

# Tratamiento farmacológico de la demencia

Isabel Fort

Centre Sociosanitari  
El Carme  
Badalona  
Barcelona

Correspondencia:  
Unitat d'Atenció Integral  
a la Malaltia d'Alzheimer  
i altres Demències  
Centre Sociosanitari  
El Carme  
Camí de Sant Jeroni  
de Murtra, 60  
08917 Badalona. Barcelona

## Resumen

La aparición en la última década de fármacos específicos para el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer junto con el interés creciente en el conocimiento y en el manejo de la demencia debido al progresivo envejecimiento de la población, ha ocasionado un cambio radical en el planteamiento terapéutico de los pacientes con deterioro cognitivo.

En las fases leve y moderada de la Enfermedad de Alzheimer con o sin afectación cerebrovascular, los fármacos anticolinesterásicos están indicados, dichos fármacos también pueden ser eficaces en otros tipos de demencia.

Los psicofármacos, en especial los antipsicóticos mejoran los trastornos psiquiátricos y conductuales.

La utilización de fármacos tanto para el control de los síntomas cognitivos como los no cognitivos es en general útil, el objetivo fundamental debe ser mejorar la calidad de vida de estos pacientes y la de sus cuidadores.

**Palabras clave:** Demencia. Fármacos. Síntomas cognitivos. Síntomas no cognitivos. Inhibidores de la acetilcolinesterasa. Memantina. Antipsicóticos. Antidepresivos. Ansiolíticos.

## Summary

Dementia is becoming more common as people live longer. Accordingly, there is an increasing interest in its pathogenesis and management. In the last decade, specific drugs have been developed to treat Alzheimer's disease. All these facts have greatly impacted current therapeutic approaches to the cognitively impaired patient.

Anticholinesterase drugs are indicated in early and moderately advanced stages of Alzheimer's disease, irrespective of the presence of underlying cerebrovascular disease. This group of agents may also be effective to treat other types of dementia. Psychotropic agents, specially antipsychotic drugs, can also be used to improve psychiatric and behavioural symptoms.

Drugs are generally useful to treat cognitive and non-cognitive symptoms, thus enabling us to achieve the goal of improving the quality of life of patients and their caregivers.

**Key words:** Dementia. Drugs. Cognitive symptoms. Non-cognitive symptoms. Acetyl cholinesterase inhibitors. Memantine. Antipsychotic drugs. Antidepressants. Anxiolytic drugs.

## Introducción

La demencia es un síndrome clínico adquirido, de etiología diversa, que se manifiesta por deterioro de las capacidades intelectuales con afectación y repercusión en las actividades habituales y en el entorno social, laboral y familiar del paciente. La evolución clínica suele ser crónica, progresiva y por la general conlleva dependencia completa, tanto en relación a la función física como psíquica, ocasionando la muerte en un plazo variable de tiempo, dependiendo de la causa. Por todo ello, es obvio que su tratamiento es de suma importancia.

Es uno de los síndromes geriátricos más frecuentes, con criterios diagnósticos plenamente establecidos (Tabla 1). La incidencia aumenta con la edad, estimándose su prevalencia entre 1 y 2% en los mayores de 65 años, y alrededor del 30% por encima de los 80 años<sup>1</sup>. La etiología es muy diversa (Tabla 2) siendo la más frecuente la debida a enfermedad de Alzheimer que, aproximadamente, supone entre el 50 y el 60% de las demencias, seguida de la de causa vascular, con una prevalencia entre 15 y 25%, aunque algunas series se acercan al 40%.

Hasta la fecha no existe tratamiento etiológico, exceptuando un pequeño número de demencias secundarias, lo que supone entre 1-3% del total. A pesar de ello, disponemos en la actualidad de algunos fármacos que son útiles para su tratamiento.

En la actualidad, se están investigando un gran número de fármacos para el tratamiento de la demencia, sobre todo en relación a la enfermedad de Alzheimer. Los estudios se apoyan en diversas líneas de acción, aunque están básicamente encaminados a actuar sobre los mecanismos patológicos desencadenantes de la enfermedad y en su prevención.

Algunos de estos fármacos se encuentran en una fase avanzada de investigación, ello junto con el enorme avance e importancia que está teniendo la terapia

genética hace que se pueda ser bastante optimista de cara al futuro.

En este artículo nos limitaremos a revisar el tratamiento farmacológico actual de las principales demencias degenerativas primarias, haciendo especial énfasis en la enfermedad de Alzheimer y, en relación a las demencias secundarias, nos ocuparemos de la demencia vascular, por su importancia y prevalencia. No nos referiremos al tratamiento de otras demencias secundarias por considerar que éstas presentan una clínica y un tratamiento específico que las diferencia, mereciendo un espacio propio. Asimismo, y debido a la importancia de los trastornos conductuales y psiquiátricos, haremos mención no sólo del tratamiento farmacológico de los síntomas cognitivos, sino también al tratamiento de los síntomas no cognitivos.

Aunque no es el objetivo de este trabajo queremos remarcar la importancia del abordaje no farmacológico en el tratamiento de la demencia. De este modo la terapia de estimulación o rehabilitación cognitiva, la terapia ocupacional, etc. y la información y asesoramiento a los familiares y cuidadores en el manejo del paciente, son elementos imprescindibles sin los cuales no es posible un buen control de los síntomas.

#### DSM- IV\*

- A. Trastorno cognitivo múltiple con afectación de la memoria y al menos uno de las siguientes déficit:
- Afasia
  - Apraxia
  - Agnosia
  - Deterioro de las funciones ejecutivas.
- B. Existe un deterioro significativo en relación a un nivel previo y existe repercusión en el funcionamiento social y laboral.
- C. Los déficit no se presentan solo durante un delirium y no son causados por una depresión.

#### CIE-10\*\*

- A. Síndrome, por enfermedad cerebral, generalmente progresivo, que cursa con afectación de la memoria y una o más de las siguientes funciones intelectuales:
- Pensamiento, orientación, comprensión, cálculo, capacidad de aprendizaje, lenguaje y juicio.
- B. No hay alteración del nivel de conciencia.
- C. El deterioro cognitivo se acompaña, en general de deterioro en el control emocional, comportamiento social o motivación.
- D. Suele haber interferencias con las actividades de la vida diaria.

\*Modificado de Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Madrid: Masson, 1995; \*\*Modificado de Décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades Mentales y de la Conducta de la Organización Mundial de la Salud, 1993

## Tratamiento de los síntomas cognitivos

### Enfermedad de Alzheimer

No sólo es la enfermedad que se manifiesta como demencia más frecuente, sino que constituye la referencia y el modelo de todas ellas.

