

IV

Tratamiento de los síntomas cognitivos en la enfermedad de Alzheimer

*Carlos Abel
Ricardo F Allegri
Laura Garau
Oswaldo Genovese
Carlos A. Mangone*

Introducción

Cuando la demencia tiene una etiología definida, debe realizarse el tratamiento específico. La mayoría de ellas tiene un origen degenerativo, no existiendo una terapéutica curativa. Sin embargo existen medidas farmacológicas y no farmacológicas que deben implementarse para mejorar la calidad de vida del paciente y su entorno.

El objetivo actual del tratamiento en las demencias degenerativas es retrasar la progresión del deterioro cognitivo y obtener un beneficio sintomático que permita alcanzar una mayor calidad de vida del paciente. La educación y apoyo psicológico del familiar y del cuidador, la mejoría del estado funcional del paciente, la prevención y el tratamiento de los trastornos conductuales permiten una reducción de la sobrecarga familiar da-

do que prolongan, durante el mayor tiempo posible, la independencia en las actividades de la vida diaria del paciente, disminuyendo los gastos derivados del empleo de cuidadores. Esta situación no solo repercute favorablemente en la economía familiar, sino que alcanza también a las políticas sanitarias.

Es por ello que el análisis de la efectividad de una droga con efectos "antidemencia" debe ser evaluada no sólo en cuanto a su efectividad cognitiva, sino también en el impacto que tiene sobre los trastornos conductuales, sobre las actividades de la vida diaria del paciente y en la sobrecarga del cuidador. Del análisis del cuadro clínico y de las comorbilidades, va a depender el momento del inicio del tratamiento, la droga o drogas a emplear, la dosis y el momento del retiro de las mismas.

Resumen

Este capítulo abordará el tratamiento actual de la enfermedad de Alzheimer. Se mencionarán las hipótesis fisiopatogénicas colinérgica y de la cascada amiloide basadas en los hallazgos cerebrales postmortem: 1) neuropatológicos dados por una mayor densidad de placas neuríticas extracelulares y la presencia característica de ovillos neurofibrilares intracelulares, asociados con depleción neuronal, alteraciones sinápticas y cambios inflamatorios crónicos, 2) Bioquímicos dados por una marcada reducción de la inervación colinérgica cortical, y de los niveles de actividad de la enzima colina acetiltransferasa, acumulación progresiva del péptido beta amiloide, productos de oxidación, excitotoxicidad glutamatérgica y activación de la cascada apoptótica.

Los tratamientos actualmente disponibles basados en la fisiopatología propuesta de la enfermedad son los inhibidores de: la acetilcolinesterasa o IACHE (donepecilo, rivastigmina y galantamina) y del receptor a NMDA (memantina). Ninguno de los análisis comparativos entre los diferentes IACHE pudo demostrar un efecto de grupo significativo para eficacia. Sin embargo el plan de tratamiento se basa en las diferencias de titulación para alcanzar la dosis efectiva, interacciones y efectos colaterales. El tratamiento no farmacológico en los estadios iniciales y tardíos de la enfermedad, las diferentes técnicas de estimulación cognitiva y los ensayos de prevención también serán abordados y discutidos.

Palabras clave: Tratamiento Cognitivo para EA - Bases neuropatológicas - Tratamientos farmacológicos actuales - Tratamientos no farmacológicos - Prevención - CAED.

TREATMENT OF ALZHEIMER DISEASE COGNITIVE SYMPTOMS

Summary

This chapter will focus in the currently treatments for Alzheimer Disease. The meeting points in the proposed pathogenesis of the disease are the cholinergic and the cascade amyloid hypothesis based mainly in postmortem brain changes: 1- Pathological based on greater density of neuritic plaques and the characteristic presence of neurofibrillary tangles associated with neuronal loss, synaptic alterations and evidence for chronic inflammatory reactions, 2) Biochemical based on major depletion of cortical cholinergic innervation, dramatic loss in levels of biochemically determined choline acetyltransferase, accumulation of beta-amyloid peptide, oxidation, glutamatergic excitotoxicity and activation of the apoptotic cascade. The currently available therapies based on the hypothesized pathophysiology of AD are: Acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine and galantamine) and the NMDA receptor inhibitor Memantine.

None of the "head to head" analyses done with cholinesterase inhibitors (CI) were able to demonstrate a between group effect for efficacy. However the treatment planning is based on their differences, their titration phase to reach the therapeutic doses, interactions and side effects. The non pharmacological treatment in the early and late stages of the disease, the different cognitive stimulation techniques and available prevention trials are also addressed and discussed.

Key words: AD Cognitive Treatment - Neuropathological bases - Current treatments - Non pharmacological treatments - Prevention strategies - CAED..

Las medidas terapéuticas empleadas en el tratamiento de las demencias incluyen como se dijo anteriormente, medidas no farmacológicas, que deben indicarse siempre. Prescribir un fármaco, lleva pocos minutos, pero orientar al paciente y a la familia implica un mayor consumo de tiempo.

En este capítulo se abordarán la fisiopatogenia y el tratamiento de los déficits cognitivos, considerando no sólo las medidas farmacológicas sino también las no farmacológicas que incluyen a la estimulación cognitiva.

Etiopatogenia

Dado que el síndrome demencial puede presentar diferentes etiologías, la fisiopatogenia dependerá de la causa. En las demencias degenerativas o primarias (DDP) se produce hipofunción o pérdida de neuronas y sinapsis debido a una alteración aún no conocida del metabolismo neuronal existiendo una vulnerabilidad regional y neuronal selectiva inicial, usualmente asociada al depósito de sustancias anormales extracelulares y materiales de inclusión intraneuronal. En las demencias secundarias la pérdida y disfunción neuronal se relacionan con una causa conocida que afecta en forma secundaria al metabolismo neuronal (vascular, traumatismo, masa ocupante de espacio, alteraciones metabólicas, infecciosas). En las demencias mixtas existe más de una causa suficiente para originar el perfil clínico del síndrome demencial siendo el tipo más frecuente de combinación la DDP y la enfermedad cerebrovascular. Este es un aspecto importante, dado que en los gerontes suele existir una pluralidad de causas que pueden afectar el desempeño intelectual.

En general, la topografía de la lesión determina la clínica, mientras que el tipo de lesión (vascular, inflamatoria, degenerativa, etc.) determina la rapidez de progresión. La relación entre la clínica y la topografía lesional hizo que se consideraran las demencias predominantemente corticales, cuyo paradigma es la enfermedad de Alzheimer (EA), y las demencias predominantemente subcorticales representadas típicamente por la Parálisis Supranuclear y la enfermedad de Huntington (EH) (1, 57).

