UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

CARRERA DE FARMACIA

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA EFECTIVIDAD DEL USO DE LOS INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA (DONEPEZILO, GALANTAMINA Y RIVASTIGMINA) COMO TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD NEURODEGENERATIVA DEL ALZHEIMER

DYLAN HERNÁNDEZ TREJOS

TUTOR DR. LUIS DIEGO BRENES VARGAS

SAN JOSÉ, COSTA RICA, DICIEMBRE, 2020

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN 14
Planteamiento del Problema 14
Objetivos 17
Objetivo general 17
Objetivos específicos 17
Justificación 17
Antecedentes 19
Antecedentes históricos 19
Antecedentes internacionales 19
Antecedentes nacionales 22
Proyecciones 23
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO 24
Sistema Nervioso 24
Neurona 25
Sinapsis. 26
Sistema Nervioso Central (SNC) 28
Cerebro 29
Anatomía. 31
Fisiología. 32
Sistema Nervioso Periférico (SNP) 32
Pares craneales. 34
Sistema Nervioso Autónomo (SNA). 37
Neurotransmisores 39
Acetilcolina (ACh) 40

Receptores de acetilcolina. 41
Dopamina 42
Serotonina 44
Noradrenalina 45
Ácido γ-aminobutírico (GABA) 46
Funciones Cognitivas 47
Percepción 47
Atención 48
Comprensión 48
Memoria 49
Lenguaje 50
Orientación 51
Enfermedades Neurodegenerativas 52
Alzheimer 55
Epidemiología 56
Etiología. 57
Fisiopatología. 60
Etapas y manifestaciones clínicas. 63
Diagnóstico. 68
Terapias farmacológicas. 70
Terapias no farmacológicas. 72
Prevención. 73
Inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) 73
Donepezilo 75
Dosis y administración. 75

Propiedades farmacocinéticas. 75
Propiedades farmacodinámicas. 76
Interacciones y contraindicaciones. 76
Reacciones adversas. 77
Galantamina 78
Dosis y administración. 78
Propiedades farmacocinéticas. 79
Propiedades farmacodinámicas. 79
Interacciones y contraindicaciones. 79
Reacciones adversas. 80
Rivastigmina 81
Dosis y administración. 81
Propiedades farmacocinéticas. 82
Propiedades farmacodinámicas. 83
Interacciones y contraindicaciones. 84
Reacciones adversas. 84
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO 86
Enfoque de la investigación 86
Diseño de la investigación 86
Criterios de inclusión 87
Criterios de exclusión 87
Cuadro de unidades de análisis 87
Instrumentos a utilizar 89
Proceso de recolección de datos 90
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS 92

Primer objetivo específico 92
Eficacia 92
Donepezilo. 92
Galantamina. 94
Rivastigmina. 96
Seguridad 97
Donepezilo. 97
Galantamina. 98
Rivastigmina. 100
Segundo objetivo específico 101
Efectividad 101
Tercer objetivo específico 106
Relación Riesgo/Beneficio 106
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 118
Conclusiones 118
Primer objetivo específico 118
Segundo objetivo específico 118
Tercer objetivo específico 119
Conclusión general 119
Recomendaciones 120
REFERENCIAS 121
ANEXOS 138
Anexo 1. Test Mini Mental State Examination (MMSE) 138
Anexo 2. Test Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-COG) 139
Anexo 3. The Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) 140

Anexo 4. Escala de evaluación clínica de la demencia (CDR) 141

Anexo 5. Test de Morinsky-Creen 142

Anexo 6. Entrevista 143

Contenido de figuras

Figura 1. Primeras fases del desarrollo del encéfalo de un mamífero. 24
Figura 2. Estructura general de una neurona. 26
Figura 3. Sustancia blanca y sustancia gris en el SNC. 28
Figura 4. Ubicación anatómica de los lóbulos cerebrales. 32
Figura 5. Nervios espinales. 33
Figura 6. Esquema cerebral de la localización del origen de los pares craneales. 37
Figura 7. Sistema Nervioso Simpático y Parasimpático. 39
Figura 8. Síntesis de acetilcolina. 41
Figura 9. Principales agonistas, antagonistas, localización y vía de señalización de los receptores muscarínicos según subtipo. 42
Figura 10. Síntesis bioquímica de la dopamina. 43
Figura 11. Síntesis de serotonina. 44
Figura 12. Biosíntesis de la Noradrenalina. 45
Figura 13. Modelo estructural del receptor GABA a. 46
Figura 14. Funciones cognitivas. 52
Figura 15. Neuropatología de EA. 61
Figura 16. Vía amiloidogénica y vía no amiloidogénica. 62
Figura 17. Ejemplos de praxia en pacientes con Alzheimer. 65
Figura 18. Progresión de EA. 68
Figura 19. Estructura química del donepezilo. 75
Figura 20. Estructura química de la galantamina. 78
Figura 21. Estructura química de la rivastigmina. 81
Figura 22. Áreas de aplicación de rivastigmina parche transdérmico. 82
Figura 23. Evaluación de los pacientes tratados con galantamina en gotas, mediante el test MMSE. 95
Figura 24. Seguridad de neuroprotección presente en la galantamina. 99
Figura 25. Curvas Kaplan-Meier para los inhibidores de la acetilcolinesterasa. 102
Figura 26. Seguimiento de 12 meses de las funciones cognitivas de los pacientes. 105
Figura 27. Primera opción terapéutica de especialistas entrevistados utilizada para tratar a un paciente con EA. 108

Figura 28. Segunda opción terapéutica de especialistas entrevistados utilizada como tratamiento para EA. 115
Figura 29. Test MMSE. 138
Figura 30. Test ADAS-COG. 139
Figura 31. Evaluación NPI-Q. 140
Figura 32. Escala CDR. 141
Figura 33. Test Morinsky-Creen. 142