Desde que en 1906, Alois Alzheimer describiera el primer caso, clínica y anatomopatológicamente, se ha avanzado mucho en su conocimiento, aunque no lo suficiente como para poder realizar tratamiento etiológico o detener su progresión.

Existe consenso en relación a los criterios diagnósticos, de los cuales mostramos los más utilizados en la Tabla 3.

En 1993, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó, en Estados Unidos, la tetrahidroaminoacridina (tacrina): el primer fármaco específico para la enfermedad de Alzheimer. Desde entonces se han aprobado 4 fármacos más: donepezilo, rivastigmina, galantamina y memantina; los tres primeros inhibi-

#### Demencias degenerativas primarias

- Enfermedad de Alzheimer
- Demencia frontotemporal
- Demencia con cuerpos de Lewy
- Corea de Huntington
- Parálisis supranuclear progresiva
- Degeneración córticobasal
- Enfermedad de Parkinson
- Otras demencias degenerativas primarias

#### Demencias secundarias

- Demencias vasculares
- Demencia por alteración dinámica del líquido cefalorraquídeo
- Demencia asociada a neoplasia
- Demencia de origen infeccioso
- Demencia por priones
- Demencia de origen endocrino-metabólico, carencial o tóxico
- Demencia por enfermedad desmielinizante
- Demencia por vasculitis y colagenosis
- Demencia por traumatismos craneales
- Demencia en enfermedades psiquiátricas
- Demencia asociada a epilepsia
- Otras

#### Demencias combinadas o de etiología múltiple

- Enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular asociada
- Otras demencias combinadas

Modificado de Guías en Demencias. Grupo de Estudio de Neurología de la conducta y demencias. Sociedad Española de Neurología, Revisión 2002

Tabla 1.  
Criterios diagnósticos de demencia (izda.)

Tabla 2.  
Clasificación etiológica de las demencias (dcha.)

Tabla 3.  
Criterios diagnósticos  
de Enfermedad  
de Alzheimer

DSM- IV
<p>A. Presencia de múltiples déficit cognitivos que se manifiestan por:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alteración de la memoria</li> <li>2. Una o más de los siguientes trastornos               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Afasia</li> <li>b. Apraxia</li> <li>c. Agnosia</li> <li>d. Alteración de las funciones ejecutivas</li> </ol> </li> </ol> <p>B. Las alteraciones en A1 y A2 están en relación a un deterioro del nivel previo y repercuten en el ámbito laboral o social</p> <p>C. Inicio gradual y deterioro progresivo</p> <p>D. Los déficit no se deben a:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan alteración de la memoria y de otras áreas cognitivas</li> <li>2. Enfermedades sistémicas que pueden ocasionar demencia</li> <li>3. Enfermedades por sustancias</li> </ol> <p>E. Los déficit no aparecen exclusivamente en el curso de un delirium</p> <p>F. La alteración no se explica por otro trastorno psiquiátrico (Ej., esquizofrenia, depresión mayor)</p>
NINDS-AIREN
<p>A. Definitiva</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Criterios clínicos de enfermedad de Alzheimer probable</li> <li>2. Evidencias histopatológicas de enfermedad de Alzheimer</li> </ol> <p>B. Probable</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Demencia establecida por cuestionario estándar del estado mental y se confirma con marcadores neuropsicológicos</li> <li>2. Déficit en dos o más áreas cognitivas</li> <li>3. Deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognoscitivas</li> <li>4. No hay trastorno de conciencia (delirium)</li> <li>5. El inicio de la enfermedad ocurre entre los 40 y los 90 años.</li> <li>6. No hay enfermedad sistémica o cerebral que justifique el deterioro progresivo del estado mental del paciente.</li> <li>7. El diagnóstico se apoya en:           <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Deterioro progresivo del lenguaje (afasia), de la habilidad motora (apraxia) y del reconocimiento perceptivo (agnosia)</li> <li>b. Alteración de los patrones de conducta e incapacidad para realizar las tareas cotidianas.</li> <li>c. Historia familiar de enfermedad de Alzheimer, sobre todo si hay confirmación neuropatológica.</li> <li>d. Pruebas de laboratorio: punción lumbar normal, EEG normal o enlentecimiento inespecífico</li> </ol> </li> </ol> <p>-Atrofia cerebral progresiva seriada e hipometabolismo cerebral, detectables por neuroimagen.</p> <p>C. Posible</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Existen variaciones en el inicio, presentación y curso clínico de la enfermedad demenciante, inhabitual en la enfermedad de Alzheimer, aunque no existe explicación alternativa para ello.</li> <li>2. Existe un trastorno sistémico secundario o una enfermedad cerebral capaz de producir una demencia, pero no se considera que sea la causa primaria de demencia</li> <li>3. Existe un déficit gradual progresivo de las funciones cognoscitivas</li> </ol>

Modificado de Report of the NINCDS-ADRDA Work Group, 1984

dores de la acetilcolinesterasa, es decir con acción colinérgica a diferencia de memantina, último fármaco comercializado para la enfermedad de Alzheimer aprobado por la Agencia Europea del Medicamento, que es un antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) glutamatérgico.

#### *Inhibidores de la acetil colinesterasa*

La hipótesis colinérgica, basada en el déficit de acetilcolina en la neurotransmisión, observado en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, ha dado

como resultado el desarrollo en los últimos años de nuevos fármacos, cuyo mecanismo de acción se encuentra en esta línea de actuación<sup>2</sup>.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa aumentan la cantidad de acetilcolina disponible para los receptores colinérgicos en las sinapsis neuronales al impedir su hidrólisis mediante la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa.

La mayoría de los estudios de eficacia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa, valoran la mejoría en

la capacidad cognitiva con la subescala cognitiva del ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale)<sup>3</sup>, entendiéndose que los pacientes que no son tratados empeoran entre 5 y 11 puntos por año. El MMSE (Mini-Mental State Examination)<sup>4</sup> que desciende sin tratamiento entre 2 y 5 puntos por año, aunque existe gran variabilidad, y, la Clinical Global Impresión of Change Scale<sup>5</sup> o la Clinician's Interview-Based Impresión of Change Scale<sup>6</sup>, son escalas que valoran la mejoría desde el punto de vista de los informadores y del clínico.

#### *Tacrina*

Fue el primer fármaco reconocido para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la mejoría de los síntomas observada con tacrina es similar a la del resto de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa que se han aprobado posteriormente<sup>7,8</sup>, pero con mayor frecuencia y gravedad de efectos secundarios<sup>9</sup> y con mayor dificultad de cumplimiento, ya que su vida media es muy corta y debe administrarse cada 6 horas. Actualmente, existen pocos pacientes en tratamiento con tacrina, habida cuenta de que existen otros fármacos también eficaces y con menos efectos secundarios.