Dado que la EA constituye la DDP primaria más común luego de los 65 años, comprendiendo el 50 a 65 % de los casos, la más estudiada y la primera en la cual se demostró un tratamiento eficaz, solo se describirán los conocimientos actuales sobre su probable fisiopatogenia.

Los dos marcadores patológicos clásicos de la EA son: 1- las placas neuríticas (PN), depósitos extracelulares de amiloide compuestos principalmente por el péptido β -amiloide (β A) de 1/42 a 43 aminoácidos, en las que el centro amiloide está rodeado de un cúmulo de neuritas distróficas y una corona de células gliales y 2- la degeneración neurofibrilar (DNF), representada por ovillos intraneuronales y hebras extracelulares residuales, tras la muerte celular, compuestos principalmente por una forma hiperfosforilada de la Proteína Asociada a Microtúbulos (TAU) que alteraría el ensamblado apropiado de los microtúbulos y el transporte axonal.

La distribución lesional afecta inicialmente la corteza entorrinal y finalmente alcanza las áreas asociativas neocorticales, temporales, parietales y frontales, con relativo respeto de las áreas corticales primarias. A pesar de que existe patología cortical conspicua, esta también afecta en forma importante estructuras subcorticales. Como resultado de este proceso lesional se produce una pérdida sináptica y una afectación de los sistemas neuroquímicos, especialmente de neuronas glutamatérgicas corticales y colinérgicas del Núcleo Basal de Meynert (NBM).

La Hipótesis Colinérgica de la EA se basó en la demostración de la depleción de neuronas colinérgicas y de la enzima de síntesis de la acetilcolina (ACh), la acetilcolina sintetasa a nivel del NBM a mediados de la década del 70 (14, 8) y condujo al desarrollo de sustancias que reforzaban la transmisión colinérgica. En este grupo de fármacos se encuentran los anticolinesterásicos, que demostraron por primera vez un beneficio en el tratamiento de la EA.

El avance del conocimiento, permitió describir algunas de las etapas que preceden al depósito del amiloide extracelular. La Proteína Precursora de β A (PP β A), codificada a nivel del cromosoma 21, asociada a la membrana (6), es procesada por las enzimas α , β , y γ secretasas. El fraccionamiento de la PP β A por la α - γ secretasas genera un péptido soluble y reduce la formación de péptido A β 1-42. El fraccionamiento de la PP β A por la β - α secretasas, proteasas transmembrana, forma el péptido A β 1-42 insoluble y principal componente de la PN. El receptor de lipoproteínas de baja densidad estaría localizado en regiones de la membrana que también contienen las secretasas e interactuaría con la PP β A.

La hipótesis de la "cascada amiloide" (12) se basa en la observación del incremento del amiloide cerebral en: 1- casos familiares con comienzo temprano de la EA y mutaciones en los genes de las presenilinas 1 (PS-1) y 2 (PS-2), localizados respectivamente en los cromosomas 14 y 1, 2- desarrollo de EA durante la edad media de la vida en pacientes con Síndrome de Down que poseen 3 copias del cromosoma 21 que codifica para la PP β A, y 3- el genotipo ϵ 4 de la APOE, codificado a nivel del cromosoma 19, se relaciona con un mayor riesgo de EA (20, 47), una presentación más temprana de la misma (13, 25) y una mayor severidad de los defectos cognitivos (36, 46).

Estas observaciones generaron la idea de que el depósito del péptido β A podría cumplir un papel central en la fisiopatogenia de la EA (20) sea por propiedades tóxicas per se del péptido y/o debida a un mecanismo de daño secundario por: 1- stress oxidativo; 2- activación inflamatoria de la microglia y la astrogliia; 3- activación de proteínas pro-apoptóticas del tipo quinasas; 4- liberación excesiva del neurotransmisor excitatorio glutamato con activación de los receptores de glutamato NMDA y 5- posible activación de proteínas fosforiladoras de la proteína TAU con producción de DNF (12).

El conocimiento de estos mecanismos fisiopatogénicos en la EA generó la búsqueda de estrategias terapéuticas dirigidas a: 1- incrementar la remoción del péptido mediante inmunización con el A β , 2- disrupción de su agregación fibrilar y/o modulación del transporte A β mediante el control de las lipoproteínas transportadoras de colesterol y sus receptores, 3- reducción del procesamiento de la PP β A a través de la vía amiloideogénica mediante inhibición de la β -secretasa, 4- reducción del stress oxidativo, 5- reducción de la activación de mecanismos inflamatorios y/o pro apoptóticos, 7- reducción de la excitotoxicidad mediante modulación de los receptores glutamatérgicos.

Sin embargo, aun no es claro si el depósito de amiloide: 1- es el evento inicial, 2- provoca el resto de las manifestaciones patológicas, 3- contribuye a las manifestaciones clínicas. Se acepta que el depósito de amiloide cerebral es más precoz que la DNF y necesario, pero no suficiente para provocar la EA ¿Pero cuál es el mecanismo por el que la neuropatología de la EA produce trastornos cognitivos y conductuales?

3.- Correlato anatomoclínico

El deterioro cognitivo en la EA se manifiesta clínicamente cuando las PN y la DNF comprometen corteza entorrinal (CER) e hipocampo y se extienden hacia la neocorteza aso-

ciativa. Las lesiones neuropatológicas de la EA pueden desarrollarse una o 2 décadas antes de la clínica, según la reserva funcional, el nivel educativo y laboral de cada sujeto. El daño precoz de la región temporo hipocámpica EA se manifiesta clínica y tempranamente por un trastorno de la memoria episódica, con marcada dificultad para retener la información nueva y escaso beneficio en las pruebas de recuerdo facilitado por claves. El compromiso de la neocorteza asociativa temporo parietal explican los trastorno del lenguaje (anomias, parafasias), la apraxia (inicialmente ideomotriz y luego conceptual con la progresión de la enfermedad) y la desorientación espacial. El compromiso de las regiones asociativas del lóbulo frontal explica los síntomas no cognitivos de tipo motor y conductual, predominando la apatía y la depresión que puede constituir una de las primeras manifestaciones de la enfermedad.

El grado, la combinación variable, la precocidad, la selectividad y rapidez de progresión de daño de cada uno de los circuitos frontosubcorticales involucrados (2) según heterogeneidad neuropatológica de la EA determinará una combinación y espectro clínico variable de los trastornos motores y conductuales.

La disrupción del circuito prefrontal caudado dorsolateral altera las funciones ejecutivas (FE). Los defectos en la FE producen trastornos en la integración de la información relevante, reducción de la capacidad conceptual, con repertorio limitado y/o estereotipado de respuestas, dificultad para mantener una tarea en curso, perseveración e inflexibilidad, con errores en el auto-monitoreo de la conducta y dificultad para adaptarse a situaciones de cambio (2). El mayor o menor compromiso funcional inicial podría relacionarse con la severidad de la disfunción ejecutiva, presente en las etapas iniciales de la enfermedad, y explicar la disociación en ciertos pacientes con marcado compromiso de la memoria pero un aceptable desempeño funcional.