Contenido de tablas

Tabla 1. Tipos de sinapsis. 27
Tabla 2. Tareas cognitivas de lenguaje, memoria y atención. 29
Tabla 3. Nervios craneales. 34
Tabla 4. Tipos de memoria. 49
Tabla 5. Diferenciación inicial de las principales demencias. 54
Tabla 6. Prevalencia e incidencia anual del Alzheimer. 56
Tabla 7. Prevalencia latinoamericana del Alzheimer. 57
Tabla 8. Manifestaciones neuropsicológicas. 63
Tabla 9. Criterios para el diagnóstico de EA según National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y Alzheimer´s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). 68
Tabla 10. Tratamientos farmacológicos utilizados en EA. 71
Tabla 11. Categorías de los inhibidores de la acetilcolinesterasa. 74
Tabla 12. Reacciones adversas del donepezilo. 77
Tabla 13. Reacciones adversas de la galantamina. 80
Tabla 14. Reacciones adversas de la rivastigmina. 84
Tabla 15.Unidades de análisis 87
Tabla 16. Estudios analizados con el test MMSE. 92
Tabla 17. Estudios realizados mediante escala SIB. 93
Tabla 18. Estudios con el test ADAS-COG. 94
Tabla 19. Eficacia de rivastigmina en parches medida con el test ADAS-COG 96
Tabla 20. Estudios de seguridad del donepezilo. 97
Tabla 21. Desenlaces de seguridad en enfermedad de Alzheimer severa. 100
Tabla 22. Características clínicas basales de los pacientes tratados con donepezilo y de los tratados de manera convencional con otros fármacos (sin donepezilo). 104
Tabla 23. Respuestas sobre primera opción terapéutica utilizada para tratar a un paciente con EA. 106
Tabla 24. Opinión médica sobre los beneficios del inhibidor de acetilcolinesterasa que utilizan como opción terapéutica primaria. 109

Tabla 25. Opinión médica sobre los riesgos del inhibidor de acetilcolinesterasa que utilizan como opción terapéutica primaria. 111
Tabla 26. Opinión sobre segunda opción terapéutica utilizada como tratamiento para EA. 113
Tabla 27. Opinión médica sobre el factor que puede presentar mayor falla terapéutica a la efectividad de un inhibidor de la acetilcolinesterasa. 116

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme salud y la fuerza necesaria para poder concluir este proceso que he soñado desde niño, ser farmacéutico.

A mi tutor, el Dr Luis Diego Brenes, por compartir su conocimiento, por guiarme en este proceso, apoyarme y siempre tener una actitud positiva ante cualquier inconveniente que surgiera.

A los profesores que marcaron mi paso universitario, haciéndome amar aún más esta profesión, la Dra Melissa Martínez, el Dr Edgar Hernández y el Dr Carlos Mora.

Quiero agradecerles a mis amigas Marcela Chavarría y Daniela Molina; a Marce por siempre apoyarme y darme una palabra de aliento cuando la necesito. A Da, por compartir a mi lado la etapa más linda y más difícil de la carrera, siempre siendo el mejor dúo.

A Jose Alberto, por apoyarme en los momentos más difíciles, cuando no podía más; por siempre creer en mi capacidad.

DEDICATORIA

A mi madre, quien me ha enseñado a superarme día a día por más difíciles que parezcan los obstáculos; a mi abuela Nena y a mi tía Laura.

"Sé paciente y vive con el conocimiento de que todo lo que estás buscando seguramente vendrá si te preparas y lo esperas"

-Robin S. Sharma

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una neuropatología que ocasiona problemas relacionados con la memoria, el comportamiento y el pensamiento. Es de suma importancia recalcar que esta patología no es una parte normal del envejecimiento; esta enfermedad es progresiva con el tiempo y sus síntomas pueden variar mucho, aunque generalmente el primer problema que se logra evidenciar es el olvido, lo suficientemente grave como para afectar la capacidad, de la persona, de funcionar normalmente. (*Alzheimer's Association,* 2016).

Alzheimer's Association en el 2016 también menciona que esta neuropatología puede causar confusión en las personas que la padecen, ocurriendo que los pacientes se pierdan temporalmente en lugares que ya conocen, extravíen objetos, olviden lo que estaban realizando o pensaban realizar y presenten problemas en el habla. En la mayoría de casos se explican fácilmente estos comportamientos inusuales con el envejecimiento, especialmente cuando la persona se ve físicamente saludable, lo cual es una relación errónea.

Barragán, García, Parra y Tejeiro (2019) describen la enfermedad de Alzheimer como la causa más frecuente de demencia (causando del 60% al 80% de la totalidad de casos de demencia) y una de las causas principales de la morbimortalidad en los pacientes adultos mayores. Los pacientes presentan un deterioro progresivo, invariable e irreversible de sus habilidades cognitivas, en especial de la memoria reciente, reduciendo considerablemente y de manera gradual su independencia funcional.

La enfermedad del Alzheimer afecta la memoria, pero conlleva mucho más que un simple olvido, esta neuropatología es la sexta causa de muerte en los Estados Unidos de América, donde anualmente en promedio se diagnostican alrededor de 500 mil personas. El padecimiento es muy difícil de diagnosticar ya que no afecta a todos sus pacientes de la misma manera y dependerá del grado de avance que haya tenido la enfermedad o en la etapa que se encuentre el paciente del curso general de la patología. (*BrightFocus Foundation,* 2015).

BrightFocus Foundation (2015) agrega que el avance de la enfermedad es gradual, donde los pacientes presentarán un desarrollo de la misma de entre dos a veinte años, siendo el promedio general de duración de siete años desde el momento que al individuo se le diagnostica

la neuropatología hasta el momento de su fallecimiento a causa de la misma, por lo que la fundación indica que al tener sospecha de este padecimiento debe visitar al médico de cabecera para someterse a exámenes médicos completos.

Núñez (2017), en su publicación, indica:

> Los síntomas más comunes para saber que una persona presenta Alzheimer son: cambios en la memoria, afectación en funciones cognitivas, dificultad para resolver problemas o realizar tareas en la casa o trabajo, períodos de desorientación, dificultad para encontrar palabras o denominar objetos, reconocer rostros familiares, disminución o falta de juicio, pérdida de la iniciativa para realizar actividades y/o pasatiempos, cambios en la personalidad y trastornos neuro conductuales. (párr. 11).

El Ministerio de Salud de Costa Rica (MINSA) en el 2016 menciona que el deterioro cognitivo y la demencia de cualquier tipo constituyen un problema de salud pública en Costa Rica y en el mundo entero, lo que se ha visto incrementado en los últimos años. Menciona que el riesgo de padecer Alzheimer se incrementa a partir de los cincuenta años, a esto se le suman otros ciertos factores de riesgo como las enfermedades crónicas prevalentes y la predisposición genética, esto ha tenido un impacto en la calidad de vida de las personas que llegan a padecer la enfermedad y en sus familias.

Se considera que el Alzheimer representa un gran peso de discapacidad (estando en el tercer lugar de importancia, solo por debajo de lesiones de la médula espinal y cáncer terminal) teniendo un impacto desproporcionado en la capacidad para poder vivir de forma independiente, pero aún así su importancia a nivel global en la salud pública continúa siendo subestimada y malentendida, esto sin tomar en cuenta los altos costos económicos por atención formal (atención de salud, asistencia social y comunitaria, atención provisional y a largo plazo) y atención informal (cuidados no pagados provistos por los familiares). (MINSA, 2016)

Según *Alzheimer's Disease International* (ADI) en su informe del 2019 a nivel mundial hay más de 50 millones de personas que sufren de Alzheimer, una cifra que se verá por encima de los 152 millones de casos para el 2050. Detalla que alrededor de cada tres segundos se diagnostica una persona nueva con esta neuropatología y estima que el costo anual actual para esta enfermedad es de un billón de dólares americanos, cifra que se duplicará para el 2030.

Referente a los tratamientos para la EA, el Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME) en el 2014 comenta que la cantidad de terapias con medicamentos para la enfermedad está muy reducida a cuatro medicamentos, tres de ellos actúan inhibiendo la acetilcolinesterasa y uno más modulando los receptores glutamatérgicos. El costo económico de estos medicamentos generalmente es muy elevado y se deben complementar estos tratamientos para los pacientes con terapias no farmacológicas las cuales incurren en mayores gastos para los enfermos y sus familiares.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa constituyen el tratamiento de referencia en la neuropatología del Alzheimer, a pesar de que su función disminuye a medida que la enfermedad progresa. Otros tratamientos para esta enfermedad como antagonistas o moduladores de los receptores NMDA (de N-metil-D-aspartato), precursores de la síntesis de acetilcolina y antioxidantes presentan una funcionalidad limitada y se consideran principalmente coadyuvantes en el manejo terapéutico del paciente. (Sanabria, Alvarado y Monge, 2016).

Rodríguez (2019) comenta que a pesar de la gran cantidad de investigaciones que se han llevado a cabo en relación con EA aún no se ha desarrollado un tratamiento eficaz para detener o retrasar su progresión. Actualmente, uno de los temas de mayor interés investigativo consiste en la búsqueda de marcadores tempranos que permitan predecir la EA, tanto para el diagnóstico precoz, como para su prevención mediante la intervención farmacológica y/o la estimulación cognitiva.

En consecuencia, de lo destacado anteriormente, el presente trabajo de investigación va dirigido a resolver el siguiente problema:

¿Cuál sería la terapia con mayor efectividad entre el donepezilo, la galantamina y la rivastigmina para ser utilizada en pacientes que presentan la enfermedad neurodegenerativa del Alzheimer?

Objetivos

Objetivo general

Analizar la efectividad del uso del donepezilo, la galantamina y la rivastigmina como tratamiento en pacientes con la enfermedad neurodegenerativa del Alzheimer.

Objetivos específicos

Identificar la eficacia y la seguridad del uso del donepezilo, la galantamina y la rivastigmina como tratamiento en pacientes con la enfermedad de Alzheimer.

Comparar la efectividad que puede conllevar el uso de las terapias con donepezilo, galantamina y rivastigmina para pacientes que presentan la neuropatología del Alzheimer para identificar el fármaco con mejores resultados terapéuticos ante la enfermedad.

Establecer desde el punto de vista de los profesionales en el área de salud la relación riesgo/beneficio que muestran como opción terapéutica el donepezilo, la galantamina y la rivastigmina en pacientes con Alzheimer para conocer sus criterios de elección farmacológica.

Justificación

Según Leblhuber, Steiner, Schuetz, Fuchs y Gostner (2018), las enfermedades neurodegenerativas tienen alta prevalencia e incidencia en la población geriátrica por lo que su estudio ha llamado la atención de muchos especialistas en el campo de la salud para mejorar sus síntomas y darles una mejor calidad de vida a las personas que las padecen; los cambios en el cerebro relacionados con la edad pueden verse años antes de que aparezcan los primeros síntomas del deterioro cognitivo.

Es de suma importancia el conocer acerca de posibles tratamientos no convencionales ya que muchos de estos tratamientos se podrían llegar a utilizar como profilaxis y como es el caso de las enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer podrían evitar el rápido progreso de esta e incluso mejorar considerablemente los síntomas de la misma para mejorar la calidad de vida del paciente. (Leblhuber *et al.*, 2018).

Fleites (2017) comenta que a través de los años ha existido un avance positivo y de gran magnitud en el campo de la salud, debido al aumento de investigaciones acerca de enfermedades y de sus tratamientos. Se ha descubierto el uso de medicamentos que tienen una acción sobre el organismo conocida como acción principal que además puede tener otros efectos adicionales que

coexisten y pueden o no estar relacionados y que en algunas ocasiones son indeseables o beneficiosos para el tratamiento de múltiples patologías conocidos como efectos pleiotrópicos.

Altunoglu *et al.* en el 2017 hablan sobre la importancia y los aspectos positivos del donepezilo, al realizar el primer estudio en humanos que demuestra las posibles propiedades antioxidantes del donepezilo, también en el tratamiento del daño oxidativo existente en pacientes con EA. La actividad de acetilcolinesterasa (AChE) después de la inhibición de AChE con donepezilo puede prevenir el desarrollo y la progresión de trastornos neurodegenerativos asociados con el envejecimiento.

Cano en el 2018 habla sobre la innovación de la forma farmacéutica de la rivastigmina en parche transdérmico, dice que el cumplimiento terapéutico es mayor tanto en aquellos sujetos que se autoadministran la dosis como en aquellos que dependen de cuidadores. Esto es así debido a la menor aparición de efectos adversos, una mayor facilidad de uso y la posología. La facilidad de uso se encuentra relacionada con la comodidad de aplicación, y que en pacientes ancianos polimedicados y con dificultades para deglutir es una alternativa para la adherencia al tratamiento.

En cuanto a la importancia de los pacientes que padecen Alzheimer, quienes en su mayoría son adultos de la tercera edad, Domenech *et al.* (2019) en su publicación hacen referencia a la significancia que se le está brindando a la atención geriátrica en España:

> La atención a personas que residen en centros gerontogeriátricos es una de las prioridades para los sistemas de salud. La multimorbilidad, polifarmacia, afectación física y cognitiva, concurrentes en muchos residentes, plantean necesidades clínicas cada vez más complejas que requieren nuevas estrategias para su abordaje. En la actualidad, se desarrolla un modelo de atención integrada con las residencias con el objetivo de mejorar la atención y optimizar los recursos. (p. 1).

