

Usos y abusos de fármacos en pacientes con deterioro cognitivo

Galeno Rojas

*Médico Neurólogo. Laboratorio de Investigación de la Memoria, Hospital Abel Zubizarreta (GCBA)
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina
E-mail: grojas@anmat.gov.ar*

Cecilia Serrano

Médica Neuróloga. Laboratorio de Investigación de la Memoria, Hospital Abel Zubizarreta (GCBA)

Carol Dillon

*Médica Psiquiatra. Laboratorio de Investigación de la Memoria, Hospital Abel Zubizarreta (GCBA)
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina*

Leonardo Bartoloni

Médico Neurólogo. Laboratorio de Investigación de la Memoria, Hospital Abel Zubizarreta (GCBA)

Mónica Iturry

Psicóloga. Laboratorio de Investigación de la Memoria, Hospital Abel Zubizarreta (GCBA)

Ricardo F. Allegri

*Médico Neurólogo. Laboratorio de Investigación de la Memoria, Hospital Abel Zubizarreta (GCBA)
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina*

Resumen

Introducción: El uso irracional de medicamentos para el tratamiento de los trastornos cognitivos puede incrementar los gastos en países en desarrollo. **Objetivo:** Analizar el patrón de prescripción de los medicamentos relacionados con el tratamiento de los trastornos cognitivos y compararlo con los ingresos económicos. **Pacientes:** Se evaluaron en forma prospectiva 313 pacientes que consultaron por olvidos al Laboratorio de Memoria del Hospital Municipal Abel Zubizarreta durante el período de un año. **Resultados:** Para los pacientes la media de ingresos por mes (año 2007) fue 502,81 pesos equivalente a US\$ 152. El 41.55% de los pacientes tenía demencia, 15.65% enfermedad psiquiátrica, 15.01% deterioro cognitivo leve y 27.79% eran normales. Los pacientes recibían un promedio de 2.84 fármacos/día, el 20% recibían al menos una droga para los trastornos cognitivos (9.85% memantina, 6.38% donepecilo y el 4% nootrópicos, vasodilatadores cerebrales o antioxidantes), el 39.3% recibían psicofármacos (28.11 % benzodiacepinas y 9.26 % antipsicóticos atípicos). El 12.76% de pacientes con deterioro cognitivo leve estaban tratados con antidemenciales y el 5.74 % de los sujetos normales recibían antidemenciales. El 4% de los pacientes estaban siendo tratados con muestras médicas. Conclusiones: Nuestra muestra evidenció uso irracional de antidemenciales y psicofármacos.

Palabras clave: Alzheimer - Costo de enfermedad – Demencia - Farmacoepidemiología - Fármacos.

USE AND ABUSE OF DRUGS IN COGNITIVE IMPAIRMENT PATIENTS

Summary

Introduction: Irrational use of drugs for the treatment of cognitive impairment can increase health costs in developing countries. **Objective:** to analyze the pattern of drug prescription related to the treatment of patients with dementia and to compare them with the income of patients. **Patients:** 313 community-based outpatients that sought medical advice for memory problems, in the Memory Center of Zubizarreta General Hospital (Buenos Aires, Argentina), were prospectively assessed during a period of a year. **Results:** Patients' mean income was 502.81 "Pesos Argentinos" which is equivalent to US\$152 per month (2007). Forty one point fifty five percent (41.55%) of the patients had dementia, 15.65% psychiatric diseases, 15.01% mild cognitive impairment and 27.79% were normal. Patients received an average of 2.84 drugs/day, 20% of the patients took at least one drug for cognitive impairment (9.85% memantine, 6.38% donepezil and 4% nootropics, cerebral vasodilators or antioxidants), and 39.3% received psychotropic medication (28.11% benzodiazepines and 9.26 % atypical antipsychotics). Twelve point seventy six percent (12.76%) of the patients with mild cognitive impairment were treated with antidementials, 5.74% of normal subjects received antidementials. 4% of patients were exclusively treated with free samples. **Conclusion:** In our sample irrational degree of using antidemential drugs and psychotropic agents was found.

Key words: Alzheimer's disease - Cost of illness – Dementia – Drugs - Pharmacoepidemiology.