#### *Donepezilo*

Comercializado en Estados Unidos en marzo de 1997, y en España a principios de 1998, su utilidad y eficacia está ampliamente documentada<sup>10-15</sup> y es el fármaco más utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Donepezilo es una piperidina que inhibe selectivamente y de modo reversible la acetilcolinesterasa. Tiene una vida media plasmática elevada, por lo que debe administrarse una sola vez al día, preferentemente por la noche. Las dosis efectivas son de 5 a 10 mg día, siendo más eficaz a mayor dosis.

Los efectos secundarios son debidos a su acción colinérgica (Tabla 4) y son dosis dependientes, como sucede en todos los inhibidores de la acetilcolinesterasa. En general suelen ser leves y aparecen al aumentar la dosis, mejorando o desapareciendo, en muchas ocasiones, al estabilizarse la dosis, aunque en ocasiones obligan a suspender el tratamiento<sup>16,17</sup>.

Las reacciones adversas pueden minimizarse si la titulación es lenta. Así se aconseja iniciar el tratamiento con 5mg día, vía oral, aumentando a 10 mg a las 4 semanas.

Donepezilo está indicado en la enfermedad de Alzheimer en fase leve y moderada, tomando como referencia la escala de deterioro global de Reisberg (The global deterioration scale)<sup>18</sup>.

Nauseas	Dolor abdominal
Vómitos	Mareos
Diarrea	Insomnio
Epigastralgia	Pesadillas
Anorexia / pérdida de peso	Calambres musculares
Bradycardia	Astenia
Bloqueo A-V	Depresión
Síncope	Ansiedad

*Tabla 4.*  
*Efectos secundarios de los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa*

#### *Rivastigmina*

Fármaco aprobado en Europa en 1999, con la indicación para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en fase leve y moderada.

Es un inhibidor pseudoirreversible de la acetilcolinesterasa, siendo relativamente selectivo para la acetilcolinesterasa en el sistema nervioso central. También inhibe la butirilcolinesterasa a nivel periférico. Esta acción dual la diferencia de los otros fármacos del grupo, aunque no queda claro la repercusión clínica que ello conlleva.

Sus efectos secundarios son similares a los de otros anticolinesterásicos (Tabla 4) y también como éstos, dichos efectos están relacionados con la dosis, no suelen ser graves y en general son transitorios, aunque a veces ocasionan abandono de la medicación.

Al igual que con Donepezilo, su eficacia y seguridad está ampliamente reseñada<sup>19-23</sup>.

Las dosis eficaces son a partir de 6 mg día, vía oral, siendo la máxima aconsejable 12 mg día, debido a su vida media. Debe administrarse dos veces al día. Es aconsejable realizar una titulación lenta, empezando con 1,5 mg cada 12 horas, subiendo a 3 mg, a 4,5 mg y, finalmente, a 6 mg dos veces al día cada cuatro semanas.

#### *Galantamina*

Aprobada en España en septiembre de 2000, con indicación para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en fase leve y moderada.

Es un fármaco inhibidor competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa con poca acción sobre la butirilcolinesterasa. Además es un modulador alostérico de los receptores Ach nicotínicos, efecto éste que podría aumentar la transmisión colinérgica y, en consecuencia, mejorar los síntomas cognitivos.

Existen diferentes trabajos y estudios que demuestran ampliamente la eficacia y la mejoría de los pacientes tratados con galantamina<sup>24-29</sup>.

Los efectos secundarios son similares a donepezilo y rivastigmina (Tabla 4) y también como ellos, estos

efectos disminuyen si el aumento de la dosis se hace escalonadamente. De este modo el tratamiento debe iniciarse con 4 mg dos veces al día, vía oral, aumentando cada cuatro semanas primero a 16 mg día y posteriormente a 24 mg día repartidos en dos tomas, cada 12 horas, que es la dosis máxima que se aconseja.

Existe en la actualidad consenso en relación a que los fármacos anticolinesterásicos descritos, están indicados en la enfermedad de Alzheimer en fase leve y moderada con o sin enfermedad cerebrovascular asociada. Asimismo existe consenso en que son útiles como tratamiento sintomático, retrasan el declive y mejoran el pronóstico. Hay suficiente experiencia para poder hacer esta afirmación, aunque no deja de haber cierta controversia en su utilización y efectividad, puesto que no evitan la progresión de la enfermedad, y la mejoría que ofrecen es relativamente discreta<sup>30</sup>.

Para minimizar los efectos adversos de estos fármacos es útil realizar la subida de dosis de manera lentamente escalonada tal como se ha indicado. Asimismo, en ocasiones, es conveniente añadir algún fármaco antiemético como por ejemplo domperidona para aumentar la tolerancia digestiva.

Estos fármacos están contraindicados en caso de hipersensibilidad a los mismos y deben utilizarse con precaución en caso de alteraciones del ritmo cardíaco, gastritis y úlcera péptica, epilepsia y asma grave. Asimismo debido a que son fármacos colinérgicos interactúan con medicamentos que tienen acción anticolinérgica.

Un aspecto importante a remarcar es que es preciso utilizar las dosis que han demostrado ser efectivas.

Se aconseja cambiar de fármaco anticolinesterásico si la evolución no es correcta. Un punto de referencia podría ser la caída del MMSE en más de 5 puntos en 12 meses, o si hay efectos adversos que obligan a interrumpir el tratamiento.

Hasta la fecha no hay evidencia de que haya diferencias significativas en cuanto a eficacia y seguridad entre los distintos anticolinesterásicos mencionados. Existe una respuesta individualizada, no uniforme de los pacientes al tratamiento, aunque por el momento no se puede definir un perfil de paciente respondedor<sup>30</sup>.

Debido a que no están indicados en fases avanzadas de la enfermedad, estos fármacos deberían interrumpirse cuando el deterioro es grave. Parece lógico que se suspendan cuando se objetive ya que no son beneficiosos. Aunque pueden interrumpirse bruscamente,

es aconsejable realizar la retirada escalonadamente, del mismo modo en que se titularon. En ocasiones, existe un empeoramiento al retirarlos, ya sea a nivel cognitivo, o funcional. En este caso se recomienda continuar con el tratamiento.

Aunque no está aprobada su indicación en estadios avanzados, algunos trabajos muestran eficacia clínica en estas fases de la enfermedad<sup>31,32</sup>.