En cambio, la interrupción de los circuitos orbitofrontales y cíngulo anterior (30) produce pérdida del control inhibitorio frontal expresado por irritabilidad, reducción del umbral para la frustración, impulsividad, desinhibición, familiaridad inapropiada, reducción de la empatía, errores en la toma de decisiones con acciones inapropiadas en tiempo y lugar para alcanzar una meta apropiada al objetivo y al entorno (30), dependencia a los estímulos del entorno con imitación automática de los gestos de otros, y/o utilización forzada de objetos (26).

4. Tratamiento Farmacológico

4.1. Anticolinesterásicos

Los anticolinesterásicos (IAChE) son una familia de fármacos que actúan inhibiendo la enzima acetilcolinesterasa que degrada la acetilcolina a nivel del espacio sináptico, enlenteciendo la evolución de la EA.

Las drogas actualmente disponibles en clínica asistencial y que demostraron eficacia a nivel cognitivo, conductual y funcional evaluadas a partir de los principios de Medicina Basada en la Evidencia son Donepecilo, Rivastigmina y Galantamina. Cochrane en su revisión del 2006 recomienda su uso para las formas leves a moderadas de la enfermedad (7).

Donepecilo

Es un derivado piperidínico, que inhibe reversiblemente a la acetilcolinesterasa. Su absorción es del 100% por vía oral cuando se administra con las comidas. Presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (96%) y una 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 y su excreción es principalmente por vía urinaria. Dado el perfil farmacocinético, sus concentraciones plasmáticas pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con ketoconazol o quinidinas, ISRS (inhibidores del citocromo P450), o pueden disminuir cuando se administra con difenilhidantoína, fenobarbital, carbamazepina y rifampicina (inductores del CYP 3 A4 y 2D6).

La eficacia del donepecilo fue inicialmente evaluada en dos grandes estudios a doble ciego controlados con placebo, que mostraron un cambio significativo a nivel cognitivo entre los pacientes tratados y sus controles (42, 43). Otros estudios demostraron utilidad luego de un año en las formas leves a moderadas (33, 59) y en las formas más severas de la enfermedad (16).

El tratamiento comienza con 5 mg en una sola toma diaria 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. Se une un 40% a proteínas séricas y a pesar de que su vida media plasmática es de 1,5 horas se usa en dos tomas diarias ya que se une covalentemente a la enzima con una duración de acción de 7 a 9 horas. Se metaboliza localmente por hidrólisis y se elimina en un 95% por vía urinaria.

La eficacia de la rivastigmina fue probada tanto a nivel cognitivo, conductual y funcional en cuatro grandes estudios a doble ciego controlados con placebo (3, 4). 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 (41). En estudios a largo plazo (96 semanas) se corroboraron los efectos beneficiosos y se observó un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad (15)

La rivastigmina se debe utilizar en dosis de 6 a 12 mg/d repartidos en 2 tomas diarias, ya que dosis inferiores no han mostrado eficacia. Debería ser administrada con las comidas. Para alcanzar la dosis útil se debe comenzar con 2 tomas de 1,5 mg cada una e ir aumentando progresivamente cada 4 semanas a 3 mg dos veces al día, 4,5 mg dos veces al día y 6 mg dos veces al día.

Galantamina

La galantamina 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. La unión a proteínas plasmáticas es baja (18%), la vida media plasmática es de 5 a 6 horas y se debe administrar dos veces por día en su forma común y una vez en su forma de liberación prolongada.

Cuatro estudios a doble ciego controlados contra placebo han demostrado efectos beneficiosos a nivel cognitivo y conductual con baja incidencia de efectos adversos (39, 54)

La dosis eficaz demostrada en estos estudios es de 16 a 24 mg. El tratamiento se comienza con 4 mg que se administran en dos tomas diarias, aumentándose al mes a 16mg/día y a los dos meses a 24 mg/día, siempre en 2 tomas diarias.

Los efectos adversos comunes con esta familia de drogas son los colinérgicos: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, pérdida de peso, calambres musculares, cefalea, alteraciones del sueño, etc.), que se pueden minimizar si se incrementa la

dosis en forma lenta. Se debe tener precaución con su uso en pacientes con alteraciones cardíacas (por su efecto vagotónico puede producir bradicardia o anormalidades de la conducción aurículoventricular), 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.

Debido a la acción colinomimética de estas drogas se desaconseja su utilización en casos con trastornos evidentes de la conducción cardíaca, úlcera gastroduodenal activa, asma y EPOC.

El tratamiento debe ser iniciado lo más precozmente posible. ¿Cuánto tiempo se debe continuar? Si bien aún no hay suficientes datos para tener una respuesta concluyente a esta pregunta, varios reportes indican que los pacientes con EA que han respondido favorablemente a este grupo de drogas, al suspenderlas pueden tener una declinación significativa en sus rendimientos en actividades de la vida diaria o reaparición de los trastornos de conducta. Por otro lado, cuando se percibe pérdida de eficacia del inhibidor o aparición de efectos adversos intolerables, el fármaco puede ser cambiado por otro IAChE. En el caso del donepecilo, dada su larga vida media (70 horas) se sugiere un período de lavado de 1 a 2 semanas antes de iniciar la terapia con otro anticolinesterásico para evitar potenciales efectos tóxicos.

Las drogas anticolinesterásicas han demostrado ser clínicamente efectivas en la EA tanto a nivel cognitivo como conductual y funcional. Para su utilización se deberá hacer un correcto balance entre el perfil médico del paciente (por ej.: presencia de arritmias, etc.), la etapa evolutiva de la EA (menor respuesta a mayor deterioro del paciente), la tolerancia individual, y la respuesta a la droga utilizada. De todo esto deberá surgir la estrategia terapéutica adecuada.

El siguiente cuadro resume las características de estas drogas:

4.2. Moduladores Glutamatérgicos

La estimulación persistente de los receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) a nivel del sistema nervioso central, es considerada como uno de los mecanismos que contribuye a los fenómenos neurodegenerativos que ocurren en la enfermedad de Alzheimer. El memantine, un aminoadamtano, es un antagonista voltaje dependiente, no competitivo del receptor NMDA, de moderada afinidad, cuya acción consiste en bloquear los efectos de los niveles tóxicamente elevados de glutamato, preservando la actividad fisiológica.

En 1999, Winblad y Poritis (58) realizaron un estudio en 151 pacientes institucionalizados con demencia avanzada (49% Enfermedad de Alzheimer y 51% Demencia Vasculare) y observaron una mejoría en los puntajes de dependencia comparado con placebo (p=0.016) y una respuesta positiva en la impresión clínica de cambio (73% vs. 45%, p<0.001).