Introducción

En el mundo hay aproximadamente cada mes 800.000 personas de más de 65 años de edad y un 70 % de ellos viven en países en desarrollo (5).

En EE. UU. se estima un costo anual por paciente con demencia tipo Alzheimer de grado leve en US\$ 14.408, ascendiendo a US\$ 36.132 en aquellos con deterioro severo. Esto infiere un costo nacional de US\$ 50 billones (21). En la Argentina, los costos directos anuales de la demencia tipo Alzheimer para el año 2001 eran US\$ 3.420 en los casos leves y US\$ 9.657 en los severos, alcanzando los US\$ 14.447 anuales en casos institucionalizados. El costo correspondiente al tratamiento farmacológico en la enfermedad de Alzheimer era de US\$ 150 por mes (3).

Con respecto al tratamiento farmacológico la Academia Americana de Neurología recomienda el uso de drogas inhibitoras de colinesterasa con un nivel de evidencia clase I (12). Una revisión sistemática Cochrane de 23 ensayos clínicos evaluando los costos totales de los recursos sanitarios muestra que el uso de donepecilo no es ni más ni menos costoso, en comparación con el placebo (8). Otros análisis costo eficacia revelan un beneficio económico con estas drogas (15, 26).

No obstante, en el año 2004 el Grupo Colaborativo "AD2000" publica que el donepecilo no tiene una adecuada relación costo-efectividad y que los beneficios son menores (10). Observaciones similares se hacen en una revisión sistemática (20). Motivo por el cual en el 2006 el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) del Reino Unido limitó el uso de inhibidores de colinesterasa solo a enfermedad de Alzheimer moderada severa (24).

La eficacia clínica, la relación costo efectividad y los beneficios a largo plazo de las drogas para el tratamiento de la cognición son tópicos que continúa aún en revisión.

Otros antidemenciales, como los vasodilatadores cerebrales y periféricos, continúan siendo evaluados por su dudosa eficacia (22, 27).

Con respecto a los síntomas conductuales, incrementan los costos directos anuales asociados con la demencia tipo Alzheimer desde US\$ 10.670 hasta US\$ 14.253 (23).

Los fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer no se encuentran dentro de la "Lista Modelo" de la OMS (Organización Mundial de la Salud) de 306 Medicamentos Esenciales (32). Al día de hoy, no están incluidos dentro del Programa Médico Obligatorio (PMO) de nuestro país (28).

El objetivo de nuestro trabajo fue analizar el patrón de prescripción de medicamentos relacionados con el tratamiento de los trastornos cognitivos y compararlo con los ingresos económicos de los pacientes de la tercera edad.

Pacientes y métodos

Diseño

El estudio consistió en un registro prospectivo de cor-

te transversal de los indicadores del uso de medicamentos durante el período de un año.

Pacientes

Se ingresaron pacientes mayores de 60 años de edad que consultaron por trastornos cognitivos al Laboratorio de Memoria del Hospital Zubizarreta (Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires - GCBA) derivados por médicos de atención primaria, geriatras, neurólogos o psiquiatras del Hospital. Se incluyeron además pacientes derivados de Hospitales Privados y de médicos de cabecera de PAMI (INSPJP, Instituto Nacional de Servicios Sociales para Personas Jubiladas y Pensionadas).

Protocolo de Evaluación

Se firmó un consentimiento informado previo a iniciar toda acción relacionada al protocolo. Todo el trabajo clínico ha estado sujeto a las Reglas ICH de Buenas Prácticas Clínicas, a la última revisión de las declaraciones de Helsinki (1964, Tokio, 1975; Venecia, 1983; HonKong, 1989) y a las reglamentaciones del Ministerio de Salud del GCBA.

Se utilizó un formulario especialmente adaptado para demencias a partir del sugerido en "Cómo investigar el uso de medicamentos en los servicios de salud" de la Organización Mundial de la Salud (4). En el mismo se detalla el acto de prescripción para registrar indicadores básicos del uso de medicamentos.

Ya que el objetivo era estudiar el uso de fármacos para los trastornos cognitivos, se definió como tal aquel fármaco en el que figure en su prospecto de aprobación las siguientes indicaciones: enfermedad de Alzheimer, senilidad, insuficiencia vascular cerebral, demencia multiinfarto, tratamiento de procesos degenerativos seniles, demencia senil, alteraciones de origen cerebrovascular, vasodilatadores cerebrales, agentes vasoactivos, activadores cerebrales.

Se utilizó una Entrevista Neurológica semiestructurada que incluyó los datos sociodemográficos del paciente, los antecedentes clínicos generales, los antecedentes neurológicos o psiquiátricos, los exámenes complementarios para llegar al diagnóstico del trastorno cognitivo y en el caso existente de un trastorno cognitivo, se identificó el diagnóstico específico.

El estado cognitivo fue evaluado mediante el test del estado mental de Folstein (del inglés Mini Mental State Examination - MMSE) (16) y el test del reloj (17), el estado de ánimo mediante la escala de Depresión de Beck (7) y los síntomas conductuales y afectivos con el Inventario Neuropsiquiátrico (INP) (11). Para evaluar la estadificación de la demencia se utilizó la escala clínica de severidad (Clinical Dementia Rating-CDR) (19).

Resultados

Entre abril del 2007 y enero del 2008 fueron evaluados 313 pacientes, 136 fueron derivados del mismo hospital Zubizarreta (servicio de neurología u otros servicios), 13 pacientes provenían de hospitales privados; el

resto de los pacientes de derivaciones de otros hospitales municipales. 203 pacientes habían sido vistos por un médico neurólogo (64.85%).

Presentaban edad media 66.72 (Desvío standard 14.6) años, Femenino 62.93 %, educación formal media 9.37 (Desvío standard 6.25) años. Con respecto a la situación laboral de los pacientes: 21.4% (n=67) continuaban trabajando, 31.62% (n=99) tenían jubilación, 1.27% (n=4) estaban pensionados, 3.83% (n=12) pacientes se consideraban desocupados (no trabajaban ni tenían jubilación), 1.74% (n=7) pacientes abandonaron su trabajo (no tenían jubilación ni certificado de discapacidad). Tenían certificado de discapacidad el 2.55% (n=8) del total de los pacientes. Los pacientes consultaron con una media de 18.5 meses desde el inicio de los síntomas.

Para los pacientes la media de ingresos por mes fue 502,81 pesos equivalente a US\$ 152. Un dólar equivalente a 3.30 pesos (año 2007).

El 56.86% (n= 178) de los pacientes recibía ingresos solamente de su jubilación, el 5.75% (n=18) tenía ingresos gracias al dinero aportado por familiares, el 12.77% (n=40) el 7.02% (n=22) de los pacientes recibía ingresos de su jubilación y les aportaba dinero sus familiares y el 15.01% (n=47) declaró no recibir ningún tipo de ingreso.

Antecedentes

El 46.32% (n=145) de los pacientes tenía diagnóstico de hipertensión, el 9.26% (n=29) diabetes, el 16.29% (n=51) antecedentes cardíacos, el 29.71 % (n=93) dislipemia, el 9.9% (n=31) patología tiroidea, el 8.94% (n=28) traumatismo encefalocraneano previo, el 5.75% (n=18) accidente cerebrovascular, el 3.19% (n=10) epilepsia, el 0.63% (n=2) parkinson, el 15.65% (n=49) patología psiquiátrica, el 3.19% (n=10) enolismo y el 13.09% (n=41) tabaquismo. El 41.21% (n=129) de los pacientes tenía antecedente familiar de enfermedad neurológica o psiquiátrica. El 32.58% (n=102) presentó examen neurológico alterado.

La media del Minimental test fue de 24.74 (DS 5.53) puntos y del Test del reloj de 5.01 (DS 2.38) puntos.

La mediana de la escala de depresión de Beck fue 9 (rango 0-44). Con respecto al Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings: 57 pacientes presentaron delirios en la consulta (Puntaje: mediana 2, rango 1-12), 17 alucinaciones (Puntaje: mediana 4, rango 1-12), 86 agitación (Puntaje: mediana 3, rango 1-12), 155 síntomas depresivos (Puntaje: mediana 2, rango 1-12), 97 síntomas de ansiedad (Puntaje: mediana 3, rango 1-12), euforia 49 (Puntaje: mediana 1, rango 1-12), apatía 114 (Puntaje: mediana 4, rango 1-12), desinhibición 61 (Puntaje: mediana 2, rango 1-12) e irritabilidad 124 (Puntaje: mediana 4, rango 1-12).

El 21.72% (n=68) de los casos presentó una escala CDR mayor o igual a 1 (presentaban compromiso en su vida diaria). De ellos, 45 casos fueron demencia leve (CDR = 1), 17 moderada (CDR = 2) y 6 severa (CDR = 3). Sólo un 21.72% (n=8) de las demencias tenía "certificado de discapacidad".

Del resto de los casos, sin impacto en vida diaria, 179

casos presentó un valor de CDR = 0.5 y fueron clasificados como deterioro cognitivo leve. 29 casos no referían síntomas cognitivos en la consulta (CDR = 0) ya que habían sido derivados por causas administrativas (para renovar licencia de conducir).

En tabla I y II se resumen los antidemenciales y psicofármacos utilizados por los pacientes.

Tabla 1. Descripción de antidemenciales prescriptos por frecuencias porcentuales

Antidemencial	Número de pacientes	Porcentaje del total (n = 313)
memantine	26	9.85%
donepecilo	20	6.38%
mimodipina	5	1.59%
vitamina E	4	1.27%
Idebenona	4	1.27%
acetilcartinina	3	0.95%
Ginkgo biloba	3	0.95%
dihidroergotoxina	3	0.95%
galantamina	2	0.63%
rivastigmina	2	0.63%
Flunarizina	2	0.63%
Bifemelano	1	0.31%
Piribedil	1	0.31%
total de las prescripciones para la cognición	99	100%

Tabla 2. Descripción de psicofármacos prescriptos por frecuencias porcentuales

Psicofármacos	Número de pacientes	Porcentaje del total (n = 313)
Benzodiazepinas	88	28.11%
Antidepresivos	37	11.82%
Neurolepticos	29	9.26%
Hipnóticos	7	2.23%
total de las prescripciones de psicofármacos	161	100%

Acto de la prescripción según registro de indicadores básicos del uso de medicamentos

El número total de prescripciones fue de 890 en relación a un número total de casos registrados fue de 313. El número medio calculado de los medicamentos generales por paciente fue de 2.84 (890 /313).

El número de prescripciones relacionadas con cognición fue de 99. El número medio calculado de los medicamentos para trastornos cognitivos por paciente fue de 0.31 (99/313).

El número de pacientes medicados con fármacos para la cognición fue de 65. El cálculo del número medio de pacientes medicados con fármacos para la cognición fue de 0.20 (65 /313).

El porcentaje de consultas en que se prescribió un medicamento para trastornos cognitivos fue del 20 %.

El porcentaje de consultas en que se prescribió un psicofármaco fue de 39.93 % (n = 125).

Análisis de subgrupos

Se analizaron los pacientes medicados con inhibidores de colinesterasa y memantine según diagnóstico final (Figura 1 y 2).

Entre los pacientes con deterioro cognitivo leve (n = 47) estaban medicados sin diagnóstico el 12.76% (2 con Idebenona, 1 con Nimodipina, 2 con donepecilo y 1 con memantine). Entre los pacientes con evaluación normal el 5.74% estaban medicados con antidepresivos y fármacos usados para los trastornos cognitivos (2 casos con memantine, 2 con vitamina E y 1 con Ginkgo biloba).

Figura 1. Porcentajes de pacientes medicados con inhibidores de colinesterasa clasificados por diagnóstico