### *Antagonistas no competitivos del receptor NMDA*

#### *Memantina*

En mayo de 2002, la Agencia Europea del Medicamento autorizó la comercialización en la Comunidad Europea de memantina. Aunque en algunos países como Alemania se utiliza desde hace más de 10 años, en España se tiene poca experiencia puesto que el fármaco se comercializó en febrero de 2003.

Se trata de un fármaco antagonista no competitivo de los receptores NMDA, de afinidad moderada, que se une de manera reversible a estos receptores y bloquea la excesiva entrada de calcio, disminuyendo los niveles demasiado elevados de glutamato, que son responsables en parte de la disfunción neuronal. Ello ocasiona mejoría sintomática y enlentecimiento de la progresión de la enfermedad.

Los efectos adversos más frecuentes se describen en la Tabla 5, así como las interacciones medicamentosas.

La dosificación es de 10mg cada 12 horas, por vía oral. Es necesario iniciar el tratamiento con 5 mg día e ir aumentando cada semana 5 mg hasta llegar a la dosis óptima. En pacientes de edad muy avanzada puede ser útil realizar el aumento de dosis cada dos semanas para evitar reacciones secundarias.

A pesar de que memantina ha demostrado su utilidad en la enfermedad de Alzheimer en fase moderadamente grave y grave mejorando la cognición, la capacidad funcional para las actividades de la vida cotidiana y las escalas clínicas globales<sup>33-35</sup>, hacen falta estudios a más largo plazo y en mayor número de pacientes para poder valorar mejor su eficacia.

### *Tratamiento combinado: anticolinesterásicos y memantina*

Durante las fases moderadamente graves de la enfermedad de Alzheimer pueden combinarse los inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina, debido a que tienen mecanismos de acción diferente y no existen interacciones entre ellos<sup>36</sup>.

### Fármacos antioxidantes<sup>37</sup>

La teoría que relaciona la muerte prematura neuronal y el daño cognitivo asociado a ello, al estrés oxidativo y al fallo de los mecanismos protectores, con la excesiva producción y el consiguiente acumulo de radicales libres tóxicos, ha desencadenado un enorme interés en el estudio de las sustancias antioxidantes como posibles fármacos útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

#### Vitamina E (alfa-tocoferol)

Existen pocos trabajos con metodología rigurosa que demuestren clara eficacia, aunque dado que presenta un buen perfil de seguridad y es probable que tenga efecto beneficioso puede recomendarse su utilización, teniendo en cuenta que presenta interacción medicamentosa con anticoagulantes y *Ginko biloba*.

#### *Ginko biloba*

El extracto de *Ginko biloba* tiene propiedades antioxidantes. Existen diversos estudios que muestran eficacia discreta en la enfermedad de Alzheimer en fase leve y moderada<sup>38</sup>. Es preciso remarcar que presenta interacción medicamentosa con fármacos antitrombóticos y anticoagulantes como warfarina, aspirina y vitamina E.

### Otros fármacos

#### *Selegilina*

Es un fármaco inhibidor de la amino-oxidasa B (MAO B), la actividad de la MAO B se ha visto que está incrementada en la enfermedad de Alzheimer y puede estar involucrada en la alteración de la neurotransmisión. Sin embargo en los estudios realizados con *Selegilina* se ha objetivado poco beneficio clínico; ello, junto con el hecho que presenta interacción medicamentosa con muchos fármacos antidepresivos, hace que no se recomiende su utilización.

Existen otros medicamentos como los estrógenos, utilizados en terapia hormonal sustitutiva, los antiinflamatorios no esteroideos, piracetam, nimodipino, aspirina y otros que se ha postulado son útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, existiendo diversos estudios apoyando su eficacia. A pesar de ello, hasta la actualidad, no puede recomendarse su uso sistemático. Son sustancias que deben ser investigados más rigurosamente en relación a su indicación en la demencia.

### Demencia con cuerpos de Lewy

La demencia con cuerpos de Lewy, es la segunda demencia degenerativa primaria más frecuente (12-

20%). Si bien ha sido discutida desde el punto de vista nosológico, actualmente se acepta su existencia como entidad propia, existiendo criterios diagnósticos bien definidos y aceptados (Tabla 6).

Debido al llamado síndrome de sensibilidad a los fármacos neurolépticos, especialmente a los llamados convencionales que acostumbran a presentar estos pacientes, el cual se manifiesta por sedación franca, marcada rigidez con inestabilidad postural y caídas, con las consecuencias clínicas que pueden derivarse, a la importancia y repercusión clínica de los síntomas psiquiátricos, y al hecho de que haya sido demostrada la eficacia de los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa en el tratamiento de la demencia con cuerpos de Lewy, sobre todo para el

Efectos secundarios	
Mareos	Cefalea
Cansancio	Agitación
Nauseas	Confusión
Estreñimiento	Trastorno del sueño
Diarreas	Somnolencia
Interacciones medicamentosas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumenta acción: L-Dopa, Agonistas dopaminérgicos, Anticolinérgicos</li> <li>- Disminuye acción: Barbitúricos, Antipsicóticos</li> <li>- Aumenta niveles Plasmáticos: Cimetidina, Ranitidina, Procainamida, Quinidina, Nicotina</li> <li>- Aumenta excreción: Hidroclorotiazida</li> <li>- Evitar con: Amantadina (análogo estructural)</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- La condición principal para el diagnóstico es: deterioro cognitivo progresivo de intensidad suficiente para interferir en la función laboral y social. En los estadios iniciales puede no existir un déficit significativo de memoria, pero se hace evidente al evolucionar la enfermedad</li> <li>- Pueden existir déficit marcados en la atención, funciones frontosubcorticales y visuoespaciales</li> </ul>	
<p>Son necesarias dos de las siguientes condiciones para el diagnóstico de DCL probable y una para DCL posible:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cognición fluctuante con variaciones en la atención y en el nivel de alerta</li> <li>2. Alucinaciones visuales recurrentes que están bien estructuradas y detalladas</li> <li>3. Características espontáneas de parkinsonismo</li> </ol>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apoyan el diagnóstico               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Caídas repetidas</li> <li>2. Síncope</li> <li>3. Pérdidas transitorias de conciencia</li> <li>4. Hipersensibilidad a los neurolépticos</li> <li>5. Delirios sistematizados</li> <li>6. Alucinaciones no visuales</li> </ol> </li> </ul>	

Tabla 5.  
*Memantina*

Tabla 6.  
Criterios diagnósticos de demencia con cuerpos de Lewy (DCL)

McKeith IG, et al. Grupo de consenso sobre demencias con cuerpos de Lewy. 1996

control de los síntomas no cognitivos, es importante y hace que estos fármacos estén indicados en su tratamiento<sup>39,40</sup>. La base de su indicación se sustenta en que en la demencia con cuerpos de Lewy existe déficit colinérgico, incluso más marcado que en la enfermedad de Alzheimer.

En relación a los síntomas parkinsonianos, el tratamiento con L-dopa o con otros fármacos antiparkinsonianos como Baclofeno ocasionan respuesta desigual, mejorando a veces la clínica motora pero con mayor riesgo de agravamiento de alucinaciones y de otros síntomas psiquiátricos por lo que deben emplearse con precaución. Asimismo parece que los fármacos antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina también pueden ser útiles en el tratamiento sintomático de estos pacientes.

### **Demencia asociada a enfermedad de Parkinson**

Igual que en la demencia con cuerpos de Lewy, en la demencia de la enfermedad de Parkinson se ha objetivado un déficit de acetilcolina, por ello se han ensayado fármacos anticolinesterásicos, con buena respuesta en la función cognitiva y en el control de síntomas psiquiátricos y conductuales<sup>41</sup>, sin embargo hace falta mayor experiencia y evidencia para poder aconsejar su utilización de manera sistemática.

Otros fármacos que pueden ser útiles en el tratamiento sintomático de la demencia de la enfermedad de Parkinson son los antipsicóticos atípicos, los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y evidentemente los fármacos antiparkinsonianos, si bien estos se recomiendan a dosis bajas en la medida de lo posible, no se recomiendan los agonistas dopaminérgicos.

### **Otras demencias degenerativas primarias**

No existen por el momento fármacos específicos para el tratamiento de estas demencias. El manejo se

basa en intentar el control de los síntomas, tratar la comorbilidad, prevenir las complicaciones y retrasar la dependencia en lo posible.

### **Demencia vascular**

En la Tabla 7 se exponen los criterios diagnósticos generales del Grupo de trabajo de NINIDS-AIREN para la demencia vascular, que como ya se ha citado es la segunda causa más frecuente de demencia.

Es universalmente aceptado, y está demostrado, que el tratamiento de los factores de riesgo para la demencia vascular es fundamental para su prevención. De este modo el tratamiento pasa por el control de la hipertensión arterial, de las cardiopatías, de la diabetes, del tabaquismo, la dislipemia y la obesidad.

No obstante, el presentar un accidente vascular cerebral es el factor de riesgo principal para la demencia vascular. Por ello, tanto la prevención primaria como la secundaria para el ictus es de extrema importancia, en este sentido el uso de aspirina a dosis de 100 mg día, como prevención secundaria debe ser recomendado con alto grado de evidencia científica. Asimismo los antiagregantes plaquetarios, aunque con menor grado de evidencia pueden ser útiles.

### **Inhibidores de la acetilcolinesterasa**

Como se ha mencionado anteriormente los fármacos anticolinesterásicos son eficaces en la enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular asociada.

A pesar de que existen criterios diagnósticos bien definidos para la demencia vascular, en muchos de los estudios realizados no puede asegurarse con certeza que las muestras de pacientes sean puras, por lo que cabe valorar los resultados con prudencia. No obstante, y con la hipótesis de que también en la demencia de causa vascular existe déficit colinérgico,

*Tabla 7.  
Criterios diagnósticos  
NINIDS-AIREN genéricos  
de demencia de causa  
vascular*

1. Demencia definida por deterioro cognitivo en relación a un nivel previo y con alteración de la memoria y de otras dos áreas cognitivas, establecido por exploración física y documentado por pruebas neuropsicológicas, los déficit han de ser lo bastante graves como para interferir en las actividades cotidianas, dichas alteraciones no se explican por las consecuencias físicas del Accidente vascular cerebral (AVC)
2. Enfermedad vascular cerebral, definida por la presencia de signos focales en la exploración neurológica consistentes con AVC (con o sin antecedentes de AVC) y evidencia relevante de enfermedad vascular cerebral por neuroimagen, incluyendo infartos múltiples de las grandes arterias o un único infarto de localización estratégica.
3. Relación entre los dos, manifiesta o deducible por la existencia de uno o más de los siguientes supuestos
  - a. Inicio de la demencia en los tres meses siguientes a un AVC objetivado
  - b. Deterioro brusco de las funciones con evolución fluctuante y escalonada.

Report of the NINIDS-AIREN Internacional Workshop. 1993.

se han realizado diversos ensayos clínicos que avalan el hecho de que los inhibidores de la acetil colinesterasa pueden ser útiles para el tratamiento de la demencia de causa vascular<sup>42-46</sup>.

### **Antagonistas no competitivos del receptor NMDA: memantina**

Fármaco indicado en la enfermedad de Alzheimer en fase moderadamente grave y grave. Tal como ya se ha descrito anteriormente, también puede ser eficaz en el tratamiento de la demencia vascular<sup>47</sup>, máxime, cuando en algunos estudios que demuestran eficacia en las fases avanzadas de demencia, en la muestra de pacientes no se excluyen los de causa vascular<sup>33</sup>.

### **Otros fármacos<sup>48</sup>**

Pentoxifilina. Derivado sintético de la xantina, mejora el aporte sanguíneo de la microcirculación y aumenta la oxigenación de las áreas isquémicas cerebrales en pacientes con enfermedad cerebrovascular crónica.

En el futuro podría ser un fármaco útil en el tratamiento de la demencia vascular, aunque en la actualidad no se recomienda su uso sistemático. Propentofilina. Es un derivado xantínico, modulador de las células gliales, que en algunos trabajos ha demostrado eficacia en la demencia por enfermedad de Alzheimer y sobre todo en la de causa vascular. No obstante en la actualidad no es de uso en la práctica clínica.

Se han ensayado otras sustancias como antioxidantes, antitrombóticos, CDP-colina, ginko biloba, hydergina, nimodipino, piracetam, etc., aunque hasta la fecha ninguna de ellas pueden considerarse indicadas para el tratamiento específico de la demencia vascular.

### **Tratamiento de los síntomas no cognitivos**

La presencia de síntomas conductuales y psiquiátricos en la demencia (SCPD), constituyen junto con la progresiva dependencia funcional, el factor de sobrecarga del cuidador más importante y son el principal factor de riesgo de institucionalización de los pacientes.

En la Tabla 8 se muestran los SCPD observados en la demencia, aunque el paradigma de ésta es la en-

fermedad de Alzheimer. La presencia de estos síntomas, en mayor o menor medida e intensidad, es prácticamente constante en todos los tipos de demencia (Tabla 9). Por ello el abordaje del tratamiento de los SCPD se hará de manera general y no en función de la enfermedad causante.

Aunque en la etiología y la fisiopatología de los SCPD aún existen muchos aspectos desconocidos, se acepta que su presencia forma parte inherente del proceso demencial. La mayoría de los SCPD se presentan más frecuentemente en fases moderadas y avanzadas de la enfermedad.

Síntomas depresivos	Agresividad verbal/física
Desinhibición	Agitación
Trastornos conducta sexual	Paranoia
Trastornos alimentación	Alucinaciones
Euforia	Apatía
Alteraciones del sueño	Delirio
Vagabundeo/Conducta motora sin finalidad	Ansiedad
Hiperactividad	Irritabilidad

Tabla 8.  
Síntomas psiquiátricos y conductuales en la demencia

Síntomas	Frecuencia (porcentaje de pacientes)
Trastornos afectivos y del humor	19% (rango: 0-86)
Delirios	33,5% (rango: 10-73)
Alucinaciones	28% (rango: 21-49)
Falsas percepciones	23% (rango: 1-49)
Agitación	44% (rango: 10-90)
Vagabundeo	18% (rango: 0-50)
Agresividad verbal	24% (rango: 11-15)
Agresividad física	14,3% (rango: 0-46)
Resistencia/falta de colaboración	44% (rango: 27-65)
Ansiedad	31,8% (rango: 0-50)
Apatía	61% (rango: 21-80)
Trastorno del sueño	27% (rango: 0-47)
Trastorno del apetito	34% (rango: 12-77)

Modificado de Tariot y Blazina, 1993

Tabla 9.  
Frecuencia de los trastornos de conducta asociados a demencia

Existen muchos factores, además de la propia demencia, que condicionan la aparición e intensidad de los síntomas, entre ellos los factores ambientales, la actitud del cuidador, la presencia de comorbilidad, etc., por ello es fundamental tenerlos en cuenta y adoptar las estrategias necesarias para reducir su impacto antes de iniciar un tratamiento farmacológico.

### Fármacos antipsicóticos

Los llamados fármacos neurolépticos o antipsicóticos constituyen, actualmente, sin duda, el principal recurso del que disponemos para el control de los síntomas psicóticos de la demencia. Son los más utilizados y su eficacia ha sido bien demostrada<sup>49,50</sup>.

Los antipsicóticos convencionales se han utilizado ampliamente y, sin duda, son útiles, pero hoy en día existe consenso en reconocer que presentan mayor incidencia de efectos secundarios (sobre todo en relación a los síntomas y signos extrapiramidales y a los trastornos del movimiento, tan frecuentes en tratamientos prolongados<sup>51</sup>) que los llamados neurolépticos atípicos, estos últimos, a excepción de la clozapina, también se les denomina nuevos antipsicóticos, por su comercialización más reciente.

Tabla 10.  
Antipsicóticos

	Convencionales	
	Dosis inicial	Dosis mantenimiento
Haloperidol	0,25-0,5mg día	0,5-4,0mg día
Tioridacina	12,5mg día	25-
100mg día		
Antipsicóticos atípicos		
	Dosis inicial	Dosis mantenimiento
Clozapina	12,5mg día	12,5-100mg día
Risperidona	0,25-0,5	0,5-2mg/día
Olanzapina	2,5mg día	5,0-10mg día
Quetiapina	25mg día	25-200mg día

Modificado de Defilippi y Crismon, *Pharmacotherapy* 2000;20(1): 23-33

Tabla 11.  
Efectos secundarios de los antipsicóticos

Anticolin.	SNC	Cardiovasc.	SEP	Endocr.
Boca seca	Sedación	H. ortostática	Distonía	Galactorrea
Visión borrosa	↓ act. motora	Síncope	Parkinsonismo	Ginecomastía
Retención urinaria	Incoordinación	Taquiarritmias	Acatisia	Amenorrea
↑ presión intraocular	Convulsiones	↑ QT	Discinesia tardía	
Estreñimiento	S. neur. maligno			

Anticolin.: Anticolinérgicos; SNC: Sistema nervioso central; Cardiovasc.: cardiovascular; SEP: sintomatología extrapiramidal; Endocr.: Endocrinos

En la Tabla 10, se muestran las dosis de algunos de los antipsicóticos convencionales más utilizados y la de los atípicos. Existe gran variabilidad individual de la respuesta a estos fármacos, tanto en relación a su eficacia como a las dosis necesarias.

Los efectos secundarios más frecuentes de los antipsicóticos se muestran en la Tabla 11.

Existen algunas diferencias entre ellos, tanto en relación a su potencia de acción como a la intensidad de sus efectos secundarios (Tabla 12). Risperidona con eficacia probada<sup>52,53</sup> tiene mayor potencia aunque mas efectos extrapiramidales que el resto de atípicos. Olanzapina también con utilidad demostrada<sup>54</sup> presenta menos efectos extrapiramidales, pero tiene mayor acción anticolinérgica. Un perfil interesante es el de quetiapina que apenas tiene efectos extrapiramidales y aunque menos potente, tiene mayor acción sedante, lo que puede ser de gran utilidad, sobre todo en el tratamiento de la demencia con cuerpos de Lewy y en la asociada a Parkinson<sup>55</sup>.

De todo ello, podemos concluir que los neurolépticos atípicos son de primera elección en el tratamiento de los síntomas psicóticos del paciente con demencia debido, sobre todo, a su mayor seguridad.

### Fármacos ansiolíticos

La ansiedad, la inquietud motora, el miedo, los trastornos del sueño, la agitación, etc., son síntomas frecuentes en estadios moderados y graves de la demencia. En estas circunstancias puede ser efectivo el tratamiento con benzodiazepinas, sobre todo cuando no existen, además, trastornos psicóticos acompañantes. Las benzodiazepinas deben utilizarse durante un tiempo limitado cuando los síntomas son agudos, ya que producen tolerancia y dependencia y no están exentas de efectos secundarios, tales como sedación excesiva, aumento del riesgo de caídas, confusión y a veces agravamiento de la sintomatología por reacciones paradójicas. Tampoco es excepcional el síndrome de abstinencia por interrupción del tratamiento crónico, circunstancia bastante frecuente en nuestro medio. Las benzodiazepinas de vida me-

día corta como loracepam, lormetazepam o temazepam son las más indicadas, los efectos secundarios son más frecuentes en ancianos y consisten en taquicardia, náuseas, sequedad de boca, estreñimiento, incontinencia, incoordinación, somnolencia, ataxia, hipotonía, desorientación, delirio, etc. pudiendo también empeorar los síntomas cognitivos.

Se ha descrito efecto beneficioso de clonacepam, que es una benzodiazepina, de vida media larga, utilizada como medicamento antiepiléptico, en el tratamiento de la agitación<sup>50</sup>.

La buspirona es un fármaco ansiolítico no benzodiazepínico que se ha empleado en el control de la ansiedad y de diversos trastornos de la conducta de los pacientes con demencia. Apenas presenta efectos secundarios, sin embargo es poco potente, por lo que su eficacia es relativa.

### Fármacos antiepilépticos

La carbamazepina ha demostrado ser útil en el control de la agitación grave, la impulsividad y la agresividad de los pacientes con demencia<sup>56</sup>. Sin embargo presenta importantes efectos secundarios tales como sedación, ataxia, toxicidad medular y hepática, hiponatremia, etc., y numerosas interacciones medicamentosas, por lo que debe emplearse con precaución y siempre como alternativa a los antipsicóticos. La dosis aconsejable es de 300 mg día, es conveniente iniciar el tratamiento con 100 mg día e ir aumentando 50 o 100 mg cada semana. Los niveles plasmáticos oscilan entre 4 y 12 µg/ml, aunque no existe relación con el efecto terapéutico.

El valproato sódico también se ha utilizado con buena respuesta en el tratamiento de la agitación. Presenta mejor perfil de tolerancia y menos interacciones medicamentosas que la carbamazepina. La dosis recomendada es 750-1250 mg día, empezando con 125 mg día y aumentar 125 mg cada 3-5 días.

La gabapentina también se ha ensayado para el control de la agitación y otros síntomas como el insomnio y, si bien hacen falta más estudios, puede ser eficaz y con mejor perfil de seguridad que los otros antiepilépticos mencionados<sup>57</sup>.

### Fármacos antidepresivos

Están indicados en el tratamiento de los síntomas depresivos de la demencia. Estos suelen presentarse en etapas relativamente tempranas de la enfermedad, si bien pudiera considerarse que la depresión es una reacción de tipo adaptativo a la demencia. Exis-

te un mecanismo patológico directo que puede estar relacionado con la afectación de la neurotransmisión serotoninérgica, noradrenérgica o dopaminérgica.

Los antidepresivos pueden ser útiles en el tratamiento de la irritabilidad y en la labilidad emocional, frecuente en la demencia vascular. Asimismo también se emplean en el tratamiento de la impulsividad e hipersexualidad que presentan algunos pacientes con demencia.

Los principales fármacos antidepresivos de elección en la demencia (Tabla 13) son los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSR), ya que presentan menos efectos secundarios, sobre todo de tipo anticolinérgico y cardiovascular y menos interacciones medicamentosas. También mirtazapina puede ser útil por ser un fármaco con perfil sedante y ser inductor del sueño; venlafaxina asimismo es eficaz y apenas tiene efectos secundarios de tipo anticolinérgico.

Entre las reacciones adversas más frecuentes destacan los síntomas gastrointestinales y los efectos extrapiramidales, tales como la rigidez y el temblor.

La trazodona está descrita como fármaco útil en el tratamiento de la depresión en la demencia, sobre todo si existe agitación o alteración del sueño asociada ya que presenta importante efecto sedante y ansiolítico<sup>57</sup>.

	HO	E. anticol	SEP	Potencia	Sedación
Haloperidol	+	+	+++	+++	+
Tioridacina	++	+++	++	++	+++
Clozapina	+++	+++	+	+	++
Risperidona	++	+	++	+++	+
Olanzapina	+++	+++	+	++	+
Quetiapina	+	+	+-	+	++

HO: Hipotensión ortostática; E. anticol: efectos anticolinérgicos; SEP: síntomas extrapiramidales

#### Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Citalopram	20-40mg día
Fluoxetina	20-40mg día
Fluvoxamina	100-200mg día
Paroxetina	20-40mg día
Sertralina	50-100mg día

#### Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Venlafaxina	75-150mg día
-------------	--------------

#### Noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos

Mirtazapina	15-30mg día
-------------	-------------

#### Inhibidores no selectivos de la recaptación de aminas

Trazodona	100-300mg día
-----------	---------------

Tabla 12.  
Diferencias entre antipsicóticos

Tabla 13.  
Principales antidepresivos indicados en demencia

En relación a la duración del tratamiento con antidepresivos no existen pautas establecidas, aunque es aconsejable replantearse el tratamiento a los 6 meses o al año, una vez exista estabilización de los síntomas.

### **Fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa**

La hipótesis que relaciona los síntomas psiquiátricos de la demencia, con el déficit colinérgico que presentan los pacientes, ha fomentado el estudio de su empleo para el control de los SPCD, objetivándose que los anticolinesterásicos pueden ser útiles<sup>58</sup>. Los efectos beneficiosos en el control de SPCD, independientemente de su acción sobre la sintomatología cognitiva, se han demostrado en diversos tipos de demencia, sobre todo en la demencia con cuerpos de Lewy, la enfermedad de Alzheimer y en la demencia de causa vascular. Sin embargo, hasta la actualidad no se puede aconsejar su uso sistemático con esta indicación, al menos, hasta que exista mayor evidencia de su eficacia.

### **Bibliografía**

- Jorm AF KA, Henderson AS. The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:465-79.
- Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982;217:408-14.
- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984;141:1356-64.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr RES* 1975;12:189-98.
- Knopman DS, Knapp MJ, Gracon SI, Davis CS. The Clinician Interview-Based Impression (CIBI): a clinician's global change rating scale in Alzheimer's disease. *Neurology* 1994;44:2315-21.
- Reisberg B, Schneider L, Doody R, et al. Clinical global measures of dementia: position paper from the International Work Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11:Suppl 3:S8-S18.
- Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendelbury WW, Davis CS, Gracon SI. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271:985-91.
- Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, et al. A 12-week, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of tacrine in patients with probable Alzheimer's disease. *JAMA* 1992;268:2523-9.
- Watkins PB. Tacrine and Transaminases. *Alzheimers Disease and Associated Disorders* 1994;8:Suppl.2: S32-S38
- Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer's disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Int Med* 1998;158:1021-31.
- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Neurology* 1998;50:136-45.
- Burns A, Rossor M, Hecker J, et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease-results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:237-44.
- López Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, Turon-Estrada A, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz M, et al. Eficacia del donepezilo sobre diversas funciones cognitivas durante 12 meses en pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2001;16:342-7.
- Rogers SL, Friedhoff LT. Eficacia a largo plazo y seguridad de donepezilo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: análisis preliminar de los resultados de un estudio de extensión abierto multicéntrico en EE.UU. *Eur Neuropharmacol* 1998;867-75.
- Winblad, B, Engedal K, Soininen H, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489-95.
- Rogers SL, Friedhoff LT. Donepezil is well tolerated at clinically effective doses for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur Neuropharmacol* 1997;7(Suppl 2):S251.
- Rachelle S Doody, David S Geldmacher, Barry Gordon, Carlos A Perdomo, Raymond D Pratt. Open-label multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezilo in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:427-33.
- Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ, et al. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-9.
- Anand R, Gharabawy G, Enz A. (1996) Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelon (ENA-713) in Alzheimer's disease: an overview. *Journal of drug and developmental Clinical practice* 1996;8:109-16.
- Corey-Bloom J, Veach AR. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease.