Posteriormente Reisberg y col. (40) en 252 pacientes con Enfermedad de Alzheimer moderada a severa observaron un efecto beneficioso vs. Placebo en parámetros neuropsicológicos, utilizando la escala SIB (Severe Impairment Battery) y en las actividades de la vida diaria. La memantina fue bien tolerada, con un perfil de seguridad aceptable.

Los eventos adversos con una incidencia mayor en el grupo de memantine con respecto al placebo fueron: mareos, cefaleas, constipación y confusión. Con menor frecuencia (<5% de los pacientes) se observaron hipertensión, somnolencia y alucinaciones visuales.

En pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa que ya estaban recibiendo tratamiento con donepecilo en dosis estables a los que se agregó memantine o placebo, también pudo observarse una mejoría cognitiva, menor tasa de declinación en las actividades de la vida diaria y menor tasa de incidencia de síntomas conductuales, en el grupo en el que se agregó memantine. La asociación con donepecilo no se acompañó de mayor tasa de eventos adversos (53).

Tabla 1 Diferentes propiedades farmacológicas de los Anticolinesterásicos			
	Donepecilo	Rivastigmina	Galantamina
Clase química	Piperidina	Carbamato	Alcaloide Phenantrene
Selectividad cerebral	si	si	no
Inhibición enzimática	ACE	ACE BuCE	ACE
Selectividad por isoformas ACE	no	G1	no
Otros mecanismos	no	no	Modulación nicotínica
Vida media plasmática (en horas)	50-70	1-1,5	7
Duración de la inhibición (en horas)	50-70	10-12	7
Metabolización	2D6, 3A4	hidrólisis	2D6, 3A4
Unión a proteínas	96%	40%	18%
Interacciones con drogas	si #	ninguna	Si #
# Potenciales interacciones con agentes antiepilépticos, inhibidores e inductores de la citocromo P450			

En una revisión sistemática realizada sobre los ensayos clínicos randomizados comparados con placebo de memantina en enfermedad de Alzheimer moderada a severa se observó que en dos de tres estudios de 6 meses de duración, la memantina mostró un leve efecto beneficioso a nivel cognitivo ($p < 0.0001$), en actividades de la vida diaria ($p < 0.003$) y a nivel conductual ($p < 0.004$). Del mismo modo se observa ese beneficio en la impresión clínica de cambio ($p < 0.0001$) (5).

La dosis de inicio de la memantina es de 5 mg por día y se aconseja realizar un aumento gradual de 5 mg por semana hasta llegar a la dosis eficaz que es de 20 mg/día repartidos en dos tomas.

La memantina es eliminada mayormente por vía renal, por lo tanto deberá tenerse precaución en pacientes con función renal comprometida y está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal.

Los datos disponibles con respecto a la eficacia en los estadios leves de la enfermedad no son concluyentes. El CAED considera que la memantina está indicada como monoterapia o en asociación con inhibidores de la acetilcolinesterasa en la Enfermedad de Alzheimer moderada a severa.

5.- Tratamiento no Farmacológico

La problemática del paciente con demencia implica conocer diversos factores que hacen que el tratamiento sea muy amplio. En la práctica médica, la concurrencia a una consulta promueve en el profesional la explicación del cuadro clínico, su diagnóstico y el tratamiento ulterior. Habitualmente las pautas de tratamiento son esencialmente farmacológicas y la explicación del médico se halla centrada en los aspectos fármaco-terapéuticos.

La demencia implica una problemática mayor, habitualmente hay una gran preocupación familiar, una sobrecarga del conviviente que puede alterar la relación con el paciente, con su familia y su propia salud. La situación económica financiera a veces difícil, se halla agravada por los costos de la enfermedad y porque el afectado es a veces el sostén económico de la familia. Los síntomas cognitivos y conductuales, expresión del derrumbe físico y psíquico del paciente, impactan afectivamente en la familia de una manera singular, las co-morbilidades comienzan a aparecer y la progresión de la enfermedad es inexorable hacia el desenlace final.

En virtud de lo expresado, el tratamiento no farmacológico siempre se halla presente y debe ser tenido en cuenta por el profesional a fin de lograr una mejor calidad de vida del paciente y de su núcleo familiar. El tratamiento no farmacológico de los síntomas conductuales será tratado en otro capítulo de esta publicación.

Se deben tener en consideración los siguientes aspectos:

5.1: Cuidadores

5.2: Comunicación con el paciente

5.3: Problemas de memoria

5.4: Vida cotidiana

5.5: Aspectos económicos y legales

5.1. Cuidadores

La demencia la padece el paciente y la sufre la familia. Pero en realidad no todos los integrantes de la familia son afectados de la misma manera, debido a que algunos no conviven con el paciente, o no tienen la misma carga afectiva o reaccionan frente a la enfermedad de distinta manera. La atención en general del paciente recae habitualmente sobre un miembro de la familia más que en otro. A este integrante se lo llama cuidador.

¿Qué se debe hacer, como médico, con el cuidador?

1. Informarlo de las características de la enfermedad.
2. Protegerlo para evitar daño en su salud a consecuencia de la sobrecarga por la nueva tarea que tendrá en el futuro.

En los familiares de los pacientes con demencia hay una alta frecuencia de trastornos psiquiátricos, observándose ansiedad y síntomas depresivos especialmente en mujeres cuidadoras (30). El consejo médico debe estar destinado a proteger la salud psicofísica para evitar lo que se llama el síndrome de sobrecarga del cuidador, que no es otra cosa que una respuesta inadecuada a un stress emocional crónico con agotamiento físico y/o psicológico.

Por ello se debe evaluar el esfuerzo del cuidador, teniendo en cuenta que el médico no se encuentra ante un paciente sino ante dos, pues el cuidador lo es potencialmente. Se debe estar atento a signos y síntomas de ansiedad y/o depresión que puedan orientar hacia la sobrecarga del cuidador.

Para evitarlo o bien disminuir sus consecuencias algunos de los consejos que se pueden brindar incluyen:

- * Tener la máxima información posible de la enfermedad.
- * TODOS los familiares deben participar en el cuidado del paciente.
- * Evaluar las necesidades económicas.
- * Asesoramiento médico legal.
- * Conectarse con Grupos de Autoayuda.
- * Dedicar tiempo a la distracción: salidas, lecturas, realizar actividad física, la práctica de yoga – meditación (56). etc.
- * Buscar personas para que asistan al paciente, aliviando la carga al cuidador durante algunas horas del día o en algunos días.
- * Apoyo psicológico o psiquiátrico.
- * No descuidar la higiene personal, alimentación, descanso y ocio.
- * Tratar que el cuidador no abandone a su familia.

Todas estas medidas tienen por objeto preservar la capacidad de acción del cuidador, pues en definitiva de su bienestar va a depender la atención que reciba el paciente.

