

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS TRASTORNOS COGNOSCITIVOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN LA BIBLIOGRAFÍA

Dres. Diana Scharovsky¹, Andrés Barboza²

INTRODUCCIÓN

El manejo de los cuadros demenciales es complejo. Idealmente, incluye un abordaje interdisciplinario tanto para la evaluación como para la terapéutica. El impacto de este tratamiento interdisciplinario puede ser mucho mayor que cualquier intervención médica o farmacológica aislada.

Los cambios patológicos cerebrales característicos de la Enfermedad de Alzheimer (EA) comienzan décadas antes del inicio de los síntomas. Existe en la actualidad el planteo de los especialistas de tratamientos profilácticos con el objetivo de enlentecer o detener la progresión de la enfermedad en etapas tempranas, en las cuales el paciente está asintomático o con síntomas mínimos.

En los últimos años se han realizado ensayos clínicos con diferentes drogas en personas con EA, algunos fueron cortos, de meses de duración, donde se intentaba demostrar la mejoría cognoscitiva, y otros, más prolongados, dirigidos a enlentecer el proceso mórbido.

Los progresos en este campo han sido limitados por la incompleta comprensión de la enfermedad y por el elevado costo de las nuevas drogas.

Una encuesta llevada a cabo entre médicos residentes, descentralizados y de planta (clínicos, geriatras, neurólogos y psiquiatras) del Hospital Privado de Comunidad (HPC), demostró que un número reducido de médicos realizaban tratamiento farmacológico de los trastornos cognoscitivos, y entre los tratamientos elegidos, muy pocos tienen respaldo de ensayos clínicos con alto nivel de evidencia (figuras 1 y 2).

Teniendo en cuenta que la población anciana presenta la mayor prevalencia de EA, y que en el HPC se atiende un importante número de personas mayores de 65 años (tabla 1), nos pareció importante planificar los métodos terapéuticos con bases en publicaciones recientes. Independientemente de la especialidad practicada, es menester conocer qué opciones terapéuticas pueden ser ofrecidas a estos pacientes, en qué momento es conveniente comenzarlas, qué pacientes son candidatos a recibirlas y durante cuánto tiempo se debe mantener el tratamiento.

Se presentan en este trabajo los tratamientos propuestos en los últimos años y sus costos, luego de una revisión bibliográfica que incluye el estudio de ensayos

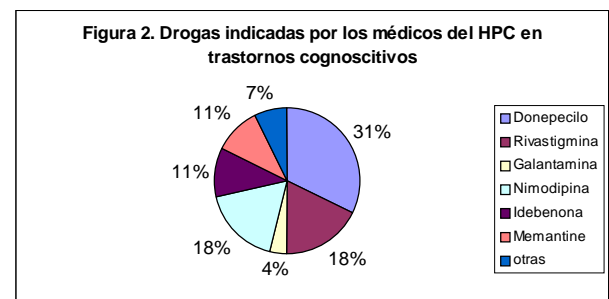
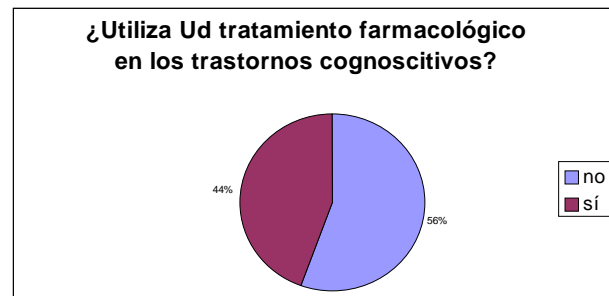
clínicos, revisiones narrativas y sistemáticas y guías de tratamiento basadas en la evidencia.

1. INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA¹⁻⁸

Donepecilo⁹⁻¹⁷

Pertenece a los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IAChE) químicamente no relacionados a tacrina o fisostigmina. Aumenta la concentración de acetilcolina (ACh) casi exclusivamente en las sinapsis cerebrales, que estimulan los receptores muscarínicos. Luego de una única dosis alcanza la concentración máxima en plasma en 3 a 5 hs; tiene buena absorción con biodisponibilidad del 100%, y no es afectada por los alimentos. Es metabolizado por el hígado.

Fue aprobado en EEUU en 1996. En diferentes ensayos clínicos, dosis de 5 y 10 mg fueron igualmente efectivas tanto en mejoría cognoscitiva como en habilidades funcionales en individuos con enfermedad leve y



Figuras 1 y 2. Encuesta sobre tratamiento farmacológico de los trastornos cognoscitivos. Encuesta voluntaria, anónima, no protocolizada, realizada como parte de un análisis de situación en el HPC, dirigida a médicos residentes, de planta y descentralizados de las especialidades de clínica médica, geriatría, psiquiatría y neurología en los meses de octubre - noviembre de 2001. Población encuestada: 54 médicos.

Tabla 1. Estimación de la prevalencia de enfermedad de Alzheimer en los pacientes afiliados a planes de salud del Hospital Privado de Comunidad.

Grupo etario	N°plan	*Prevalencia	**N° est. de casos
65-69 años	1571	1%	16
70-79 años	1647	10%	164
80-84 años	267	15%	40
85-99 años	319	25%	79
total	3804		319

* Planes de salud del Hospital Privado de Comunidad al 2/03/2000

** Prevalencia según: Katzman R, Kawas C: The epidemiology of dementia and Alzheimer Disease. En Terry R, Katzman R Bick (editors) Alzheimer Disease. Raven Press 1994:105-22

moderada con tratamientos que tenían una duración entre 3 y 6 meses, con evidencias de mantenimiento en o sobre la línea de base a los 9 y 12 meses.

De acuerdo al *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR) los ensayos seleccionados mostraron modesta mejoría en la función cognitiva y clínica global, pero ausencia de mejoría en encuestas de calidad de vida¹⁸.

El donepecilo está indicado en tratamiento de EA leve a moderada. Existe alguna evidencia de que los posibles efectos beneficiosos del donepecilo puedan extenderse por varios años, aunque no afecta el curso natural de la enfermedad. Un estudio reciente sugiere que la efectividad del donepecilo podría extenderse a estadios más avanzados de la enfermedad con buena tolerabilidad¹⁹.

La dosificación se comienza con dosis de 5 mg/d antes de acostarse. Según la tolerancia puede aumentarse a 10 mg/d en las siguientes 4 a 6 semanas.

Interacciones medicamentosas: aumenta la relajación muscular durante la anestesia, tiene acción sinérgica con otras drogas anticolinérgicas. Las drogas que inhiben las enzimas citocromo P 450, como fluoxetina, sertralina y paroxetina, pueden incrementar los niveles de donepecilo en sangre, y las que inducen esta enzima, como fenitoína, fenobarbital y carbamazepina, pueden disminuir su nivel plasmático.

Los efectos adversos asociados a donepecilo suelen ser leves: náuseas, diarrea, vómitos, síncope, insomnio. Se debe tener precaución con enfermedad de nódulo sinusal o defectos de conducción cardíaca, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y antecedentes de úlcera gástrica.

El objetivo del tratamiento es retardar la progresión de la enfermedad y mejorar la función cognoscitiva de los pacientes. No existen recomendaciones suficientes que aclaren cuándo discontinuar el tratamiento, por lo que se debe seguir mientras el paciente muestre una respuesta beneficiosa. Un deterioro significativo luego de la suspensión del tratamiento es indicación para reiniciarlo.

Rivastigmina²⁰⁻²⁵

Es un IACHe pseudoreversible. Además de la acetilcolinesterasa (AChE) inhibe la butilcolinesterasa, lo que podría optimizar su función colinérgica. En pacientes con EA la inhibición de la AChE es dosis dependiente hasta los 6 mg cada 12 hs.

Se absorbe rápida y completamente, con concentración máxima en plasma a la hora; se une débilmente a proteínas y rápidamente cruza la barrera hematoencefálica.

En ensayos a 26 semanas, los pacientes tratados mostraron mejoría en todas las evaluaciones (cognición, actividades de la vida diaria (AVD), evaluación global). Según CDSR el beneficio con el tratamiento a altas dosis es modesto en cognición y AVD, mientras que dosis bajas muestran beneficio solamente en impresión clínica global²⁶.

Está indicada en tratamiento sintomático de EA leve a moderada, y contraindicada en hipersensibilidad conocida a la droga y compromiso hepático severo. Aquellos pacientes con enfermedad rápidamente progresiva suelen mostrar mayor beneficio con esta medicación²⁷.

Si la dosis inicial de 1,5 mg cada 12 hs es bien tolerada luego de un mínimo de 2 semanas, puede ser aumentada hasta 3 mg cada 12 hs, con incrementos sucesivos hasta un máximo de 6 mg cada 12hs. Puede ser mantenida tanto como sea necesario y discontinuada cuando el efecto terapéutico ha desaparecido.

Al igual que con el donepecilo, se debe tener precaución con enfermedad de nódulo sinusal o defectos de conducción cardíaca, asma, EPOC, hepatopatías. También se debe tener precaución en pacientes de bajo peso, porque se encontró que 24% de los tratados con altas dosis de rivastigmina perdían hasta 7% de su peso previo.

La rivastigmina no tiene interacciones medicamentosas conocidas. Los efectos adversos más frecuentes son astenia, anorexia, mareos, náuseas, somnolencia y vómitos.

Galantamina²⁸⁻³⁰

Es la de más reciente aparición en el mercado de los IACHe. Fue aprobada en 2001 por la *Food and Drug Administration* (FDA).

Además de ser un inhibidor reversible competitivo de la AChE, modula los receptores nicotínicos de ACh.

Es rápidamente absorbida luego de la administración oral, con una biodisponibilidad de 100%. Tiene metabolismo hepático.

En los ensayos clínicos ha mostrado mejoría a los 6 meses en cognición y función global, con mantenimiento de las funciones basales al año.

Está indicada en EA leve a moderada, y contraindicada en pacientes con compromiso hepático o renal severo. Administrada en estadios tempranos de la enfermedad podría enlentecer su progresión.

La dosis inicial recomendada es de 16 mg/d por 4

Tabla 2. Comparación de los IACHe y vitamina E

Drogas	Nombre comercial	Dosis diaria	Frecuencia diaria	Efectos colaterales	Costos mensuales	Costos anuales
Donepecilo	Alzaimax®	10 mg	Una	Náuseas, vómitos, diarrea, calambres musculares, mareos, rinitis	\$ 125	\$ 1500
	Cristaclar®				\$ 69	\$ 835
	Eranz®				\$ 155	\$ 1864
	Onefin®				\$ 278	\$ 3342
	Valpex®				\$ 70	\$ 840
Rivastigmina	Exelon®	12 mg	Dos	Náuseas, vómitos, pérdida de peso, diarrea	\$ 135	\$ 1624
Galantamina	Reminyl®	24 mg	Dos	Náuseas, vómitos, pérdida de peso, diarrea	\$ 148	\$ 1786
Vitamina E	Evion®400/1000 Tanvimil® E Etec® 100 Risordan® Tonovital® E	?	Una o dos	Síncope, caídas, hemorragias dosis dependiente	\$ 40	\$ 480

semanas, con incremento de dosis hasta 24 mg/d, administrada cada 12 hs, preferentemente con las comidas.

Podría tener interacción farmacológica con digoxina y betabloqueantes. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Como con los otros IACHe, se debe tener precaución en enfermedad de nódulo sinusal o defectos de conducción cardíaca, asma, EPOC y ulcera gástrica.

Se debe tener en cuenta que en pacientes adelgazados esta droga puede producir pérdida de peso corporal.

Metrifonato³¹

Estudios de 6 a 24 semanas mostraron mejoría modesta contra placebo en escalas cognitivas y AVD. Los estudios se suspendieron luego de que algunos pacientes presentaron debilidad muscular requiriendo asistencia ventilatoria mecánica.

Tacrina

Actualmente no tiene indicación por haber sido suspendida por los otros IACHe, por presentar menos efectos colaterales.

Huperzine A

Es un inhibidor reversible de la AChE que originalmente derivaba de la hierba china *Huperzia serrata*. En EEUU es utilizado como suplemento dietario. Todavía no se han realizado estudios controlados sobre su eficacia y seguridad.

Conclusión

Aunque los IACHe han demostrado sólo beneficios modestos, continúan representando la única terapia aprobada por la FDA y la más reconocida por las últi-

mas guías terapéuticas para tratamiento de síntomas cognoscitivos de la EA. Los ensayos clínicos muestran una mejoría aproximada de 3 puntos en el ADAS-cog comparados con placebo. Esta mejoría es detectable en la impresión de clínicos y cuidadores y en escalas funcionales, independientemente de las escalas de mejoría cognitiva. A pesar de la mejoría reportada, el tiempo máximo de evaluación no ha superado el año, por lo que se desconoce si estos agentes afectan subsecuentemente el curso de la enfermedad. En la tabla 2 se puede observar una comparación entre los IACHe, sus presentaciones comerciales y el costo del tratamiento.

2. ANTIOXIDANTES

Vitamina E y selegilina^{32,1,33-36}

Sólo existe un trabajo publicado metodológicamente correcto que mostró que la vitamina E y selegilina fueron efectivas demorando la progresión a estadios más avanzados y demorando la institucionalización³⁷. Se utilizó vitamina E 1000 UI cada 12 hs o selegilina 10 mg/d. Trabajos posteriores no avalan la mejoría con selegilina. Es de hacer notar que en el estudio citado se describe que pacientes que recibieron altas dosis de vitamina E sufrieron con mayor frecuencia caídas y síncope. El beneficio de la vitamina E requiere nuevos estudios confirmatorios.

Idebenona

Los ensayos clínicos en EA fueron suspendidos por ausencia de eficacia.

Ginkgo Biloba^{38,39,7}

Se ha reportado un efecto modesto con dosis de 40 mg cada 8 hs, aunque el estudio no es concluyente pues

menos de la mitad de los pacientes lo completó. Se requiere de estudios confirmatorios de su eficacia.

Conclusión

El suplemento antioxidante para la profilaxis – tratamiento de la EA es un área aún en estudio, de la cual se requieren ensayos clínicos más completos con el fin de determinar cuáles agentes son eficaces, en qué dosis, en qué combinaciones y cuántos años antes de la enfermedad se deberían indicar.

3. TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO

Corticoides y AINES

No se ha registrado mejoría significativa utilizando prednisona⁴⁰, indometacina⁴¹, diclofenac y celecoxib en las dosis estudiadas, además se ha observado dificultad en el incremento de dosis por los efectos secundarios, sobre todo en pacientes ancianos.

Cabe mencionar que se está investigando el rofecoxib⁴² (inhibidor de COX-2) para determinar su utilidad en esta enfermedad.

4. TERAPIA DE REEMPLAZO ESTROGÉNICO^{43,44}

Se dispone de un solo trabajo metodológicamente correcto, en el que no aparece diferencia significativa comparada con placebo; además se registraron efectos indeseables asociados a los estrógenos (fenómenos trombóticos).

En el informe de la Organización Panamericana de Salud (OPS) del año 2000 sobre esta terapia se refiere que «múltiples estudios realizados en animales han indicado que los estrógenos tienen efectos positivos sobre la memoria. Los estudios epidemiológicos también han relacionado el consumo de estrógenos con una disminución del riesgo de EA. Además, se ha comprobado que tiene efectos antioxidantes y antiinflamatorios e incrementan el crecimiento de las prolongaciones de algunas neuronas. Sin embargo, los tres estudios clínicos realizados hasta ahora han indicado que el tratamiento de reposición de estrógenos no retrasa la progresión de la enfermedad ni mejora el pronóstico cognoscitivo y funcional».

5. MISCELÁNEAS

Propentoxifilina, nicotina⁴⁵, hidergina⁴⁶, tiamina, lecitina⁴⁷ y acetil – L – carnitina^{48,49} no han mostrado efectos beneficiosos comparados contra placebo en EA.

Con respecto al Memantine, antagonista no competitivo de NMDA, se lo incluye dentro de los neuroprotectores. Ensayos clínicos sugieren que podría indicarse su uso en etapas severas de la enfermedad, en pacientes con Minimental de Folstein (MMSE) menor de 12^{50,51}.

CONCLUSIONES GENERALES

Hasta el momento no se ha encontrado ningún tra-

tamiento que cure la EA. La idea es intentar enlentecer la progresión de la enfermedad, lo que podría significar un retraso en la institucionalización del paciente. Si se trasladara esto a los costos de la enfermedad, el tratamiento podría ser más económico que la internación del paciente en hogares geriátricos (medicación costo aproximado 1000 pesos año, institucionalización aproximadamente 5000 pesos/año).

También está demostrado que el abordaje interdisciplinario de la familia retrasa la institucionalización del paciente³⁴ como así también las consultas al disminuir la importancia relativa del cuidador.

Diferentes ensayos clínicos metodológicamente bien realizados indican que el tratamiento con drogas anticolinesterásicas produce una mejoría modesta en estudios de función cognoscitiva y el estado clínico general hasta un año de tratamiento. Con respecto a otras drogas, quedan en estudio la vitamina E y el rofecoxib, teniendo en cuenta los efectos colaterales y no estando determinada la dosis efectiva que no se acompañe de estos trastornos.

PROPUESTA FINAL (adaptada de *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) guidance N:19)⁶

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa donepencilo, rivastigmina y galantamina, tienen indicación como parte del manejo en la enfermedad de Alzheimer leve a moderada bajo las siguientes condiciones:

1. El diagnóstico de demencia debe ser realizado de acuerdo a criterios standard de diagnóstico por especialistas en el tema.
2. Debe evaluarse la probabilidad de cumplimiento de la indicación, que estaría dada por la presencia de un familiar o cuidador a cargo.
3. Debe evaluarse la posibilidad económica del paciente o familia para adquirir la medicación, no generando situaciones conflictivas.
4. Solamente los especialistas, incluyendo psicogeriatras, neurólogos o geriatras avezados en el tema deberían iniciar el tratamiento.
5. Se debería controlar a estos pacientes cada 6 meses con MMSE; de tener un valor mayor a 12 se podría continuar con tratamiento. En nuestro medio se puede aconsejar concertar reuniones con los cuidadores o familiares para determinar si presenta cambios funcionales o conductuales.
6. Se aconseja interrumpir el tratamiento farmacológico si:
 - el MMSE es menor de 12 puntos en uno de los controles
 - comienza con deterioro en las actividades de la vida diaria, llegando a la total dependencia
 - presenta predominantemente deterioro conductual
 - no existe efecto benéfico con la medicación según la opinión del cuidador o el médico tratante.
 - aparecen efectos adversos que dificultan el tratamiento prolongado

Una vez suspendida la medicación se puede indicar retomarla si el paciente empeora globalmente.