- International *Journal of Geriatrics Psychopharmacology* 1998;1:55-65.
21. Birks J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 4 Update Software. Oxford, 1999.
  22. Actualización clínica de la rivastigmina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Drugs of today* 2003;39:Supl 1.
  23. Rösler M, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *British Medical Journal* 1999;318:633-8.
  24. Brodaty H. Galanthamine. *Drugs and Aging* 1996;1:66-7.
  25. Wilcock GK, Lilienfeld S. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: Multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:(7274),1445-9.
  26. Galantamina. Un nuevo tratamiento para la enfermedad de Alzheimer. *Drugs of Today* 2001;37:Supl 15.
  27. Raskind M, Peskind ER, Wessel T, Yuan W, Galantamina USA-1 Study Group. Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000;54:2261-8.
  28. Tariot PN, Solomon PR, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000;54(12):2269-76.
  29. Rafael Blesa, Michael Davidson, Alexander Kurz, William Reichman, Bart van Baelen, Susanne Schwalen. Galantamine provides sustained benefits in patients with advanced moderate Alzheimer's disease for at least 12 months. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15:79-87.
  30. Nawab Qizilbash, Lon S Scheneider, Helena Chui, Pierre Tariot, Henry Brodaty, Jeffrey Kaye, et al. *Evidence-based. Dementia Practice*. Oxford: Blackwell Publishing, 2003.
  31. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Emir B, Mastey P Subbiab, et The Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on caregiver burden. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:737-44.
  32. Blesa R, Davidson M, Kurz A, Reichman W, Van Baelen B, Schwalen S. Galantamina provides sustained benefits in patients with "Advanced Moderate" Alzheimer's disease for at least 12 months. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15:79-87.
  33. Winblad B, Poritos N. Memantine in severe dementia: Results of the M-best study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:135-46.
  34. Reisberg B, Windscheif U, Ferris SH, Hingorani VN, Stoeffler A, Moebius HJ. Memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease (AD): Results of a placebo-controlled 6 month trial. *Neurobiology of Aging* 2000;21(1S):S275.
  35. Molinuevo JL. Memantina. *Neurología* 2003;18(5):255-61.
  36. Wenk GL, Guenter Quack, Moebius HJ, Wojciech Danysz. No interaction of memantine with acetylcholinesterase inhibitors approved for clinical use. *Life Sciences* 2000;66(12):1079-83.
  37. Nawab Quzilbash, Lon S. Schneider. *Summary, practical recommendations and opinions on Therapies for cognitive symptoms and prognosis modification. Evidence-based. Dementia Practice*. Oxford: Blackwell Publishing, 2003;2:560-88.
  38. Dongen M, Rossum E, Kessels A, Sielhorst H, Knipschild P. The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 2000; 48:1193-4.
  39. McKeith IDST, Spano P, Emre M, Wesnes K, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356:2031-6.
  40. Lanctot KL, Herrmann N. Donepezil for behavioural disorders associated with Lewy bodies: a case series. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:338-45.
  41. Molinuevo JL. Demencia en la enfermedad de Parkinson y eficacia de la rivastigmina. *Demencia hoy* 2003;3(1):4-6.
  42. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1283-90.
  43. Pratt RD, Perdomo CA, The Donepezil VaD 307 and 308 Study Groups. Donepezil-treated patients with probable vascular dementia demonstrate cognitive benefits. *Ann NY Acad Sci* 2002;977:513-22.
  44. Pratt RD. Patient population in clinical trials of the efficacy and tolerability of donepezil in patients with vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences* 2002;203-204:57-65.
  45. Maelicke A. The pharmacological rationale for treating vascular dementia with galantamine. *Int J Clin Pract* 2001;120 Suppl:24-8
  46. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmina en la demencia vascular subcortical: estudio abierto de 22 meses. *Journal of the Neurological Sciences* 2002;203-204:141-6.
  47. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized,

- placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002;33:1834-9.
48. Nawab Qizilbash, Lon S. Schneider, Helena Chui, Pierre Tariot, Henry Brodaty, Jeffrey Kaye, Timo Erkinjuntti. *Evidence-based. Dementia Practice. Treatment of vascular dementia*. Oxford: Blackwell Publishing, 2003;3:589-605.
49. Defilippi JL, Pharm D, Crismon ML, FCCP. Fármacos antipsicóticos en pacientes con demencia. *Pharmacotherapy* 2000;20(1):23-33.
50. Nawab Qizilbash, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T. *Evidence-based. Dementia Practice*. Oxford: Blackwell Publishing, 2003;6:671-94.
51. Rajiv Tandon, Jibson MD. Efectos secundarios extrapiramidales del tratamiento antipsicótico: alcance del problema y repercusión en los resultados. *Annals of Clinical Psychiatry* 2002;14:2.
52. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, et al. 1999 A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999;44:2308-14.
53. Veiga Fernández F, Herraiz ML, Grupo para el Estudio de Risperidona en la Demencia. La risperidona en el tratamiento de los síntomas psicóticos y trastornos de la conducta en pacientes con demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2001;36(2):94-101.
54. Street JS, Clark WS, Kadam DL, Mitán SJ, Juliar BE, Feldman PD, et al. Eficacia a largo plazo de olanzapina en el control de los síntomas psicóticos y de la conducta en pacientes con demencia por Alzheimer ingresados en residencias. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16: S62-S71.
55. Tariot PN, Saleem Ismael M. Uso de quetiapina en pacientes ancianos. *J Clin Psychiatry* 2002;63 (suppl 13).
56. Tariot PN, Jakimovich JJ, Erb R, et al. Withdrawal from controlled carbamazepine treatment in patients with dementia. *Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60,684-9.
57. Agüera Ortiz L, Carrasco MM, Cervilla J. *Psiquiatría Geriátrica*. Barcelona: Masson SA, 2002;290-1.
58. Cummings JI. Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic agents. *Am J Psychiatry* 2000;157:4.