5.2. Comunicación con el paciente

El lenguaje es la base de la comunicación entre las personas. Debido a las características clínicas de la patología, los trastornos en la comunicación son una constante en estos cuadros. Múltiples mecanismos intervienen para que ocurra esta dificultad: hay alteraciones en el lenguaje, tanto en la expresión (dificultad en nominar objetos o un lenguaje hipofluente con circunloquios y parafasias) o bien tienen dificultades en la comprensión. Asimismo, se encuentra afectada la lectura y la escritura en distinto grado y según el momento evolutivo. Sumado a esto se halla presente la falta de conciencia de su déficit por parte del paciente lo que torna más dificultosa la comunicación.

Estas alteraciones producen a veces irritabilidad en el cuidador y cuadros de excitación en el paciente. Por ello se deben conocer las dificultades en la comunicación, establecer un adecuado estudio del lenguaje y determinar cuál es su capacidad funcional. Se debe insistir en tener una comunicación sencilla y clara con el paciente, darle tiempo para su respuesta, respetar su forma de pensar, mantener la calma, no elevar el tono de voz, reforzar las palabras con gestos suaves o con objetos que ayuden a una mejor comprensión y no discutir. Ante problemas de comunicación pensar también en otras causas: enojo, comienzo de una depresión, cansancio, aburrimiento, existencia de dolor o alguna molestia.

5.3. Problemas de memoria

La pérdida de la memoria es el síntoma cardinal en la Enfermedad de Alzheimer. El médico puede dar a los familiares consejos para estimular al máximo la memoria, permitiendo una ejercitación diaria en tareas cotidianas, además de la estimulación cognitiva.

Algunas de las medidas que se aconsejan son las siguientes: ayudarlo a buscar lo que no encuentra, hacerlo junto con él, no contrariarse por alguna pérdida, hablar de hechos del pasado, especialmente los importantes desde el punto de vista afectivo para el paciente, siempre que su recuerdo no sea doloroso, mostrarle fotos o videos y hablar de lo que allí se observa, comentar películas, libros y noticias de actualidad, hacerlo participar de las decisiones hogareñas o laborales, esto es muy importante pues aunque no se tome en cuenta su opinión, el paciente se siente aún útil y considerado. También es útil compartir pasatiempos: dominó, juegos de naipes, damas; planificar las actividades de la vida diaria y mantener la rutina, escribiéndole las tareas a realizar; vigilar el lugar donde guarda el dinero, documentos, objetos de valor, etc.; tener junto al teléfono, un listado corto de los números más útiles e imprescindibles; no dejar a su alcance medicamentos.

Estas medidas, entre otras que se pueden realizar cotidianamente, complementan al programa de rehabilitación diseñado por el neuropsicólogo, de acuerdo a las áreas y grado de afectación.

5.4. Vida cotidiana

Las actividades diarias se modifican en los pacientes con demencia a medida que progresa la enfermedad, requiriendo primero una supervisión y luego se debe ayudar a realizarlas.

Higiene personal

El paciente demente puede considerar innecesario el baño, u olvidarse de él o de cómo hacerlo. Puede tener temores al agua o a caerse en el baño o desconocer el manejo de los sanitarios. En razón de esto, esta actividad debe ser monitoreada por el cuidador y vigilar las eventuales dificultades que se presenten, no sólo para ayudar al paciente sino también para evitar accidentes.

Alimentación

La pérdida de peso es frecuente en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer y su severidad se incrementa con la progresión de la enfermedad, siendo un factor predictor de mal pronóstico. La pérdida de peso a veces precede al diagnóstico y puede ser considerada como parte del cuadro clínico. Por ello es importante evaluar el estado nutricional del individuo y efectuar las correcciones necesarias (17).

En este punto se debe considerar las características de la dieta que reciben los pacientes con demencia y las medidas generales para favorecer su suministro, pues a medida que progresa la enfermedad, los pacientes olvidan que comieron y desconocen el horario de las comidas, tienen incapacidad para usar los utensilios y finalmente se agregan problemas motores que dificultan la deglución. Todo ello contribuye entonces a un deficitario estado nutricional, para disminuir su impacto, se debe procurar una dieta balanceada y variada, cumpliendo con las restricciones debidas a patologías concomitantes, con una adecuada ingesta de líquidos. Es importante tener como objetivo la independencia para comer por parte del paciente y en lo posible realizar el acto de la comida con toda la familia para favorecer su integración social.

Vestido

Tener en cuenta que en la dificultad en vestirse intervienen distintos mecanismos: trastornos motores, apraxias, trastornos de memoria y conductuales (desinhibición) entre otros.

5.5. Aspectos económicos y legales

Cuando comienza con su deterioro cognitivo muchas veces el paciente con demencia se halla en plena actividad laboral. Por ello, de acuerdo a la responsabilidad de la tarea, se debe ser muy cuidadoso en la evaluación funcional para no poner en riesgo sus bienes y la integridad física propia o de terceros a consecuencia de su enfermedad.

Luego de un correcto diagnóstico y una exhaustiva evaluación neuropsicológica y funcional, se debe determinar si el paciente se halla en condiciones de seguir con su actividad, teniendo en cuenta el nivel de exigencia y responsabilidad laboral.

Aspectos económicos

Los siguientes son algunos consejos que se deben dar al paciente y a la familia respecto a su actividad económica: debe dejar de manejar sus cuentas y negocios apenas se adviertan dificultades en el cálculo y manejo del dinero, acompañarlo en la compras y ayudarlo a pagar, ir siempre a los mismos negocios, darle pequeñas cantidades de dinero en efectivo, extenderle una lista por escrito de las cosas a comprar para que eventualmente se la muestre al comerciante conocido.

Aspectos legales

Conocer los aspectos legales que comprenden a los pacientes con demencia permite utilizar mecanismos de protección. Si el paciente va a ser incapacitado se preverá una tutoría (generalmente cónyuge o hermanos), para cumplir con la protección de los bienes, la atención alimentaria y supervisar el control médico. Se debe tener presente que incapacitar no es querer menos al paciente sino que es un mecanismo de protección jurídica y económica.

Aspectos laborales

El paciente debe abandonar su profesión cuando ésta exige un elevado nivel intelectual y es fácil que se produzcan errores o si el trabajo implica riesgos para sí o para terceros. Si puede seguir trabajando, prestarle el apoyo necesario, supervisar su tarea y no insistir sobre sus errores. De ser posible buscar una actividad alternativa, de menor complejidad y responsabilidad, acorde a su capacidad funcional debido a que la inactividad es negativa tanto para el paciente como para el cuidador.

Conducción de vehículos

Esta situación es quizás una de las más complicadas para tratar con el paciente. Son varios los motivos por los que se halla habitualmente resistencia para dejar de conducir vehículos. En primer lugar, porque ello representa una independencia para el paciente, por otra parte, en el caso de la Enfermedad de Alzheimer, la preservación de la memoria procedural hace que pueda realizar el manejo con relativa eficacia, si bien los trastornos en la orientación marcan dificultades manifiestas. Además, el paciente a veces llega al consultorio conduciendo su automóvil e incluso realiza cierta actividad laboral, lo que hace difícil disuadirlo de la idea de abandonar la conducción de su vehículo.

Se le debe explicar al paciente y a la familia los eventuales riesgos para sí y para terceros que pudieran ocurrir a causa de un accidente producido por la discapacidad que tiene el

enfermo no sólo por su patología sino por la medicación que pudiera recibir. El recurso legal, esto es el retiro de la licencia de conductor, contribuye muchas veces a resolver este problema. Pero cuando se halla marcada resistencia por parte del paciente, es útil emplear ciertas estrategias, como por ejemplo, ponerle dificultades para el arranque del vehículo, esconder las llaves o vender el automóvil.

6.- Prevención en la Enfermedad de Alzheimer

Desde el punto de vista farmacológico aún no hay ninguna evidencia. Comentaremos rápidamente ciertos estudios de prevención en marcha. Existen ciertos factores que aumentan el riesgo de forma variable y pueden ser corregidos y hay que considerarlos.

Vale decir que de alguna manera se pueden tratar de corregir, previo a la aparición de la enfermedad, ciertos factores que suelen incrementar su riesgo.

La importancia radica en que retrasar la aparición de la enfermedad en 5 años puede significar disminuir en un 50% la prevalencia en la próxima generación.

Algunos de estos factores son:

* Bajo nivel educativo. Con estimulación cognitiva (ver luego)

* HTA: La Hipertensión Arterial es un FR para EA, en un estudio epidemiológico demostró tener un Odds Ratio de 1.97- La hipotensión diastólica también ha sido asociada a EA (Riesgo Relativo de 1.7) El tratamiento antihipertensivo se ha asociado a preservación de la función cognitiva en el adulto mayor en un estudio comunitario a 6 años (36).

Los inhibidores de la ECA (IECA, antihipertensivos que actúan inhibiendo la acción de la Enzima Convertidora de la Angiotensina) podrían ser útiles en la enfermedad de Alzheimer. Un estudio japonés, muestra cómo estos IECA pueden retrasar el declive cognoscitivo en las formas leves y moderadas de la enfermedad de Alzheimer, especialmente aquellos que, como el Captopril, atraviesan la barrera hematoencefálica. Existen evidencias de que algunos componentes del sistema renina-angiotensina podrían jugar un papel importante en los procesos de memoria y aprendizaje. La Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) está hiperexpresada en el hipocampo, córtex frontal y núcleo caudado de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por otra parte, los IECA (Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina) han mostrado regresión del daño neuronal y mejoría del comportamiento en modelos animales de enfermedad de Alzheimer. Los pacientes tratados con IECA penetrantes a través de la barrera hematoencefálica (captopril o perindopril) experimentaron un ritmo más lento de declive cognoscitivo en comparación con los sujetos tratados con los otros medicamentos (38).

* Dislipidemia: el uso de estatinas ha sido referido como que mejora la evolución en el período presintomático de los pacientes sean o no hipercolesterolémicos. Esto ha sido refutado por otros autores. En el NIH está en curso un estudio para dilucidar este problema. Las estatinas bloquean la HMG-CoA reductasa y también la producción de amiloide Aβeta) (un estudio reveló datos positivos con Lovastatin, Pravastatin y atorvastatin) NIA CLUSP Study Simvastatin vs Placebo Phase III) (22)

* Dieta: balanceada, nula en grasa animal polisaturadas, rica en vegetales y frutas, aceite vegetal hidrogenado poliinsaturados, pobre en carnes rojas, mayor cantidad de carne de pescado y pechuga de pollo. Quesos y leche descremados, cereales. Balanceada en hidratos de carbono

(galletas, fideos, pan). De 6 a 8 vasos de agua por día, no nos olvidemos que en un enorme porcentaje nuestro cerebro contiene agua. Es permitido de medio a un vaso de vino tinto por día.

* Diabetes-Insulinorresistencia. La diabetes ha sido considerada por largo tiempo un FRV para la DV. Hallazgos epidemiológicos recientes sugieren que la DBT también incrementa el riesgo de EA esporádica. Las anormalidades de la insulina como la resistencia insulínica contribuyen a la fisiopatología y clínica de la EA. La insulina juega un rol importante en el metabolismo energético cerebral, especialmente en el lóbulo temporal medial e hipocampo. Además, la insulina juega un papel importante en la regulación de la síntesis del amiloide Aβeta 42 (la insulina comparte con el Aβeta 42 la misma enzima de clivaje) Esto sobre todo se manifiesta con EA que presentan insulino resistencia. Recientemente se han publicado trabajos que muestran que las drogas que permeabilizan la resistencia insulínica como la rosiglitazona benefician el perfil cognitivo en pacientes con EA, diabéticos o no. El tratamiento de la resistencia insulínica puede reducir el riesgo o retardar la aparición de la EA (18).

* Inactividad física.

Estimulación Cognitiva

Los neurocientíficos han comprobado que:

La pérdida de memoria de corto plazo no se debe a la edad o a que las neuronas se mueran y no se regeneren, sino a la reducción del número de *conexiones* de las neuronas entre sí.

Esto sucede por una sencilla razón: falta de uso. Es muy sencillo, así como se atrofia un músculo sin uso, las dendritas también se atrofian si no se conectan con frecuencia, y la habilidad del cerebro para incorporar nueva información se reduce.

Sin embargo, nada como hacer que nuestro cerebro fabrique su propio alimento: las neurotrofinas (51).

Estas son moléculas que producen y secretan las células nerviosas, y actúan como alimento para mantenerse saludables.

Cuanto más activas estén las células del cerebro, más cantidad de neurotrofinas producen y esto generará más conexiones entre las distintas áreas del cerebro.

¿Qué necesitamos hacer con nuestras neuronas, según los estudios de Neurobiología del *Duke University Medical Center* y el consejo del Dr. Gary Small (50), para ampliar nuestra memoria?: sacarlas de su rutina, presentarles novedades inesperadas a través de las emociones, del olfato, la vista, el tacto, el gusto y el oído.

El cerebro se volverá más flexible, más ágil, y su capacidad de memoria aumentará.

Creemos que con nuestro trabajo, ejercicio y mil cosas más que hacemos durante el día, nuestra mente debe estar muy estimulada.

La vida de la mayoría de las personas se lleva a cabo dentro de una serie de rutinas.

Si se piensa cuán diferente es la rutina de la mañana; la ruta hacia el trabajo; la hora en la que comemos o regresamos a la casa; el tiempo que pasamos en el coche, podremos comprender la razón por la cual nuestro cerebro funcione en *automático* y se requiera de tan solo un mínimo de energía.

Las experiencias pasan por las mismas conexiones *neuronales* ya formadas.

Por lo tanto: "No hay producción de neurotrofinas"

Intente, por lo menos, una vez por semana ducharse con los ojos cerrados. Sólo con el tacto, localice las llaves, ajuste

la temperatura del agua, busque el jabón, el shampoo o crema de afeitar. Verá cómo sus manos notarán texturas que nunca habían percibido.

Utilice la mano NO dominante. Coma, escriba, maneje el Mouse de la computadora, abra la pasta y lávese los dientes y abra el cajón con la mano que más trabajo le cueste usar.

Lea en voz alta. Se activarán distintos circuitos que los que usa para leer en silencio.

Cambie sus rutas, tome diferentes caminos para ir al trabajo o a su casa.

Modifique su rutina. Haga cosas diferentes. Salga, conozca y converse con personas de diferentes edades, trabajos e ideologías. Experimente lo inesperado. Use las escaleras en lugar del ascensor. Salga al campo, camínelo, huélalo.

Mejore la ubicación de algunas cosas. Al saber dónde está todo, el cerebro ya construyó un mapa. Cambie, por ejemplo el lugar del bote de la basura; verá la cantidad de veces que arroja el papel al viejo lugar.

Aprenda una habilidad. Cualquier cosa; puede ser fotografía, cocina, yoga, estudie un nuevo idioma. Si le gusta armar rompecabezas o coches tápese un ojo para que pierda la percepción de la profundidad, por lo que el cerebro tendrá que confiar en otras vías

Identifique objetos como monedas. Ponga en su coche una taza con varias monedas diferentes y téngalas a la mano para que, mientras está en el alto del semáforo, con los dedos trate de identificar la denominación de cada una. Como así también trate de memorizar la patentes de los coches que están delante suyo mientras espera la luz verde del semáforo.

Hable en voz alta cuando guarde una cosa, se activarán diferentes circuitos

Minimice su stress para maximizar su memoria. Relájese y otórguese tiempo para tareas de ocio a intervalos regulares.

Un meta análisis de diferentes programas de estimulación cognitiva en enfermedad de Alzheimer mostró que sobre un total de 17 estudios analizados se concluyó lo siguiente (49):

las técnicas de estimulación cognitiva de restauración (estimulación cognitiva en general, entrenando memoria de almacenamiento y evocación; resolución de problemas; prác-

tica de actitudes en conversación; actividad creativa; etc.) fueron superiores a las técnicas de compensación (visualización; aprendizaje procedural y aprendizaje del uso de aparatos; recursos; dispositivos o planes) dado que considerando el tiempo medio de entrenamiento (5 veces por semana por 6 semanas), hicieron que estas técnicas enseñadas se lograsen convertir en hábitos, en estos pacientes.

Los efectos más importantes visualizados con las técnicas de restauración fueron en los dominios de aprendizaje; memoria; función ejecutiva; actividades de la vida diaria y depresión.

Estudios de Prevención Primaria y secundaria en curso

Estrategias de prevención con drogas pueden ayudar respecto de la aparición de nuevos casos de EA, disminuyendo su incidencia o bien disminuyendo la progresividad de la enfermedad y sus complicaciones.

Estudios de prevención primaria están dirigidos a la población general asintomática. Los estudios de prevención secundaria están dirigidos a pacientes con riesgo de padecer EA. La cuestión inmediata ante una droga que aparenta disminuir o frenar la evolución de la EA, es la balanza riesgo-beneficio de estar administrando dicha droga a pacientes no dementes o sujetos asintomáticos. Actualmente todos estos estudios tienen innumerables preguntas sin responder desde lo médico, científico, metodológico regulatorio y ético, si bien los estudios de prevención primaria son deseables porque intervendrían en una precoz etapa patológica de la enfermedad, la mayoría de las drogas como tratamiento anti-patogénico requerirían de una mejor exploración en estudios de prevención secundaria, es decir dirigidos a los pacientes con riesgo elevado de enfermedad (55).

Este artículo, junto a los demás que conforman el presente Suplemento de *Vertex*, *Revista Argentina de Psiquiatría*, reproduce el contenido de la teleconferencia "Atención Primaria en Demencia. Hacia una mirada en común", realizada por el Consortium Argentino para el Estudio de la Demencia (CAED), en agosto de 2006 ■

Referencias bibliográficas

1. Albert M, Feldman R, Willis A. The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 121-130.
2. Alexander G, Crutcher M, DeLong M. Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal and limbic functions. *Prog Brain Res* 1990; 85: 119-146.
3. Anand R, Enz A. Clinical confirmation of preclinical attributes: the ADENA program. *Neurobiol Aging* 1996; 17 (Suppl 4s):S87(a)
4. Anand R, Gharabawi G, Enz A. Efficacy and safety results of the early phase studies with exelon (ENA713) in Alzheimer's disease: an overview. *J Drug Dev Clin Pract*, 1996; 8, 109-116, (b)
5. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jul 20;(3):CD003154. Review Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003154
6. Bird T, Schelleberg GD, Wijsman EM, Martin GM. Evidence for etiologic heterogeneity in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 1989; 10: 432-434.
7. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's Disease (review). *The Cochrane Library* 2006, Issue 4.
8. Bowen M, Smith CB, White P, Davison AN. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiothrophies. *Brain* 1976; 99:459-496.
9. Brodaty H, Green A. Defining the role of the caregiver in Alzheimer' disease treatment. *Drugs aging* 2002; 19 (12):891-898.
10. Cai H & al. BACE is the mayor b-secretase for generation of Ab-peptides by neurons. *Nature Neurosci* 2001; 4: 233-234.
11. Corey-Bloom J, for the ENA 713 B352 Group. 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. *Int J Geriatr Psychopharmacology* 1998, 1:55-65.
12. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 56-67.
13. Dal Forno G, Carson K A , Brookmeyer R, Troncoso J, Kawas C H, Brandt J. APOE genotype and survival in men and women with Alzheimer's disease. *Neurology* 2002; 58: 1182-1188.
14. Davies P, Maloney AJF. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976;2:1403
15. Farlow M. Do cholinesterase inhibitors slow progression of Alzheimer's disease? *Int J Clin Pract*. 2002 (suppl 127), 37-44.
16. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Emir B, Mastey V, Subbiah P 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* 2000; 54(suppl3)A469

17. Gillette-Guyonnet S, Lanque S, Ousset PJ. Nutrition and Alzheimer's disease. *Psychol Neuropsychiatry Vieil* 2005 Mar 3 Suppl 1 S 35-41. Green RC et als. Primary prevention trials in Alzheimer Disease. *Neurology* 2006; 67:S2-S5
 18. Grossman H. Does diabetes protect or provoke Alzheimer's disease. *CNS Spectr* 2003; 8(11): 815-23.
 19. Hardy J., Selkoe D. The amyloid hypothesis of the Alzheimer's disease: problems and progress in the road of therapeutics. *Science* 2002; 207: 353-356.
 20. Hardy J. The genetic causes of neurodegenerative diseases. *Journal of Alzheimer's disease*, 2001; 3(1): 109-116.
 21. Hyman BT, Strickland D, Rebeck GW. Role of the low density lipoprotein receptor-related protein in β -amyloid metabolism and Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 646-650.
- The Safety of Aggressive Statin Therapy: How Much Can Low-Density cholesterol be lowered. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(9) 1225-1231
23. Jewart RD, Green J, Lu CJ, Cellar J, Tune LE. Cognitive behavioral and physiological changes in Alzheimer disease patients as a function of incontinence medications. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005 Apr 13 (4): 324-328.
 24. Kukull WA, Hgdon R; Bowen JD & al. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1737-1756.
 25. Kumar V, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach, J.. An efficacy and safety analysis of rivastigmine in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *Eur J Neurol.* 2000; 7, 159-169.
 26. Lhermitte F, Pillon B, Serdaru M. Human autonomy and the frontal lobe: Part I. Imitation and utilization behavior: A neuropsychological study of 75 patients. *Ann Neurol.* 1986; 19: 326-334.
 27. Lhermitte F. Utilization behaviour and its relation to lesions of the frontal lobes. *Brain* 1983; 106: 237-255.
 28. Li Y, Novotny P, Holman P, & al, Association of late Alzheimer disease with genetic variations in multiple members of the GAPD gene family. *Proc Nat Acad Sci USA* 2004; 101: 15688-15693.
 29. Litvan I, Paulsen J, Mega M, Cummings J. Neuropsychiatric assessment of patients with hyperkinetic and hypokinetic disorders. *Arch Neurol.* 1998; 55: 1313-1319.
 30. Mahoney R, Reagan C, Katona C, Livingston G. Anxiety and depression in family caregivers of people with Alzheimer Disease: the LASER-AD study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005, Sept 13 (9): 795-801.
 31. Mckeith I., Del Ser, T., Spatano P.F., Emre, M, Wesnes, K., Anand R, Cicin Sain A, Ferrara R, Spiegel R. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies. A randomized double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2002; 356, 2031-2036.
 32. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Leni JR, Rogers SL, Perdomo CA and Pratt RD, for the "312" Study Group* A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57:481-488
 33. Moretti R, Torre P, Antoello RM, Cazzato G. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a randomized, controlled, open 22-month study. *J Neurol Sci.* 2002 ; 2003-2004 : 141-6.
 34. Mori E, Lee K, Yasuda M, Hashimoto M, Kazui H, Hirono N, Matsui M. Accelerated hippocampal atrophy in Alzheimer's disease with apolipoproteína E e4 allele. *Ann Neurol.* 2002; 51: 209-214.
 35. Murria MD et aks. Preservation of cognitive function with antihypertensive medication. A longitudinal analisis of a community based simple of african american. *Arch Int Med* 2002; 160:290- 96.
 36. Myers AJ, Goate A M. The genetics in late onset Alzheimer's disease pedigrees. *Science* 2000; 290: 2303-2304.
 37. Ohru T, Tomita N, Sato Nakagawa T, Matsui T, Maruyama M, Niwa K, Arai H, Sasaki H. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology* 2004; 63:1324-1325.
 38. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W, and the Galantamine. USA-1 Study Group* Galantamine in AD. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000; 54:2261-2268
 39. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:1333-41.
 40. Robert P. Understanding and Managing Behavioural Symptoms in Alzheimer's Disease and Related Dementias: Focus on Rivastigmine. *Curr Med Res Opin.* 2002, 18(3) 156-171.
 41. Roger SL, Doody RS, Pratt RD, leni JR. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *Eur NeuroPsychopharmacol* 2000; 10 (3), 195-203.
 42. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24 week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50, 136-145.
 43. Rosen GW, Mohs R, Davis JL. A new rating scale for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141 (11): 1356-1360.
 44. Rosen GW, Mohs R, Davis JL. A new rating scale for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141 (11): 1356-1360.
 45. Scarmeas N, Brandt J, Albert M, Devanand DP, Marder K, Bell K, Ciappa A, Tycko B, Stern Y. Association between the APOE genotype and psychopathologic symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology*, 2002; 58: 1182-1188.
 46. Selkoe D. J. Presenilins, α -amyloid precursor protein and the molecular basis of Alzheimer's disease. *Clin Neurosci Res.* 2001; 1: 91-103.
 47. Seshadri S, Drachman D A, Lippa C F. Apolipoprotein E μ 4 allele and the lifetime risk of Alzheimer's disease: What physicians knows and what they should know. *Arch Neurol.* 1995; 52: 1074-1079.
 48. Sisodia SS, Annnuert W, Kim SH, DeStrooper B. \pm never more enigmatic. *Trends in neurosciences (TINNS)*, 2001; 24 (11): S2-S6
 49. Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer Disease: a meta analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114(2): 75-90.
 50. Small G. What we need to know about age related memory loss. *BMJ* 2002; 324(7352): 1502-1505
 51. Tang BL Inhibitors of neuronal regeneration: mediators and signaling mechanisms *Neurochem Int.* 2003; 42(3):189-203.
 52. Tariot PN, Cumming JL, Katz IR, Mintzer J, Perdomo CA, Schwam EM, Whalem E, A randomized , double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49 (12):1590-1599.
 53. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:317-24.
 54. Tariot, PN; Solomon, PR; Morris, JC; Kershaw, P; Lilienfeld, S; Ding, C; and the Galantamine USA-10 Study Group*. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000; 54:2269-2276
 55. Touchon J, Portet F, Gauthier S. Prevention Trials in Alzheimer disease: one step forward?. *Neurology* 2006; 67 (Suppl 3) S21-2.
 56. Waelde LC, Thompson L, Gallagher-Thompson D. A Pilot study of a yoga and meditation intervention for dementia caregiver stress. *J Clin Psychol* 2004; 60(6): 677-687.
 57. Whitehouse P. The concept of subcortical and cortical dementia: another look. *Ann Neurol* 1986; 19: 1-6.
 58. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14(2):135-7
 59. Winblad, B; Engedal, K; Soininen, H; Verhey, F; Waldemar, G; Wilmo, A; Wetterholm, AL; Zhang, R; Haglund, A.; Subbiah, P, and the Donepezil Nordic Study Group* A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD *Neurology* 2001;57:489-495.