Este trabajo no pretende, de todos modos, pasar sobre de la responsabilidad individual de los profesionales de la salud, quienes son los encargados de decidir en cada caso en particular, y de acuerdo a las expectativas del paciente y cuidador, cuál es el manejo que le será más útil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brodaty H, Ames D, Boundy K. Pharmacological treatment of cognitive deficits in Alzheimer's disease. *Med J Australia* 2001;175(6):324-9
2. Bryant J, Clegg A, Nicholson T. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment* 2001;5(1):1-137
3. Giacobini E. Cholinesterase inhibitors stabilize Alzheimer disease. *Neurochemistry Research* 2000;25(9-10):1185-90
4. Instituto Nacional de Envejecimiento de los Estados Unidos de América «2000 progress report on Alzheimer's disease. Taking the next steps» Silver Spring. MD 20907-8250.
5. Livingston G, Katona C. How useful are cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease? A number needed to treat analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(3):203-207
6. National Institute for Clinical Excellence. Donepezil, Rivastigmine and Galantamine for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Technology Appraisal Guidance* 2001;19.
7. Review: Donepezil, metrifonate, rivastigmine and ginkgo biloba are more effective than placebo in Alzheimer disease. *ACP Journal Club* 2001;134(1):10
8. Wolfson C, Moride Y, Perrault A. Drug treatments for Alzheimer's Disease. A comparative analysis of clinical trials. Ottawa: Canadian Coordinating Office of Health Technology Assessment; 2000
9. Burns A, Rossor M, Hecker J. The effects of donepezil in Alzheimer's disease. Results from a multinational trial. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 1999;10(3):237-44
10. Cameron I, Curran S, Newton P. Use of donepezil for the treatment of mild-moderate Alzheimer's disease: an audit of the assessment and treatment of patients in routine clinical practice. *Int J Geriatric Psychiatry* 2000;15(10):887-91
11. Donepezil improved cognitive and global function in mild to moderate Alzheimer disease. *Evidence Based Medicine* 1998;3:155
12. Donepezil was safe and effective in Alzheimer disease. *ACP J Club* 1998;129:69
13. Doody R, Dunn J, Clark C. Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12(4):295-300
14. Greenberg S, Tennis M, Brown L. Donepezil therapy in clinical practice: a randomized crossover study. *Arch Neurology* 2000;57(1):94-9
15. Rogers S, Doody R, Mohs R. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: A 15-week, double-blind, placebo-controlled study. *Archives of Internal Medicine* 1998;158(9):1021-31
16. Rogers S, Farlow M, Doody R. A 24-week, double blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998;50(1):136-45
17. Rogers S, Friedhoff L, Apter J. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996;7(6):293-303
18. Birks J, Melzer, Beppu H. Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 2;2001
19. Feldman H, Gauthier S, Hecker J. A 24-week, randomized, double blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;28;57(4):613-20
20. Agid Y, Dubois B, Anand R. Efficacy and tolerability of rivastigmine in patients dementia of the Alzheimer type. *Current Ther Research Clin Exp* 1998;59(12):837-45
21. Baladi J, Bailey P, Black S. Rivastigmine for Alzheimer's disease: Canadian interpretation of intermediate outcome measures and costs implications. *Clin Therapy* 2000;22(12):1549-61
22. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. 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 Geriatric Psychopharmacology* 1998;1(2):55-65
23. Forette F, Anand R, Gharabawi G. A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of rivastigmine. *European J Neurology* 1999;6(4):423-9
24. Rivastigmine was effective and safe in Alzheimer disease. *ACP J Club* 1999;131:34
25. Rosler M, Anand R, Cicin S. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: International randomized controlled trial. *BMJ* 1999;318(7184):633-40
26. Birks J, Grimley J, Iakovidou V. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 2001:2
27. Farlow M, Hake A, Messina J. Response of patients with Alzheimer disease to rivastigmine treatment is predicted by the rate of disease progression. *Arch Neurology* 2001;58(3):417-22
28. Raskind M, Peskind E, Wessel T. Galantamine in AD. A 6-month, randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000;54:2261-8
29. Scott L, Goa K. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's Disease. *Drugs* 2000;60(5):1095-122
30. Tariot P, Solomon P, Morris J. A 5-month, randomized, placebo controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000;54:2269-76
31. Metrifonate was effective in mild to moderate Alzheimer disease. *ACP* 1999;131:72
32. Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
33. Knoll J. Deprenyl (Selegiline): past, present and future. *Neurobiology* 2000;8(2):179-99
34. Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 1999;341(22):1670-9
35. Selegiline or alpha-tocopherol slowed the progression of Alzheimer disease. *ACP* 1997;127:67
36. Tabet N, Birks J, Grimley E. Vitamin E for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;4:CD002854
37. Sano M, Ernesto C, Thomas R. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease: The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997;336:1216-22.
38. Ginkgo biloba safely and modestly improved dementia. *ACP* 1998;128:70
39. Le Bars P, Kieser M, Itil K. A 26-week analysis of a double-blind, placebo-controlled trial of the ginkgo biloba extract Egb 761 in dementia. *Dement Geriatric Cognitive Disorders* 2000;11(4):230-7
40. Aisen, P, Davis K, Berg J. A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease: Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Neurology* 2000;54:588-93
41. Rogers J, Kirby L, Hempelman S. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1609-11
42. Ferencik M, Noval M, Rovensky J. Alzheimer's disease, inflammation and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Bratislava Lek Listy* 2001;102(3):123-32
43. Asthana S, Baker L, Craft S. High-dose estradiol improves cognition for women with AD: results of a randomized study. *Neurology* 2001;57(4):605-12
44. Mulnard R, Cotman C, Kawas C. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: A randomized controlled trial: Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA* 2000;283:1007-15
45. Lopez J, Rodriguez J, Sanz F. Efficacy and safety of Nicotine on

- Alzheimer's disease patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 2,2001*
46. Olin J, Schneider L, Novit A, Luczak S. Hydergine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 2, 2001*
47. Higgins J, Flicker L. Lecithin for dementia and cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 2,2001*
48. Pettergrew J, Levine J. Acetyl-L-carnitine physical, metabolic, and therapeutic properties: relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression. *Mol Psychiatry 2000;5(6):616-32*
49. Thal L, Calvani M, Amato A. A 1-year controlled trial of acetyl-L-carnitine in early-onset AD. *Neurology 2000;55(6):805-10*
50. Jain K. Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia. *Expert Opinion Investigation Drugs 2001;9(6):1397-406*
51. 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 Geriatric Psychiatry 1999;14(2):135-46*
-



Capricho 77. Unos u otros. Francisco de Goya