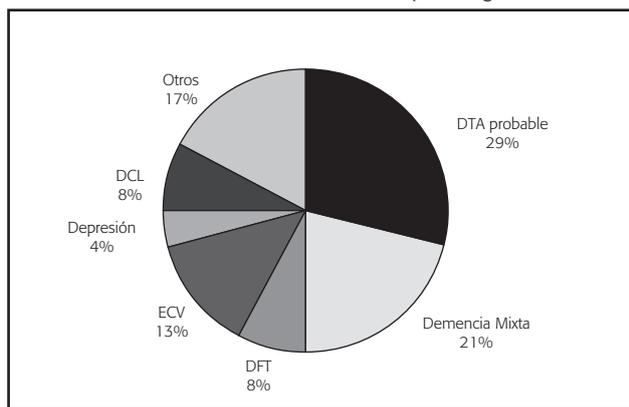
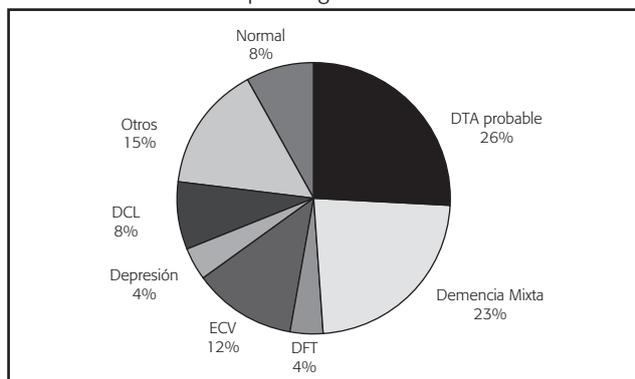


Figura 2. Porcentajes de pacientes medicados con memantina clasificados por diagnóstico



DTA: demencia tipo alzheimer; DFT: demencia fronto temporal; ECV: enfermedad cerebrovascular; DEMENCIA MIXTA: Alzheimer con componente vascular; DCL: deterioro cognitivo leve; OTROS: pacientes en estudio o patologías infrecuentes.

Análisis cualitativo de la calidad de la prescripción

Costo medio de los medicamentos para los trastornos cognitivos por consulta

El costo de los Medicamentos para los trastornos cognitivos fue calculado al 100% valor de precio de venta al público (año 2007) para cada una de las marcas comerciales registradas por paciente. La información fue recolectada de los precios publicados en Alfabeta®. La media de gasto mensual por paciente fue de \$ 99.43. El costo de este tipo de medicamentos representó un 19.72 % de los ingresos del paciente si los tuviese que comprar sin cobertura médica. Pami otorga un 40% de descuento para los antidepresivos. Cabe aclarar que durante el análisis se detectó un subgrupo de pacientes que eran tratados con muestras médicas, cambiaban de marca comercial, suspendían el tratamiento ó desconocían algún dato necesario del fármaco que consumían. Este subgrupo, detectado durante el estudio, fue excluido para el análisis del promedio de costo mensual.

En tabla III se resume la forma de pago de los medicamentos en los últimos 3 meses.

Tabla 3. Forma de pago de los medicamentos

Pago	Porcentaje
Total	25%
PAMI	32%
Parcial (otra cobertura)	17%
Salud Pública	6%
Muestras médicas	4%
Descuento con bono del laboratorio	16%

Discusión

El presente estudio está basado en la práctica clínica asistencial sobre el uso de antidepresivos en nuestro país. Los costos implicados por demencia son altos para el sistema de salud y el gasto por medicamentos no ha sido completamente estudiado en nuestro país. En EE. UU. se estima un costo anual por paciente con demencia tipo Alzheimer de grado leve en US\$ 14.408, ascendiendo a US\$ 36.132 en aquellos con deterioro severo. Esto infiere un costo nacional de US\$ 50 billones (21).

En nuestra población proveniente de un Hospital Público de la Ciudad de Buenos Aires, la media de ingresos por mes en pesos argentinos fue de 502.81 (U\$S 152 dolares) y los ingresos estaban por debajo del nivel de pobreza. El certificado de discapacidad solo cubrió el 21% de los pacientes con demencia.

La media de gasto mensual por paciente que generó este tipo de medicamentos fue de \$ 99,43 para el año 2007. Ha sido publicado en nuestro país que el costo directo correspondiente al tratamiento farmacológico en la enfermedad de Alzheimer fue de US\$ 450 en un período de 3 meses (3).

El porcentaje de consultas en que se prescribió un medicamento para trastornos cognitivos fue del 20 %, en especial Donepecilo y Memantina. Llamó la atención el uso de antidemenciales en deterioro cognitivo leve (12.76%) y en sujetos normales (5.74 %). Ha sido publicado previamente que se utilizan antidemenciales en deterioro cognitivo leve (30).

Esta observación podría interpretarse en varias formas:

1. Podrían ser pacientes que reciben este tratamiento en forma errónea;

2. reciben tratamiento por neurólogo especializado capaz de detectar al subgrupo de deterioro cognitivo leve que en realidad son Alzheimer predemencia (criterio propuesto por Dubois y sugerido en los nuevos criterios publicados recientemente) (13, 6).

Acorde a los diagnósticos llamó la atención los pacientes que recibieron inhibidores de colinesterasa con indicación "fuera del prospecto" autorizado por la FDA (Food And Drug Administration) (14); es el caso de la demencia frontotemporal y el deterioro cognitivo vascular.

Si bien son pocos los casos (5%), nuestra muestra registró pacientes con Flunarizina, Dihidroergotoxina y Nimodipina. Además recibieron Antioxidantes Vitamina E, Idebenona y Ginkgo biloba. De los fármacos registrados sólo donepecilo, galantamina, rivastigmina y memantina son los citados por la guía de la Sociedad Neurológica Argentina (2) u otras guías nacionales (1) e internacionales (12, 24).

No se encontraron publicaciones oficiales, tampoco informes del PAMI, sobre la prevalencia de uso de estos medicamentos en nuestro país. Estimamos que este tipo de prescripción debe ser mucho mayor en la práctica general dado que nuestra muestra presenta cierto sesgo de pacientes derivados a un centro especializado.

El porcentaje de consultas en que se prescribió un psicofármaco fue de 39 %. Los psicofármacos tipo benzodiazepina pueden alterar la conducta en pacientes con demencia, producir amnesia anterógrada y cuadros paradójales con mayor riesgo en pacientes añosos (25). Casi un 30% de los pacientes recibió algún tipo de benzodiazepina. Los antidepresivos y antipsicóticos por su efecto antihistamínico y antimuscarínico pueden producir sedación, caídas y pérdida de memoria (9). Los antipsicóticos atípicos y típicos pueden desencadenar eventos cardiovasculares y aumentar la mortalidad en pacientes

con demencia (31, 18, 29). Casi un 20% de los pacientes que ingresaron a nuestro centro recibieron estos medicamentos.

La demencia, a diferencia de otras enfermedades neurológicas discapacitantes y también de alto costo, no está incluida como patología crónica en el PMO de nuestro país. Ningún antidemencial presenta cobertura del 100% por el plan médico obligatorio (Medicamentos del Anexo I de la Resolución 939/00 MS).

Una de las finalidades del presente trabajo ha sido brindar parámetros objetivos que permitiesen describir la situación actual de nuestro país y de diferentes centros de salud en materia de tratamiento de los trastornos cognitivos. No obstante, dado la metodología observacional de este estudio, el mismo presenta las siguientes limitaciones:

1) El costo de medicamentos por paciente presenta múltiples variables no consideradas al inicio del estudio, por ejemplo gran parte de los pacientes se manejaba por muestras médicas o por bonos de descuento del laboratorio.

2) No todos los pacientes saben exactamente que medicamentos reciben, o cambian de forma comercial, el cálculo de costos netos de medicamentos debe interpretarse en este contexto.

3) El 64.85 % de los pacientes fue derivado por un médico neurólogo por lo que podría haber sesgos de la especialización y los errores tener menor magnitud.

El estudio debería realizarse con una muestra poblacional más amplia y heterogénea (con mayores ingresos y predominio de médicos de atención primaria). En vista de la problemática socioeconómica descripta, cabe preguntarse si corresponde o no la inclusión de la enfermedad de Alzheimer en el plan médico obligatorio. El manejo actual de los pacientes con trastornos cognitivos implica un cambio sustancial en la política sanitaria de nuestro país.

Agradecimientos: El presente trabajo de investigación ha podido realizarse gracias al apoyo económico de *Salud Investiga* (Ministerio de Salud de la Nación) a través de la Beca "Ramón Carrillo-Arturo Oñativia". Las opiniones expresadas en esta publicación pertenecen a los autores y no necesariamente al Ministerio de Salud o Salud Investiga ■

Referencias bibliográficas

1. Abel C, Allegri RF, Garau L, et al. Consortium Argentino para el Estudio de la Demencia. Treatment of Alzheimer's Disease cognitive symptoms. *Vertex, Rev Arg de Psiquiatría*. 2008;19 Suppl:39-47.
2. Abel C, Allegri RF, Arizaga R, et al. Guía de práctica clínica en la enfermedad de Alzheimer. Sociedad Neurológica Argentina. *Revista Neurológica Argentina* 2006; 31: 140-144.
3. Allegri RF, Butman J, Arizaga RL, et al. Economic impact of dementia in developing countries: an evaluation of costs of Alzheimer-type dementia in Argentina. *International Psychogeriatrics* 2006; 00: 1-14.

