal of medicine*, 384(18), 1691–1704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100708>
83. Cummings, J., Feldman, H. H., Scheltens, P. (2019). The "rights" of precision drug development for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.*; 11(1):76. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0529-5>
84. Lilly. (2022). Lilly Shares Positive Donanemab Data in First Active Comparator Study in Early Symptomatic Alzheimer's Disease. Disponible en: <https://investor.lilly.com/node/48021/pdf>
85. van Dyck, C. H., Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L. D., & Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *The New England journal of medicine*, 388(1), 9–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
86. Cummings, J., Aisen, P., Lemere, C., Atri, A., Sabbagh, M., & Salloway, S. (2021). Aducanumab produced a clinically meaningful benefit in association with amyloid lowering. *Alzheimer's research & therapy*, 13(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00838-z>
87. Demey, I., Ollari, J. A., Rojas, G., Bagnati, P., Sarasola, D., Román, F., Tarulla, A., Blake, A., Sevlever, G., Caridi, A., Allegri, R. F. (2019). Recomendaciones para la detección y diagnóstico de pacientes con demencia debida a Enfermedad de Alzheimer en CABA. *Vertex Rev Arg de Psiquiat.*, XXX(144): 85-96.
88. Rogers, S., Friedhoff, L. (1998). Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *European Neuro-Psychopharmacology*, 8: 67-75.
89. Rogers, S., Farlow, M., Doody, R., Mohs, R., Friedhoff, L. (1998). A 24 week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50:136-145.
90. Waldeman, G., Windbland, B., et al. (2000). Donepezil benefits patients with either mild or moderate Alzheimer disease over one year. *Neurology*, 54(suppl3):A470.
91. Feldman, H., Gauthier, S., Hecker, J., Vellas, B., Emir, B., Mastey, V., Subbiah, P., (2000). For the Donepezil Study Group. Benefits of donepezil on global function, behavioral, cognition, and ADLs in patients with moderate-to severe Alzheimer's disease. *Neurology*, 54(suppl3)A469.
92. Robert, P. (2002). Understanding and Managing Behavioural Symptoms in Alzheimer's disease and Related Dementias: Focus on Rivastigmine. *Current Medical research and Opinion*, 18(3): 156-171.
93. Arlow, M. (2002). Do cholinesterase inhibitors slow progression of Alzheimer's disease. *International Journal of Clinical Practice*, (suppl 127), 37-44.

94. Winblad, B., Cummings, J., Andreasen, N., Grossberg, G., Onofrij, M., Sadowsky, C., Zechner, S., Nagel, J., & Lane, R. (2007). A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule. *International journal of geriatric psychiatry*, 22(5), 456–467. <https://doi.org/10.1002/gps.1788>
95. Raskind, M. A., Peskind, E. R., Wessel, T., & Yuan, W. (2000). Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology*, 54(12), 2261–2268. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.12.2261>
96. Carney, G., Bassett, K., Wright, J. M., Maclure, M., McGuire, N., & Dormuth, C. R. (2019). Comparison of cholinesterase inhibitor safety in real-world practice. *Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)*, 5, 732–739. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.09.011>
97. Reisberg, B., Doody, R., Stöffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., Möbius, H. J., & Memantine Study Group (2003). Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*, 348(14), 1333–1341. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013128>
98. Winblad, B., & Poritis, N. (1999). Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *International journal of geriatric psychiatry*, 14(2), 135–146. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1166\(199902\)14:2<135::aid-gps906>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1166(199902)14:2<135::aid-gps906>3.0.co;2-0)
99. The International Psychogeriatric Association (IPA) (2015). IPA Guidelines BPSD. Disponible en: https://www.ipa-online.org/UserFiles/file/IPA_BPSD_Specialists_Complete_Guide_Online_2015_Final.pdf
100. Bagnati, P. (2015). Trastornos conductuales en las demencias. En: Allegri, R., Roqué, M. et al. Deterioro cognitivo, Alzheimer y otras demencias: formación profesional para el equipo socio-sanitario. 1a edición especial. Disponible en: <https://www.algec.org/biblioteca/Deerierio-cognitivo-Alzheimer.pdf>



Línea Neuropsiquiátrica
Roemmers

MERITAL

MEMANTINA

- ✓ *Trata la enfermedad de Alzheimer moderada o severa.*
- ✓ *Es un neuroprotector y un antidecimental.*
- ✓ *Combate la demencia vascular y la demencia por cuerpos de Levy.*
- ✓ *A diferencia del donepecilo, no precisa un ECG previo.*
- ✓ *Alternativa terapéutica para tratar la apatía.*



50%

PRESENTACIÓN

MERITAL 10 mg:

comprimidos recubiertos por 30 y por 60



MERITAL 20

MEMANTINA



MERITAL XR

MEMANTINA XR
DONEPECILO **Plus**



PRESENTACIONES

MERITAL 20 mg: comprimidos recubiertos por 30 • **MERITAL XR Plus 14 mg / 10 mg:** cápsulas por 30
MERITAL XR Plus 28 mg / 10 mg: cápsulas por 30



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA



MERITAL XR

MEMANTINA XR
DONEPECILO

Plus

*El neuroprotector
que simplifica el tratamiento*

PRESENTACIONES:

MERITAL XR PLUS

(Memantina clorhidrato 14 mg, Donepecilo clorhidrato 10 mg)
por 30 cápsulas de liberación prolongada.

MERITAL XR PLUS 28/10

(Memantina clorhidrato 28 mg, Donepecilo clorhidrato 10 mg)
por 30 cápsulas de liberación prolongada.



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA