

# Nota Farmacológica: Tratamiento farmacológico de los síntomas neurosiquiátricos de la demencia: Una revisión de la evidencia (segunda parte)

Resumido por Marcela Botargues. del artículo con el mismo nombre de Sink, Kaycee M. MD; Holden, Karen F. MD; Yaffe, Kristine MD publicado en JAMA February 2; 2005, vol 293: 596-608 <sup>1</sup>. Evid actual pract ambul 2006;9:(1)18-19.

## Introducción

En el número anterior presentamos un resumen de la evidencia sobre el uso de antipsicóticos típicos y atípicos en el manejo de los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia (SND). En este número completaremos la revisión sobre el uso de antidepresivos, estabilizadores del ánimo, inhibidores de la colinesterasa y otras drogas.

### Antidepresivos

De los 5 estudios <sup>12-6</sup> que compararon IRS con placebo para los SND (sertralina, fluoxetina, citalopram, trazodone), solo el citalopram <sup>12</sup> mostró resultados positivos. (Ver tabla 3). Este estudio de 17 días de duración en 52 pacientes internados mostró 10 puntos de cambio (de 168 puntos) en la escala de conducta neurológica (NRS) con citalopram vs 2,3 puntos para pacientes con placebo ( $p < 0.001$ ). De las 7 subescalas examinadas sólo los síntomas de agitación y labilidad fueron mejorados significativamente con citalopram. Este estudio tuvo una alta tasa de abandono, más del 50% en cada grupo, principalmente debido a falta de eficacia. Sin embargo, los pacientes con demencia y depresión mejoraban en las escalas que evaluaban estos puntos. Los autores concluyen que aunque los agentes IRS son en general bien tolerados, no parecen ser efectivos en el tratamiento de los SND diferentes a la depresión.

### Estabilizadores del ánimo

Tres estudios que han evaluado valproato <sup>19,20,21</sup> reportaron resultados negativos sobre los SND. Además, el valproato causó significativamente más efectos adversos que el placebo, siendo el más común la somnolencia. Los autores concluyen que no recomiendan esta droga para los SND. Dos pequeños ECCA con carbamazepina <sup>17,18</sup> (uno positivo y otro negativo) no son suficiente evidencia para recomendar esta droga en esta situación, dado que además es conocida su toxicidad hematológica y las interacciones que tiene con otras drogas comúnmente usadas en pacientes con demencia. No hay estudios con litio según los autores. (Ver tablas 3 y 4)

### Inhibidores de la colinesterasa

Dos metaanálisis <sup>22,23</sup> y 6 ECCA adicionales <sup>24-29</sup> de varios inhibidores (Galantamina, Donepecilo, Rivastigmina) evaluando los SND han sido publicados, con 5 de 8 reportando resultados beneficiosos. (Ver tablas 5 y 6)

En un meta análisis reciente <sup>23</sup>, los autores reportan una leve diferencia significativa con los Inhibidores evaluado en el score NPI (globalmente 1.72 puntos de mejoría vs placebo en la escala de 0 a 120). El efecto beneficioso sobre el NPI fue a expensas fundamentalmente de dos estudios con la droga Metifronato, que nunca fue aprobada por la FDA en EEUU por su toxicidad. Una revisión de la Cochrane aporta 2 ECCA de galantamina que valoró los resultados en el NPI <sup>22</sup>. Solo en uno de los dos ECCA hubo beneficios cuando se dosificó a 16 mg por día, sin beneficios para 24 y 32 mg. No se observaron diferencias en la toxicidad de galantamina vs placebo con 8 mg pero si con dosis por encima de 8, siendo la más común la toxicidad gastrointestinal.

Cuatro ECCA con donepecilo muestran resultados variables. En un estudio de 24 semanas con 208 pacientes internados en geriátricos, no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en el score de NPI <sup>27</sup>. En un análisis de subgrupos usando NPI como resultados categóricos, sólo la agitación / agresión fue menor entre los pacientes asignados a Donepezilo vs placebo (45% mejoraron vs 28%,  $P = .04$ ). Un ECCA de 24 semanas en pacientes no hospitalizados encontró una diferencia mayor de 5,6 puntos en la escala NPI en favor de donepezilo ( $P < .001$ ), con beneficio estadísticamente significativo sobre la apatía, depresión, y subescalas de ansiedad. <sup>25</sup> Similar magnitud de beneficio se observó en un ECCA de 12-semanas de 96 pacientes con significativos SND al inicio. <sup>29</sup> Sin embargo, en el más grande ECCA de inhibidores de la colinesterasa hasta la fecha, no hubo diferencias significativas en el cambio promedio del score del NPI entre aquellos individuos aleatorizados a donepezilo (5 or 10 mg) o placebo en cualquier momento hasta los 4 años de seguimiento. <sup>28</sup> Otro ECCA con rivastigmina en pacientes con demencia leve a

**Tabla 3:** Características de los estudios con antidepresivos y estabilizadores del ánimo.

Cita o Ref.	Diseño	Nro	Duración en semanas	Sponsor	Droga	Residencia	Demencia tipo y severidad
	antidepresivos						
12 Pollock et al, 2002	ECCA	52	17 días	NIH	Citalopram 20 mg por día	Hospital	AD, demencia vascular, mixta, demencia con cuerpos de Lewi, MMSE 8,5
13 Finkell et al, 2004	ECCA	245	12 sem.	Pfizer	Citalopram dosis media 126 mg por día	Comunidad	AD, MMSE 17,8
14, Liketsos et al, 2003	ECCA	44	12 sem.	NIH	Sertralina (95 mg por día)	Comunidad	AD, MMSE store: 16,9
15, Auchus 1997	ECCA*	15	6 sem.	NIH y beca institucional	Fluoxetina (20 mg por día)	Comunidad	AD, MMSE: 15,2
16 Teri et al, 2000	ECCA	73	16 sem.	NIH	Trazodone, dosis media 200 mg por día	Comunidad	AD MMSE 13,5
<b>Estabilizadores del ánimo</b>							
17 Tariot et al, 1998	ECCA	51	6 sem.	NIH, las drogas fueron donadas por Ciba Geigy Corp	Carbamazepina (dosis media 304 mg/d)	Geriatrico	AD, demencia vascular y mixta, MMSE: 6
18, Olin et al, 2001	ECCA	21	6 sem.	NIH Asociación	Carbamazepina (dosis media 388 mg/d)	Geriatrico	AD, MMSE: 6
19, Porsteinson et al, 2001	ECCA	56	6 sem.	Alzheimer, NIH y Abbott	Valproato de sodio (dosis media 826 mg/d)	Geriatrico	AD, demencia vascular y mixta, MMSE: 6,8,7
20, Tariot et al, 2001	ECCA	172	6 sem.	Abbott	Valproato de sodio (dosis media 1000 mg/d)	Geriatrico	AD, demencia vascular y mixta, MMSE:7,4
21, Rival et al, 2002	ECCA	42	3 sem.	Fundación Van Helten, gobierno	Valproato de acción rápida (dosis media 480 mg/d)	Geriatrico	AD, demencia vascular, mixta, EPar-kinson, MMSE:114

\*: tuvo 3 grupos, incluyendo uno con haloperidol, el número total de pacientes en cada uno no fue reportado. Son todos ECCA, se puede sacar esa columna y aclararlo abajo.  
Ref: AD: demencia Alzheimer, MMSE: minimal test. Ver box en primer número o repetir acá para las referencias de las escalas de los SND

moderada con cuerpos de Lewy no obtuvo diferencia en el score del NPI en comparación con el placebo en 4 ítems (delirios, alucinaciones, apatía, y depresión) o en el completo de 10 ítems del NPI.<sup>26</sup> Sin embargo, usando un punto de corte predefinido de al menos 30% de mejoría, significativamente más pacientes en el grupo rivastigmina tuvieron mejoría comparados con el grupo placebo (47.5% vs 27.9%, P = .03).

Aunque algunos ECCA de inhibidores de colinesterasa han mostrado diferencias estadísticamente significativas, la magnitud del efecto ha sido pequeña y de cuestionable utilidad clínica. La mayoría de los pacientes enrolados en los estudios de Inhibidores, tenían pocos síntomas del SND. Sólo dos ECCA<sup>27,29</sup> requerían significativos SND como parte de los criterios de entrada

#### Otras drogas

Memantina, un antagonista de los receptores N metil D aspartato, fue recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento de la demencia por Alzheimer moderado a severo. Dos ECCA<sup>30,31</sup> incluyeron la valoración de SND. (Ver tablas 5 y 6)

El primero no mostró beneficios, en el segundo a los pacientes en el grupo placebo les fue peor (memantina aumentó NPI 0,1 punto, placebo declinó 3,7 (p=0,002). Esta diferencia es de significancia clínica incierta. Los autores concluyen que la memantina puede ser de beneficio en los dominios cognitivo y funcional, pero no parece ser clínicamente significativo. Sólo un estudio valoró a las benzodiacepinas comparando en solo 24 hs los efectos olanzapina 2,5 a 5 mg por día vs lorazepam IM 1 mg vs placebo. Los autores no conocen ni encontraron ECCA con buspirona en este tópic.

#### Controversias. Interpretación de los datos

Varias consideraciones metodológicas limitan la interpretación de los datos y generan controversias en el manejo de los SND. Una controversia es cómo definir la mejoría clínicamente significativa en los SND. Un ejemplo son los inhibidores de la colinesterasa en los cuales varios ECCA demostraron pequeñas pero estadísticamente significativas mejorías en el score NPI. Como no hay resultados clínicos que representen gold standards (estándares de oro) en los SND, es difícil interpretar distintos cambios y comparar los resultados en los diferentes ECCA que usan a su vez escalas distintas. Los autores intentaron valorar una respuesta estandarizada pero la gran mayoría de los ECCA no presentaban los datos necesarios para calcular dicha medida. Los resultados clínicamente útiles como calidad de vida, traslado a geriátrico, depresión y estrés del cuidador, podrían mejorar la habilidad clínica de interpretar los resultados y aconsejar a pacientes y familias acerca de los beneficios y riesgos del tratamiento. Otro problema lo constituyen múltiples reportes de los ECCA en escalas y subescalas diferentes. Además suelen enfatizar los resultados positivos en detrimento de los negativos. La mayoría de estos estudios han sido financiados por la industria farmacéutica.

#### Conclusiones y perspectivas

Los autores concluyen que entre todas las drogas disponibles para el tratamiento de los SND, sólo los antipsicóticos atípicos, risperidona and olanzapina, cuentan con evidencia contundente de eficacia para los SND. Por otra parte, si bien los inhibidores de la colinesterasa han sido marcadamente consistentes, tienen poco efecto en los SND. Sin embargo, ninguna de estas drogas ofrece el beneficio de una "píldora mágica".

**Tabla 4:** resultados de estudios de antidepresivos y estabilizadores del ánimo.

Refer.	Resultados	Significancia		Eventos adversos y comentarios
	Antidepresivos	Estad.	Clínica	
12	Cambio en el store total NRS significativamente mayor para citalopram que para placebo (10 vs 2,3 puntos: p<0,001. De 7 subescalas, agitación y labilidad mejoraron con citalopram vs placebo (<1 punto en escala de 7 puntos)	SI	Posible	Abandonaron 52% de pacientes para citalopram y 57% placebo. 30% de los abandonos fueron por efectos adversos y 50% por falta de eficacia. Tuvieron un grupo perfenazina: tabla 1 del primer numero
13	Sin diferencia significativa entre los grupos en las escalas NPI, CGIC, CGIS, CMAI, Behave-AD, CBQ, 4 ítem del NPI, 3 ítems del BEHAVE-AD	NO		12% de abandono en ambos grupos por efectos adversos. Diarrea más común con sertralina (27,4% vs 11,7% p< 0,05. Todos los pacientes estaban tomando donepecilo. Los síntomas conductuales fueron criterio de selección para el estudio
14	Sin diferencias en los scores de NPI o NPI-NM entre los grupos	Epres:SI Agitt: No		No hubo diferencias en efectos adversos entre grupos. La meta primaria fue tratar la depresión en pacientes con demencia, para lo cual la sertralina fue exitosa.
15	No hubo efecto para el tto activo en CMAI, BEHAVE-AD, CSI	NO		Número medio de efectos adversos más alto para fluoxetina que para placebo (15,4 vs 7,3, p 0,05) A 6 semanas, los pacientes con fluoxetina tenían peor store en la escala de CMAI que los pacientes con placebo. Tenían además un grupo haloperidol. Datos en tabla publicada en el numero anterior
16	No diferencia significativa entre Trazodone y placebo en las escalas: CGIC, CMAI, BRSD, RMBPC, ABID y SCB	NO	No disponible para comentarios	No hubo diferencias en efectos adversos y abandonos entre Trazodone y placebo
<b>Estabilizadores del ánimo</b>				
17	La agitación mejoró con Carbamazepina más que con el placebo en todas las medidas (BPRS, CGIC, OAS, BRSD), 77% vs 21% del placebo en CGIC	SI	Probable	Mayor incidencia de efectos adversos en tto activo vs placebo: (59 vs 29% p: 0,03) con 4 abandonos en el primero. La titulación de la dosis no era ciega para los médicos
18	No hubo diferencias entre los grupos en las escalas de BPRS, CGIC, 21 ítem Ham D, 56% Carbamazepina y 58% placebo mejoraron en CGIC	NO		Los eventos adversos fueron leves y ocurrieron en 4 de 9 pacientes en carbamazepina, y 8 de 12 tomando placebo
19	No hubo diferencias en el cambio del store BEHAVE-AD; CGIC.	NO		Los ev adversos fueron mas significativos con la droga que con placebo P0,03, sedación como el más comun de los efectos adversos (39% valproato, 11% placebo) además de debilidad, problemas respiratorios. La titulación de la dosis no era ciega para los médicos.
20	No hubo diferencias entre los grupos en las escalas de BMRS, BPRS, el cambio en el score total de CMAI fue levemente superior en tto activo (-3,2 vs 1 p: 0,04) sin embargo los pacientes con valproato estuvieron algo peor en CGIC que con placebo (p: 0,04)	NO		El estudio se discontinuó precozmente debido a una mas alta de efectos adversos con valproato (somnolencia predominó). Los pacientes debían tener síntomas de manía para ser incluidos en el estudio.
21	No hubo diferencias entre los grupos en SDAS-9, CGIS, o en la observación de las enfermeras, se reportó beneficio para 3 de 14 subescalas de GIP	NO		No se presentaron datos de efectos adversos específicos, pero la incidencia media reportada fue baja (0,17 valproato vs 0,02 placebo). 14/42 pacientes no tenían store MMSE por que

El tamaño del efecto ha sido modesto en el mejor de los casos, con diferencias en el tratamiento en la escala NPI de cerca de 2 puntos para los inhibidores de la colinesterasa y 8 puntos para olanzapina.

### Estrategias Potenciales de tratamiento

El manejo de los SND debe siempre comenzar con una evaluación del paciente para causas médicas como dolor o delirio o causas ambientales de la conducta. Si el problema persiste, las intervenciones no farmacológicas pueden ser de utilidad antes de cambiar la medicación. Aunque escapa a los propósitos del artículo revisarlas, varias de estas intervenciones han sido de utilidad en varios pequeños estudios, ejemplos son la música terapia, aromaterapia, y la terapia con mascotas. La educación del cuidador es también parte integral del manejo. Es necesario contar con estudios controlados más grandes, bien diseñados, para evaluar eficacia de intervenciones no farmacológicas.

Si el tratamiento farmacológico se indica, dos estrategias son razonables para el manejo de los SND, cada una con pros y contras. Una posibilidad es detectar el síntoma blanco y tratar en consecuencia. Por ejemplo con antipsicóticos en el paciente con síntomas psicóticos y antidepressivos en el paciente con depresión o síntomas de ansiedad como vocalizaciones repetitivas. Aunque este es un esquema algo intuitivo, no hay estudios diseñados para demostrarlo y los análisis secundarios de algunos estudios no lo han demostrado. Otra estrategia es guiarse por la evidencia actual en combinación con la meta de minimizar los efectos adversos. Por ejemplo, aunque la evidencia de los inhibidores de la colinesterasa como tratamiento para los SND no es tan convincente como con risperidona u olanzapina, nosotros recomendamos iniciar el tratamiento con estas drogas si el paciente no las está recibiendo aún, por que son bien tolerados y pueden beneficiar la función cognitiva, aunque no sean beneficiosos para los SND. Además, los antipsicóticos típicos no aparecen en el algoritmo sugerido por que

tienen menos evidencia de efectividad y más efectos adversos comparados con los antipsicóticos típicos

### Comentario

El manejo cotidiano de estos pacientes difiere si estamos tratando con pacientes Dementes ambulatorios o internados por los SND. En pacientes ambulatorios con SND la evidencia nos avala para utilizar antipsicóticos atípicos y dentro de ellos los que tienen evidencia de efectividad son la olanzapina y la risperidona en dosis bajas. También es frecuente que estos pacientes ya estén tratados con anticolinesterásicos (Donepecilo por ej) los cuales en algunos ECCA han demostrado estabilizar los síntomas de agitación. El uso de IRSS no parece ser muy claro salvo que haya depresión asociada clara y los anticonvulsivantes no han demostrado utilidad aunque aún se los utiliza para tratar la agresividad en dementes impulsivos con ciertos beneficios. Si no se estabilizan los síntomas SND indicamos Risperidona u Olanzapina a bajas dosis, titulando lentamente, siempre acompañado todo esto con medidas no farmacológicas de contención. Estos síntomas son una de las causas principales de internación crónica y de "burn out" de los cuidadores. En pacientes dementes internados, quienes tienen generalmente mas deterioro cognitivo y suelen ser internados por SND severos y no manejables en ambulatorio, el tratamiento de los SND se hace con las mismas drogas, en dosis mayores sin mayores beneficios y con más efectos adversos. Es necesario aclarar que es aquí donde se observa un aumento de la incidencia de ACV y TIA lo cual hace que hablemos y tomemos decisiones juntamente con la familia antes de comenzar los tratamientos. También comienza a aparecer evidencia que la vacunación antigripal 34 disminuiría la incidencia de ACV en ancianos lo cual abriría una puerta para el tratamiento de estos pacientes quienes deben estar vacunados siempre. Aún faltan ECCA que demuestren este beneficio claramente pero los datos observacionales parecen indicar este efecto de protección.

**Tabla 5:** Características de los estudios con Inhibidores de la colinesterasa y Memantina.

Cita o Ref.	Diseño	Nro pacientes	Duración en semanas	Sponsor	Droga	Residencia	Demencia tipo y severidad
	Inhibidores de la colinesterasa						
22, Olin, 2003	Meta análisis de 2 ECCA*	1364	12 a 20 sem.	NIH para el metaanálisis, ambos estudios financiados por Janssen	Galantamina (8,16,24 y 32 mg/d)	Comunidad	AD, leve a moderada
23, Trinh et al, 2003	Meta- análisis de 16 ECCA	5529	6 semanas a 1 año	NIH, Fundación Norteamericana para la investigación en los ancianos	Metifronato, Tacrina, Galantamina, Donepecilo, Velnacrina, Fisostigmina	Comunidad	AD, leve a moderada
24, Erkinjuntti et al, 2002	ECCA	592	24 semanas	Janssen	Galantamina (24 mg por día)	Comunidad	Demencia vascular y mixta MMSE store: 20,5
25, Feldman et al 2001	ECCA*	290	24 sem.	Pfizer	Donepecilo (74% tomando 10 mg y 26% 5 mg/día)	Comunidad vivienda asistida	AD, MMSE: 11,8
26, Mc Keith et al, 2000	ECCA	120	20 semanas	Novartis	Rivastigmina dosis media 9,4 mg por día	Comunidad	Demencia con cuerpos de Lewy AD MMSE 17,9
27, Tariot et al, 2001	ECCA	208	24 semanas	Pfizer y Elsay	Donepecilo (dosis media 9,5 mg por día)	Geriatrico	AD, MMSE 14,4
28, Courtney et al, 2004	ECCA	565	Hasta 4 años	Servicio nacional de salud británico	Donepecilo 5 a 10 mg por día	Comunidad	AD, demencia mixta, MMSE: 19
29, Colmes et al, 2004	ECCA	96	12 semanas	Pfizer	Donepecilo (10 mg/d)	No especificado	AD, MMSE: 21
<b>Memantina</b>							
30, Reisberg et al, 2003	ECCA	252	28 semanas	Laboratorio Merz y NIH	Memantina 20 mg por día	Comunidad	AD, MMSE: 7,9
31, Tariot et al, 2004	ECCA	404	24 semanas	Laboratorio Forest	Memantina 20 mg/d	Comunidad	AD, MMSE 10

\*: el meta-análisis tenía 6 ECCA pero sólo dos tenían evaluación de los SND

**Marcela Botargues** [ Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires. ]

**Ricardo Jauregui** [ Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires. ]

### Bibliografía

- Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry*. 2002;159:460-465. Ovid Full Text Bibliographic Links [Context Link] Falta 12:
- Finkel SI, Mintzer JE, Dysken M, Krishnan KR, Burt T, McRae T. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19:9-18. Bibliographic Links [Context Link]
- Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, et al. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:737-746. Ovid Full Text Bibliographic Links [Context Link]

**Tabla 6:** resultados de estudios de Inhibidores de colinesterasa y Memantina.

Refer.	Resultados		Significancia		Eventos adversos y comentarios
	Inhibidores de colinesterasa		Estad.	Clínica	
22	NPI: Estudio 1: sin diferencia significativa entre galantamina 24 y 32 mg/d y placebo; estudio 2: en el analisis ITT solo 16 mg /d fue mejor que placebo (diferencia media de 2,1 (de 120)p: 0,03. Sin diferencia entre Galantamina 8 y 24 mg/d y placebo		Si, solo para 16 mg/d	Poco probable	Datos de eventos adversos en 6 ECCA: sin diferencia entre Galantamina 8 mg y placebo, con el aumento de la dosis aumentaron los síntomas gastrointestinales adversos.
23	NPI: 6 ECCA: 1,72 puntos de mejoría de tto activo sobre el placebo (escala de 0 a 120 95% IC0.87-2,57; ADAS- non cog: 10 ECCA: en conclusión 0,03 puntos de mejoría sobre el placebo (escala de 0 a 50) (95% IC 0,00 a 0,05)		NPI:Si ADAS No	Poco probable	La mejoría estadísticamente significativa fue debida a Metrifonato, no aprobado en EEUU, no hubo beneficio significativo para Donepencil (1 ECCA) o galantamina (2 ECCA)
24	74% de Galantamina vs 59% de pacientes con placebo rankearon como sin cambio o mejoraron en el CIBIC- plus a 6 meses(p< 0,001), la diferencia media en el tratamiento fue 2,2 puntos en el NPI (de 120) a favor de galantamina (p<0,05)		Si	Poco Probable	Abandonaron 20% de pacientes en grupo galantamina y 8% en placebo por efectos adversos, nauseas y vómitos fue la razón de suspensión de galantamina más frecuente que el placebo (16 vs 3%), sin medición de significancia estadística, los SND no fue el resultado primario, los pacientes tenían bajos niveles al basal
25	Diferencia media en CIBIC plus a la sem 24: 0,54, p< 0,001, 63% de donepencil o 42% de placebo rankeó como mejoría o sin cambios (p< 0,001), 5,6 puntos de diferencia de tratamiento en el NPI (de 144) a favor de donepencil (p< 0,001)		Si	Probable	8 y 6% de donepencil y placebo resp abandonaron por efectos adversos, diarrea, cefalea y artralgiás fueron por lo menos dos veces mas frecuentes en grupo donepencil que en placebo
26	Sin diferencia en el cambio medio en el NPI -4 (delirio, alucinación, apatía, depresión) o store total del NPI entre Rivastigmina y placebo en el analisis ITT, sin diferencia significativa en el CIBIC plus a la semana 20		No		23% de abandono, sin diferencia entre grupos, nauseas, vómitos, anorexia y somnolencia más comunes en Rivastigmina vs placebo, sin diferencia en eventos adversos serios.
27	Sin diferencia en el cambio medio del NPI-NH o cualquier item individual entre Donepencil y placebo		No		18 vs 11 donepencil- placebo resp abandonaron por eventos adversos, pérdida de peso, dolor abdominal, nauseas, temblor y miastenia al menos dos veces la frecuencia del placebo
28	Sin diferencia en el riesgo de movilización a geriátrico, desarrollo de inhabilidad, o cambio medio del NPI entre grupos		No		6 vs 1% de abandono en donepencil vs placebo a las 12 semanas, (p 0,001), después de las primeras 12 sem: 7 vs 3% resp debido a efectos adversos
29	6,2 puntos de diferencia entre tratamientos en el store de NPI (de 120) a 12 semanas, a favor de donepencil (p: 0,02); 2,8 puntos (de 50) de diferencia en la escala de estrés NPI cuidador a favor de donepencil (p0,01)		Si	Posible	Los SND fueron criterio de ingreso al estudio: sin diferencia de abandono entre grupos después de la aleatorización (18% placebo, 15% droga)
30	LOC CF analisis para CIBIC plus: sin diferencia entre grupos (4,5 vs 4,8 p: 0,06). A las 28 semanas de analisis fue mejor para mezmantina que para placebo (4,4 vs 4,7 p0,03); cambio NPI sin diferencia entre grupos para tanto LOCF o analisis de 28 semanas (p 0,33 y 0,6)		Impresión global: NO (LOCF) Behavioral : no		17% placebo y 10% memantina abandonaron por efectos adversos, la agitación fue la causa más comun, la incidencia de cualquier efecto adverso no mas que 2% mas alta para Memantina que para placebo, además midieron las horas del cuidador y encontraron 45,8 horas /mes menos para los pacientes con memantina que para los placebo(p:0,01)
31	Cambio medio para el NPI significativamente mejor para memantina (-0,1 vs +3,7 p: 0,002; CIBIC plus: mejor para memantina vs placebo( 4,41 vs 4,66 P 0,03), 55% memantina y 45% placebo rankeados como mejoría o no cambio		Cognitiva y funcional: SI Conductual: SI	Posible	Mas abandono en placebo que en memantina, (25 vs 15% P0,01, confusión mas comun para memantina, (7,9 vs 2% para placebo p: 0,01). El resultado primario del estudio fue cognitivo y funcional para lo cual fue positivo, CIBIC plus fue una escala de mejoría global, no de mejoría sobre la conducta

ITT: intención de tratar, LOCF: last observation carried forward. Ver el box de la primera parte para las abreviaciones de las escalas sobre los SND

15. Auchus AP, Bissey-Black C. Pilot study of haloperidol, fluoxetine, and placebo for agitation in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1997;9:591-593. Bibliographic Links [Context Link]

16. Teri L, Logsdon RG, Peskind E, et al. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology.* 2000;55:1271-1278. Ovid Full Text Bibliographic Links [Context Link]

17. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry.* 1998;155:54-61. Ovid Full Text Bibliographic Links [Context Link]

18. Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, Taggart NA, Schneider LS. A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2001;9:400-405. Bibliographic Links [Context Link]

19. Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, et al. Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2001;9:58-66. Bibliographic Links [Context Link]

20. Tariot PN, Schneider LS, Mintzer J, et al. Safety and tolerability of divalproex sodium in the treatment of signs and symptoms of mania in elderly patients with dementia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2001;62:51-67. Bibliographic Links [Context Link]

21. Sival RC, Haffmans PM, Jansen PA, Duursma SA, Eikelenboom P. Sodium valproate in the treatment of aggressive behavior in patients with dementia: a randomized placebo controlled clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17:579-585. Bibliographic Links [Context Link]

22. Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;3:CD001747. [Context Link]

23. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA.* 2003;289:210-216. [Context Link]

24. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1283-1290. Bibliographic Links [Context Link]

25. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001;57:613-620. Ovid Full Text Bibliographic Links [Context Link]

26. McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet.* 2000;356:2031-2036. Bibliographic Links [Context Link]

27. Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, et al. 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;49:1590-1599. Bibliographic Links [Context Link]

28. 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;363:2105-2115. [Context Link]

29. Holmes C, Wilkinson D, Dean C, et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology.* 2004;63:214-219. Ovid Full Text Bibliographic Links [Context Link]

30. Reisberg B, Doody R, Stoffer A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003;348:1333-1341. Ovid Full Text Bibliographic Links [Context Link]

31. 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;291:317-324. Ovid Full Text Bibliographic Links [Context Link]

32. Influenza vaccination is associated with a reduced risk of Stroke. Armin J. Grau MDPH D, Beate Fischer MD, et al. *Stroke.* 2005;36:1501-1506.

33. Influenza Vaccination and reduction in hospitalizations for cardiocirculatory disease and Stroke among the elderly. Kristin L. Nichol, MD., MPH., MBA, James Nordin, MD., MPH, et al. *N Eng J Med* 348;14 April 3, 2003.