4. Anker M, Brudon-Jakobowicz P, Fresle DA, et al. Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales (OMS/DAP). "Cómo investigar el uso de medicamentos en los servicios de salud." Indicadores seleccionados del uso de medicamentos. Organización Mundial de la Salud, 1993. En: <http://www.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2975s/#Jh2975s>; consultado 1/11/08.
5. Arizaga, RL, Mangone CA, Allegri RF. Dementia: a Multidisciplinary Approach Buenos Aires, Editorial Polemos, 2005.
6. Bain LJ, Barker W, Loewenstein D, et al. Towards an Earlier Diagnosis of Alzheimer Disease (Proceedings of the 5th MCI Symposium, 2007). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008;22:99-110.
7. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 1961; 4: 53-63.
8. Birks J, Harvey RJ. Donepezil para la demencia en la enfermedad de Alzheimer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25(1):CD001190.
9. Brunton L, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edición: 11a. Mcgraw-Hill, 2006.
10. Courtney C, Farrell D, Gray R, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105-15
11. Cummings JL, Mega M, Gray K et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314.
12. Doody RS, Stevens JC, Beck, RN, et al. Management of dementia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1154-1166.
13. Dubois B, Albert ML. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2004; 3: 246-48.
14. Eschenbach AC. Subcommittee on Retirement and Aging Committee on Health, Education, Labor and Pensions United States Senate "Alzheimer's Disease: FDA's Role In New Product Development". July 17, 2007 En: <http://www.fda.gov/ola/2007/alzheimersdisease071707.html>; consultado 1/11/08.
15. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. Economic evaluation of donepezil in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63:644-650
16. 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; 189-198.
17. Freedman M, Learch K, Kaplan E, Winocur G, Shulman KI, Delis D. Clock Drawing: SA Neuropsychological Analysis. New York, NY; Oxford University Press Inc; 1994.
18. Gill S, Bronskill SE, Normand ST, et al. Antipsychotic Drug Use and Mortality in Older Adults with Dementia. *Ann Intern Med* 2007; 146:775-786.
19. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical rating scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatr* 1982; 140: 566-72.
20. Kadaszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt H, y Van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; 331:321-327
21. Leon J, Cheng CH, y Neumann PJ. Alzheimer 's disease. Care: Costs And Potential Savings. *Health Affairs* 1998; 17: 206-216.
22. López-Arrieta JM, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD000147
23. Murman DL, Chen Q, Powell MC, Kuo SB, Bradley JC y Colenda CC. The incremental direct costs associated with behavioral symptoms in AD. *Neurology* 2002;59:1721-1729.
24. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended septiembre 2007) . En: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA111>; consultado 1/11/08.
25. Nemeroff CH B, Kelsey JE, Newport J. Principles of psychopharmacology for mental health professionals. John Wiley & Sons, Inc. 2006; 283-310.
26. Neumann PJ, Hermann RC, Kuntz KM. et al. Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:1138-1145.
27. Olin J, Schneider L, Novit A, Luczak S. Hydergine for dementia (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001 ;(2):CD000359.
28. Resolución 310/2004 del Ministerio de Salud. Formulario Terapéutico. Anexo III del PMO. En: http://www.ssalud.gov.ar/index/index.php?opc=bus_norma; consultado 1/11/08.
29. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 2007;176(5):627-32
30. Serrano CM, Allegri RF, Caramelli P, Taragano FE, Camera L. Mild cognitive impairment. Survey of attitudes of specialists and general physicians. *Medicina (Bs. As.)* 2007;67(1):19-25.
31. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Risk of Death in Elderly Users of Conventional vs. Atypical Antipsychotic Medications. *N Engl J Med* 2005; 353:2335-41.
32. World Health Organization. Model Lists of Essential Medicines (updated march 2007). En: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>; Consultado 1/11/08.