La expectativa de vida a nivel global ha tenido un aumento sostenido en el tiempo gracias a los descubrimientos científicos que se hacen en el área de Salud. El creciente envejecimiento poblacional exige la planificación y puesta en marcha de planes de salud pública que contribuyan al envejecimiento activo. Los estudios del funcionamiento cognitivo en los adultos mayores se han orientado a medir diferentes procesos cognitivos, especialmente memoria, atención,

orientación, habilidades visoespaciales (capacidad para representar, analizar y manipular objetos mentalmente de dos dimensiones) y lenguaje. (Cancino, Rehbein-Felmer y Ortiz, 2018).

Según Cervantes, Villarea, Galicia, Vargas y Martínez (2014) el incremento de población geriátrica y la morbimortalidad que la caracteriza requieren de un análisis de información, con el fin de disponer de datos que permitan proponer programas de salud que propicien mejor calidad de vida y salud, en los que se determinan las capacidades y alteraciones en adultos mayores que acuden a la consulta de atención primaria; otro escenario es en la población de casas asistenciales u hospitalaria, a las que se les pretende brindar programas para tener una vida más activa.

Antecedentes

Antecedentes históricos

Möller y Graeber (1998) en su publicación "Perspectivas históricas y conceptuales basadas en la historia clínica y secciones neurohistológicas" mencionan cómo el doctor Alois Alzheimer en 1901 documentó los detalles de una paciente de 51 años de edad que presentaba síntomas de un progreso degenerativo mental, quien murió cuatro años después, debido a este diagnóstico. En 1906, el doctor Alzheimer dio a conocer el caso en una conferencia de psiquiatras en Tubinga, Alemania, siendo el primer reporte de este tipo de neuropatología que para 1911 tomaría como nombre enfermedad de Alzheimer (EA).

Small y Cappai (2006), en su artículo "Alois Alzheimer y enfermedad de Alzheimer: una perspectiva centenaria", explican que la histopatología de la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por una gliosis (proliferación de astrocitos en regiones lesionadas del sistema nervioso central -SNC-) y una atrofia tisular causada principalmente por la pérdida de sinapsis, siendo las cortezas frontal y temporal los sectores más afectados por esta neuropatología.

Antecedentes internacionales

En el estudio del 2014, de Cruz y Hernández, titulado "Manejo terapéutico con rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave en condiciones de práctica clínica habitual", presentaron como objetivo evaluar el manejo terapéutico con distintas formas galénicas de rivastigmina, en sujetos con EA en la práctica clínica habitual utilizando como metodología un estudio transversal, realizado en consultas españolas de Geriatría, Psiquiatría y Neurología, en sujetos con EA de leve a moderadamente

grave que recibían rivastigmina. Obtuvieron como resultado que el 77,5% de pacientes con rivastigmina transdérmica (RTD) requirió un solo ajuste de dosis vs. el 11,8% de los pacientes con rivastigmina oral (RO), concluyendo que la RTD facilita la dosificación y mejora el cumplimiento, permitiéndole, a un mayor porcentaje de sujetos alcanzar la dosis máxima recomendada de rivastigmina en un plazo de tiempo menor.

López (2015) en su publicación "Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias", planteó como objetivo investigar el tratamiento farmacológico de los trastornos cognitivos, con una búsqueda que contemplara las palabras claves obteniéndose datos de la literatura internacional basados en estudios controlados y aleatorizados y en guías internacionales dado que en la actualidad no se cuenta con pautas nacionales, mostrando como resultado que en los pacientes con EA el tratamiento con drogas anticolinesterásicas (donepezilo galantamina y rivastigmina) debe considerarse desde el momento en que se realiza el diagnóstico, teniendo en cuenta los beneficios terapéuticos esperados y los potenciales problemas de seguridad. Él da, como conclusión que la administración de fármacos debe iniciar a dosis bajas y con aumentos progresivos titulando la dosis con el objetivo de lograr rangos terapéuticos adecuados.

Aranda y Calabria (2019) en su trabajo "Impacto económico-social de la enfermedad de Alzheimer" trabajaron bajo el objetivo de llamar a la reflexión sobre la necesidad de impulsar políticas públicas en la puesta en marcha de campañas de salud en los países de medianos o bajos ingresos con el objetivo de reducir el riesgo global y generar planes de atención al enfermo de Alzheimer, realizando un análisis metodológico de los costos asociados al Alzheimer donde incluye los costos directos médicos (consultas, medicamentos y estudios complementarios), los costos sociales (institucionalización, cuidadores, profesionales) y la atención hospitalaria aguda. Los resultados obtenidos evidencian que el costo anual directo se incrementa con el deterioro cognitivo, de US$ 3.421,40 en pacientes leves a US$ 9.657,6 en pacientes severos, concluyendo que la prevalencia de demencias en el mundo y su tendencia son razones suficientes para impulsar políticas gubernamentales de salud para lograr reducir sus costos económicos.

En la revisión "Prevalencia de demencia en adultos mayores de América Latina: Revisión sistemática", se presenta como objetivo determinar la prevalencia de demencia en la población adulta mayor de América Latina y su comportamiento según área geográfica y sexo. Se llevó a

cabo mediante una revisión sistemática en bases de datos, a fin de identificar estudios que estimaran la prevalencia de demencia en la población urbana o rural mayor de 65 años de edad de Latinoamérica. Se expuso como resultado que la prevalencia global de demencia en la población adulta mayor de América Latina es del 11%, prevaleciendo más en el sexo femenino y en la población urbana, arrojando como conclusión la primera revisión sistemática que sugiere una prevalencia de demencia en adultos mayores de América Latina, mayor que la estimada por organizaciones internacionales e inclusive que en otros continentes. (Cadena *et al.*, 2019).

En la publicación "El tratamiento con dabigatrán a largo plazo retrasa la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer en el modelo de ratón TgCRND8", se presenta como objetivo evaluar si la anticoagulación con dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina oral clínicamente aprobado con un bajo riesgo de hemorragia intracerebral, mejora la patogénesis de la EA en un modelo de ratón transgénico. Su método consistió en la utilización de ratones TgCRND8 y sus compañeros de camada de tipo salvaje, fueron tratados durante un año con dabigatrán etexilato, la cognición se evaluó utilizando el laberinto de Barnes, y la perfusión cerebral se examinó mediante etiquetado de rotación arterial. Presentó el resultado que la anticoagulación con dabigatrán evitó el deterioro de la memoria, la hipoperfusión cerebral y la deposición tóxica de fibrina en el cerebro del ratón con EA, concluyendo que mejoró la neuroinflamación y el depósito de amiloide en ratones con EA. (Callejas *et al.*, 2019).

Bell *et al.*, publicaron en el 2019 "Tendencias y predictores del uso de anticoagulantes orales en personas con enfermedad de Alzheimer y la población general en Australia", plantearon como objetivo investigar la incidencia y prevalencia del uso de warfarina y anticoagulante oral directo (DOAC), y determinar predictores de iniciación de DOAC y warfarina en personas mayores con EA y la población en general. Su método fue un análisis de los datos del Plan de Beneficios Farmacéuticos de Australia para 356,000 personas de ≥65 años que recibieron warfarina o DOAC desde julio de 2013 a junio de 2017, donde obtuvieron como resultado que, de las personas con EA, las mujeres tenían menos probabilidades de iniciar DOAC que los hombres, mientras que la presencia de arritmias o dolor / inflamación aumentaba la probabilidad de iniciar DOAC. Y Concluyeron en que la introducción de DAC ha coincidido con un aumento de las tasas de anticoagulación en personas con EA.

Antecedentes nacionales

Salazar en su publicación del 2011 "Identidad personal y memoria en adultos mayores sin demencia y con enfermedad de Alzheimer" propuso como objetivo estudiar las dimensiones de identidad personal y memoria en la vejez, mediante análisis de recuerdos autobiográficos de doce adultos mayores sin demencia y doce ancianos con demencia tipo Alzheimer en Costa Rica. Obtuvo como resultado que los adultos mayores cuentan con períodos de vida donde se concentran las experiencias consideradas como las que han marcado sus vidas y los contenidos esenciales de éstas, importantes en la definición del propio sentido de identidad, dando como conclusión que los compromisos vitales afectivos y amorosos parecen ser los más importantes para la propia historia vital de los participantes.

Muñoz (2015) en su tesis titulada "Tratamientos psicológicos con efectividad demostrada en personas con diagnóstico de la demencia tipo Alzheimer y sus cuidadores" se planteó como objetivo analizar los tratamientos psicológicos de mayor eficacia reportados en la literatura internacional para la atención de personas con diagnóstico de la demencia tipo Alzheimer y para sus cuidadores, la cual utilizó como metodología una revisión bibliográfica que aportara una visión integradora y actualizada del tema. El resultado obtenido hace evidenciar que en los cinco años anteriores a la publicación se contaba con investigaciones significativas relacionadas con el estudio de tratamientos psicológicos aplicables en el Alzheimer, donde se concluye que la estimulación cognitiva ha probado ser una de las intervenciones más efectivas para emplear con las personas con demencia tipo Alzheimer.

En su artículo "Enfermedad de Alzheimer en Costa Rica: Una realidad poco investigada", Fornaguera, Segura y Montero, publicado en el 2018, tuvieron como objetivo aportar evidencia que permitiera tener una idea clara y real sobre la cantidad de estudios de carácter investigativo que se hubieran hecho a nivel nacional, con población costarricense, relacionados con la enfermedad de Alzheimer. Para ello se realizó una investigación que abarcada los meses de enero a diciembre del 2018 donde se recolectaron datos de literatura nacional e internacional para poder obtener como resultado que se encontraban treinta investigaciones con muestras costarricenses de pacientes o cuidadores de pacientes que presentaban EA, concluyendo que la prevalencia e incidencia del Alzheimer ha ido aumentando en el mundo entero, y Costa Rica no es la excepción.

Proyecciones

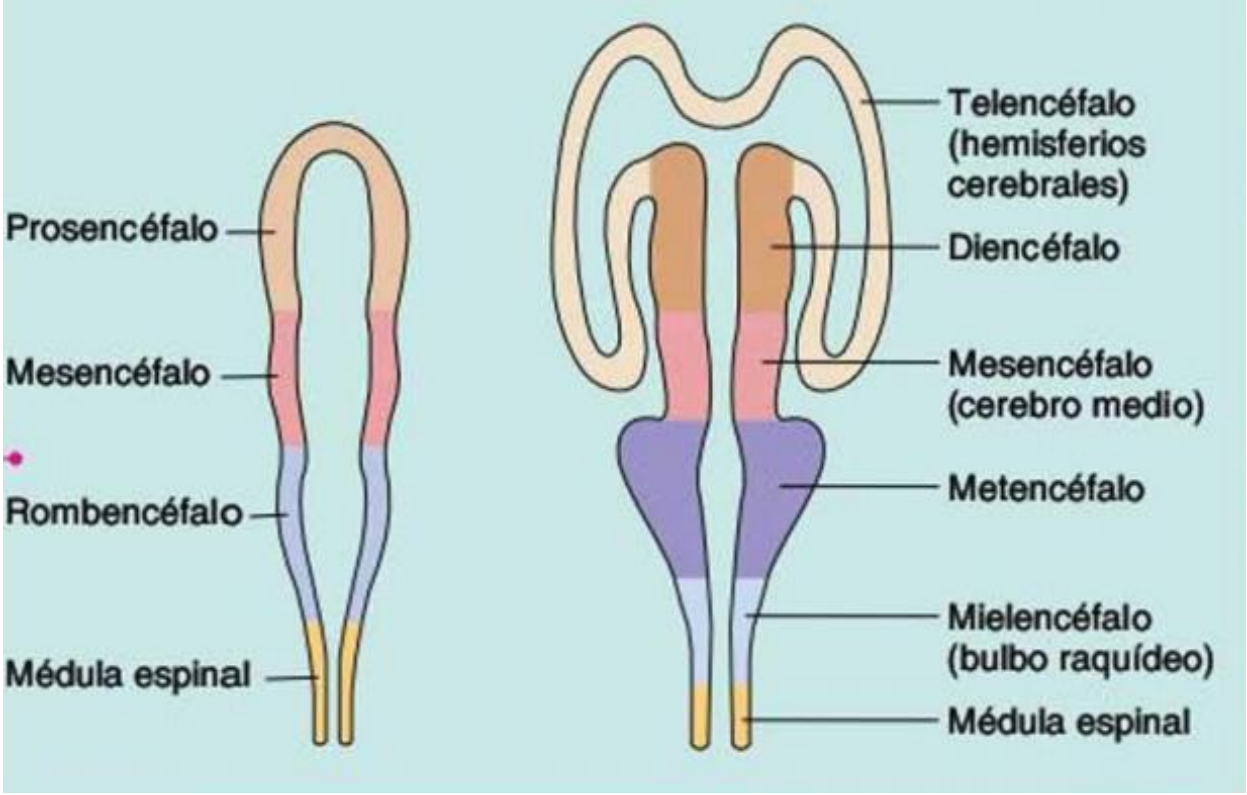
- Se pretende identificar la eficacia y la seguridad que presentan los fármacos donepezilo, galantamina y rivastigmina como tratamiento en pacientes con la enfermedad del Alzheimer.
- Se desea comparar la efectividad que presentan el donepezilo, la galantamina y la rivastigmina como tratamiento terapéutico ante la enfermedad neurodegenerativa del Alzheimer para así identificar cuál brinda mejor resultado como opción terapéutica.
- Se busca poder enriquecer con conocimiento de profesionales del área de la salud especialistas en el tema del Alzheimer la relación riesgo/beneficio que muestran como opción terapéutica el donepezilo, la galantamina y la rivastigmina en pacientes con Alzheimer para conocer sus criterios de elección farmacológica.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Sistema Nervioso

Rohlfs (2016) comenta que el Sistema Nervioso (SN) se comienza a formar por una única célula original en el cigoto, que es aquel donde todas las células diferenciadas surgirán, incluidas las neuronas. Este sistema comienza a formarse en el tubo neural, mismo que está compuesto por células madre que darán lugar a futuras células nerviosas, también conocidas como neuronas, como las células gliales (también llamadas neuroglías) que son aquellas células multifuncionales de apoyo a la función y estructura neural.

Figura 1. Primeras fases del desarrollo del encéfalo de un mamífero.



Nota: Tomado de Sadler, (2015).

El SN está compuesto por el Sistema Nervioso Central (SNC) que abarca médula espinal y encéfalo, una parte periférica denominada Sistema Nervioso Periférico (SNP) compuesto por nervios craneales y raquídeos y un Sistema Nervioso Autónomo (SNA) formado por neuronas que inervan el músculo liso y cardíaco y otra parte que interactúa con el medio ambiente. Una vez que se han formado las tres capas germinativas que dan origen a todos los órganos y

estructuras corporales el ectodermo se diferencia en el ectodermo superficial que da origen a la piel y órganos anexos y el neuro-ectodermo que da origen al SN. (Chú Lee, Cuenca y López, 2015).

Neurona

Melo (2011) menciona que en 1837 el profesor checo Jan Evangelista Purkinje en un congreso de naturalistas en Praga, expuso una descripción sobre las células nerviosas del cerebro y de la médula espinal. En su exposición, mostró algunos dibujos donde las células se componían de núcleos y de prolongaciones, lo cual implicaba que cada célula tenía un cuerpo lleno de protoplasma y que albergaba un cuerpo central en su interior. A la descripción realizada de las células posteriormente se las denominó células de Purkinje.

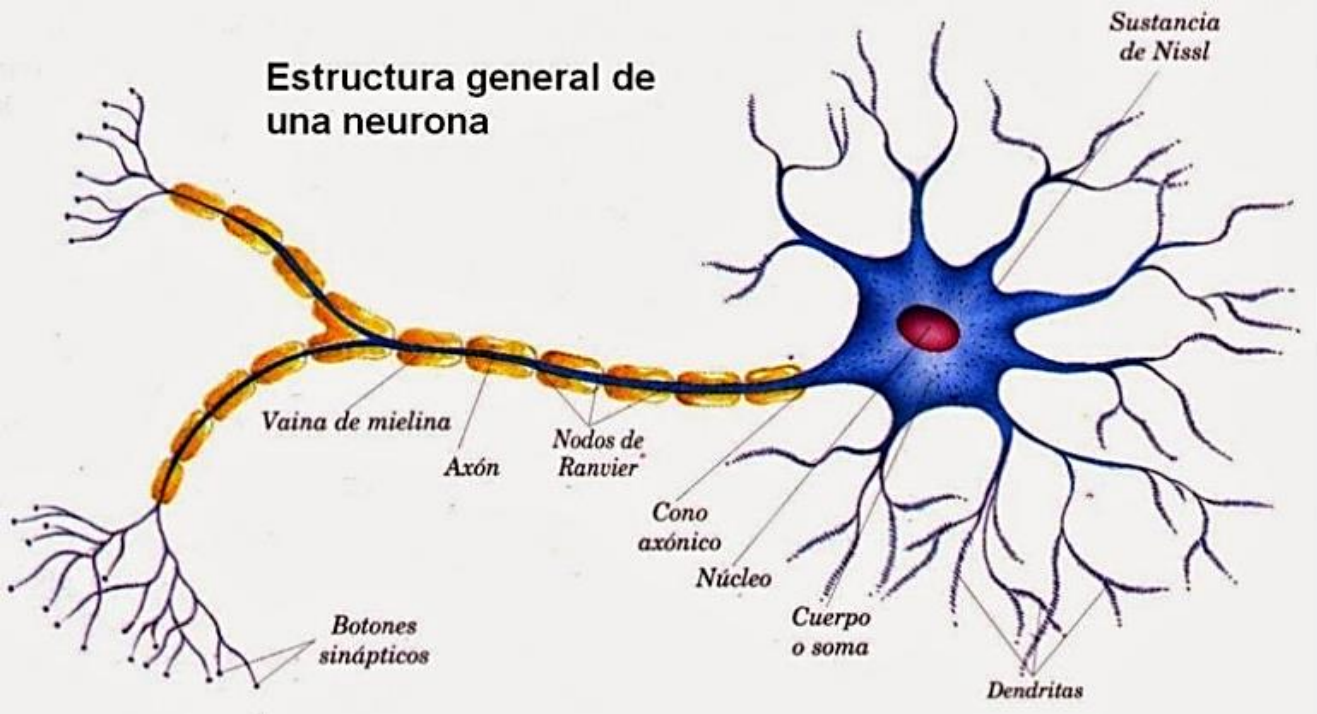
Según Megías, Molist y Pombal (2018) las neuronas son las encargadas de realizar funciones como comunicarse con el exterior, captando tanto estímulos como emitiendo señales, conocer cómo está el interior de su propio cuerpo, y también les permite mandarle información a los músculos para mover partes de su organismo y desplazarse, puesto que están especializadas en la recepción, procesamiento y emisión de información mediante mecanismos químicos y eléctricos que están fundamentalmente asociados a su membrana plasmática.

Megías, Molist y Pompal (2018) agregan que las funciones no las puede realizar una célula individualmente sino que lo hacen grupos más o menos numerosos de neuronas conectadas entre sí formando circuitos. Las neuronas se comunican entre ellas mediante unas especializaciones en sus membranas celulares denominadas sinapsis, gracias a las cuales se establecen circuitos neuronales.

Las neuronas están formadas mayormente por nueve partes funcionales, donde cada una de estas partes se ve detallada en la figura 2. Entre estas partes se encuentran el cuerpo o soma (donde ocurren todos los procesos metabólicos de la neurona), las dendritas (su función es la de captar los neurotransmisores producidos por la neurona más cercana y enviar la información química al cuerpo de la neurona para hacer que esta se active eléctricamente), el axón (única prolongación que nace del cuerpo de la neurona, en la parte contraria a las dendritas, que se encarga de, una vez ya se han recibido los neurotransmisores y el cuerpo se ha activado eléctricamente, conducir el impulso eléctrico hasta los botones sinápticos, donde se liberan los

neurotransmisores para informar a la siguiente neurona), el núcleo, la vaina de mielina, los nódulos de Ranvier, los botones sinápticos y el cono axónico. (Bertran, 2006).

Figura 2. Estructura general de una neurona.



Nota: Tomado de Bertran, 2006.

Existen tres tipos de neuronas y se clasifican según su función; juntas forman la cadena de células nerviosas que llevan un impulso a lo largo de todo el sistema. Neuronas sensitivas: actúan como receptores que detectan el estímulo específico (luz, presión, sonido, entre otros), transmitiendo este estímulo hacia el cerebro y médula espinal. Neuronas interneuronas: están situadas sólo en el encéfalo y la médula espinal, y conectan neuronas sensitivas y motoras. Neuronas motoras: transmiten la información lejos del cerebro y de la médula espinal a los músculos y glándulas (órganos efectores). (Melo, 2011).

Sinapsis.

Sinapsis es el proceso en el que neuronas que están organizadas en redes y sistemas hacen contacto entre ellas a través de contactos funcionales altamente especializados, estos contactos pueden ocurrir entre diversas partes de las neuronas. Este concepto fue desarrollado por el neuro-fisiólogo británico Charles S. Sherrington a finales del siglo XIX y la cual sentó las bases

modernas de la neurofisiología, esto lo hizo mediante un microscopio electrónico que descubrió que la membrana neuronal se halla completamente separada de otras neuronas, mientras que en la sinapsis se produce un íntimo contacto, con el espacio de separación de unos 200 nanómetros, estas estructuras regulan la transmisión de la información. (Melo, 2011).

Tabla 1. Tipos de sinapsis.

Tipo de sinapsis	**Descripción**
Sinapsis eléctrica	En la sinapsis eléctrica las membranas de las células pre y postsinápticas están unidas por una unión tipo gap, o unión comunicante. Esta unión deja en su centro un canal de comunicación a través del cual fluye la corriente iónica de una célula a otra de forma directa.
Sinapsis química	En la sinapsis química, no hay continuidad entra las neuronas, la transmisión de información se produce cuando la neurona presináptica libera una sustancia química o neurotransmisor, que se une a receptores localizados en la membrana postsináptica.
Sinapsis excitatoria	La unión del neurotransmisor al receptor produce una despolarización de la membrana postsináptica llamada potencial excitatorio postsináptico, PEPS.
Sinapsis inhibitoria	La unión del neurotransmisor al receptor produce una hiperpolarización de la membrana postsináptica llamada potencial inhibitorio postsináptico, PIPS.
Plasticidad sináptica	Se describe la capacidad de cambio a largo plazo que pueden experimentar las sinapsis. La base de la plasticidad es de las modificaciones sinápticas que se generan como respuestas adaptativas ante determinados estímulos.

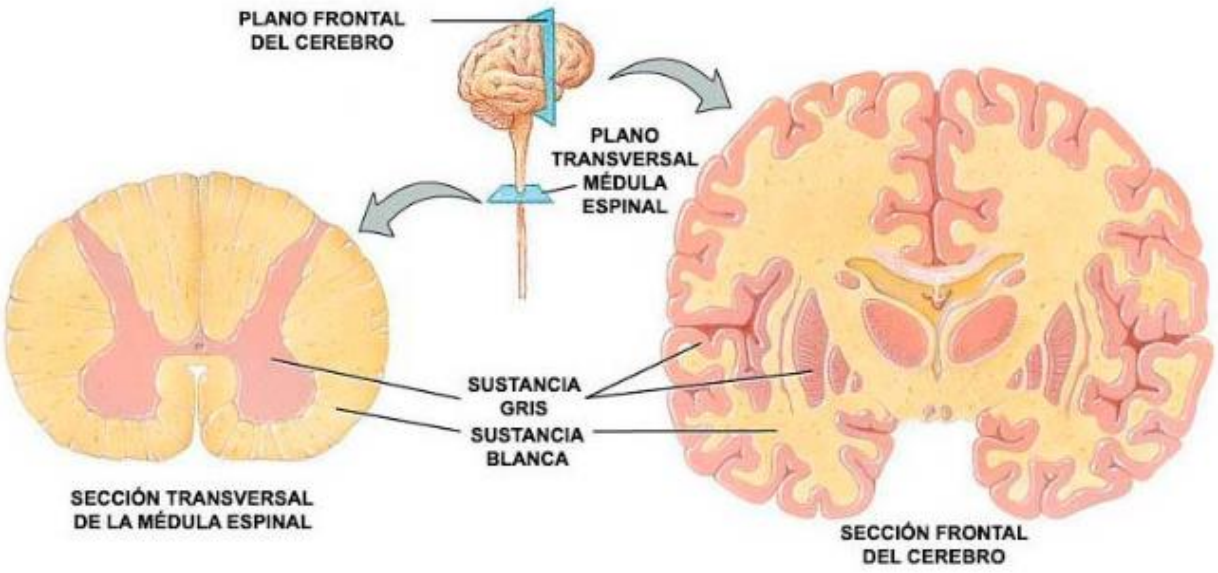
Nota: Elaboración propia. Tomado de Merino y Noriega, 2012.

Sistema Nervioso Central (SNC)

Según Tortosa (2016) el SNC está formado por el encéfalo y la médula espinal. El encéfalo es la parte del SNC contenida en el cráneo, y el cual comprende el cerebro, el cerebelo y el tronco del encéfalo o encefálico. La médula espinal es la parte del SNC situado en el interior del canal vertebral y se conecta con el encéfalo a través del agujero occipital del cráneo. El SNC recibe, integra y correlaciona distintos tipos de información sensorial. También el SNC es la fuente de los pensamientos, emociones y recuerdos.

Un corte transversal de cualquier sector en el SNC revela dos sustancias, la sustancia blanca y la sustancia gris. La sustancia gris contiene los cuerpos de las neuronas y células de la glía, preferentemente astrocitos y microglia. Forma la corteza cerebral, la corteza cerebelosa, los núcleos motores, sensitivos e integradores del encéfalo y las astas anteriores, laterales y posteriores de la médula espinal. En la sustancia blanca se encuentran los axones, que están acompañados por células de la glía, particularmente oligodendrocitos, astrocitos y microcitos. Los axones provienen de las neuronas motoras, sensitivas e integradoras de la sustancia gris o de las neuronas sensitivas de los ganglios del SNP. (Galliano, 2010).

Figura 3. Sustancia blanca y sustancia gris en el SNC.



Nota: Tomado de Galliano, 2010.

Cerebro

Mergler (2010) menciona sobre el cerebro que se encuentra en la cavidad craneal y está protegido por las meninges. Se divide en tres componentes principales que son, en orden ascendente, es decir, desde la parte caudal (cola) a la cervical (cabeza) del sistema nervioso, el cerebro posterior (también llamado rombencéfalo), el cerebro medio (el mesencéfalo) y el cerebro anterior (el prosencéfalo).

El órgano tiene un peso alrededor de unos 1200 gramos, dentro de sus principales funciones están las de controlar y regular el funcionamiento de los demás centros nerviosos; también en él se reciben las sensaciones y se elaboran las respuestas conscientes a dichas situaciones. La corteza es dividida en dos partes llamadas hemisferios cerebrales, en los hemisferios se distinguen zonas denominadas lóbulos, que llevan el nombre del hueso en que se encuentran en contacto. (Mergler, 2010).

En su estudio, Cabrera en el 2015, menciona que la resonancia magnética funcional representa un avance de la neurociencia y está ayudando a explicar in vivo el funcionamiento del cerebro. Permite, gracias a la activación, la localización de los diferentes factores de las funciones cerebrales en áreas determinadas del cerebro, factores que han sido definidos hasta el momento pero siendo conscientes de que son insuficientes para aclarar todos los procesos cognitivos.

Tabla 2. Tareas cognitivas de lenguaje, memoria y atención.

Función cerebral	**Áreas cerebrales implicadas en la función**
Lenguaje oral/denominación, ante estimulo auditivo y visual	Corteza frontal inferior y corteza temporal superior (cuando el estímulo es auditivo). Estructuras parietales (cuando el estímulo es visual).
Lenguaje oral/decisión semántica. Estímulo visual	Área izquierda de Broca, corteza prefrontal dorsolateral inferior izquierda, unión del giro temporal superior posterior y giro supramarginal del lóbulo parietal, y giro temporal medio e inferior izquierdo.

Lenguaje/Lectura de texto vs. Símbolos no lingüísticos	Giro temporal superior posterior del hemisferio dominante para el lenguaje, giro angular parietal y giro frontal medio.
Lenguaje oral/rimas	Corteza prefrontal dorsolateral, giro frontal inferior, giro temporal superior, recubrimiento cortical del surco temporal superior y giro fusiforme de la corteza temporo-occipital ventral.
Lenguaje oral/producción de palabras en silencio	Corteza prefrontal dorsolateral, giro frontal inferior, cíngulo y corteza temporo-occipital ventral.
Lenguaje oral/denominación de objetos simples	Giro frontal inferior/opérculo frontal, corteza prefrontal dorsolateral, corteza temporo-occipital ventral, corteza temporo-parietal posterior y giro temporal inferior.
Lenguaje oral/escucha pasiva	Giro temporal superior, capa de la corteza del surco temporal superior, surco temporal superior, giro temporal medio y giro temporal anterior.
Lenguaje oral/comprensión del lenguaje con estimulo visual	Giro frontal medio, giro temporal posterior superior. Áreas hipocampales, áreas corteza prefrontal. Lóbulos occipital y frontal.
Lenguaje oral/escucha de palabras	Corteza temporal bilateral y área de Wernicke.
Memoria/memoria visual	Hipocampo derecho y lóbulo occipital.
Atención/atención selectiva	Cíngulo, núcleo caudado y tálamo.

Nota: Elaboración propia. Tomado de Cabrales, 2015.

Anatomía.

Lóbulo frontal.

Hankin, Morse y Bennett (2013) mencionan que el lóbulo frontal está situado en la parte anterior del cerebro, por delante del surco central o fisura central. Este lóbulo da la capacidad de moverse (corteza motora), de razonar y resolver de problemas, también se ve implicado en parte del lenguaje y emociones. Es el lóbulo de mayor volumen de los cuatro existentes en el cerebro de los mamíferos.

Lóbulo parietal.

Según Snell (2012) el lóbulo parietal se halla por detrás del surco central y por encima del surco lateral; por detrás limita con la imaginaria cisura perpendicular externa. Este lóbulo está encargado de las percepciones sensoriales externas (por medio de las manos, los pies y otros sectores corporales): sensibilidad, tacto, percepción, presión, temperatura y dolor. El hemisferio izquierdo del lóbulo es a menudo más activo en las personas diestras, utilizándose principalmente en el manejo de la simbología de letras y números. El hemisferio derecho tiende a ser más activo en las personas zurdas y ayuda con la interpretación de las imágenes y las distancias dentro de ellas, como por ejemplo, las que existen en los mapas.

Lóbulo occipital.

Triglia (2012), al hablar sobre el lóbulo occipital dice:

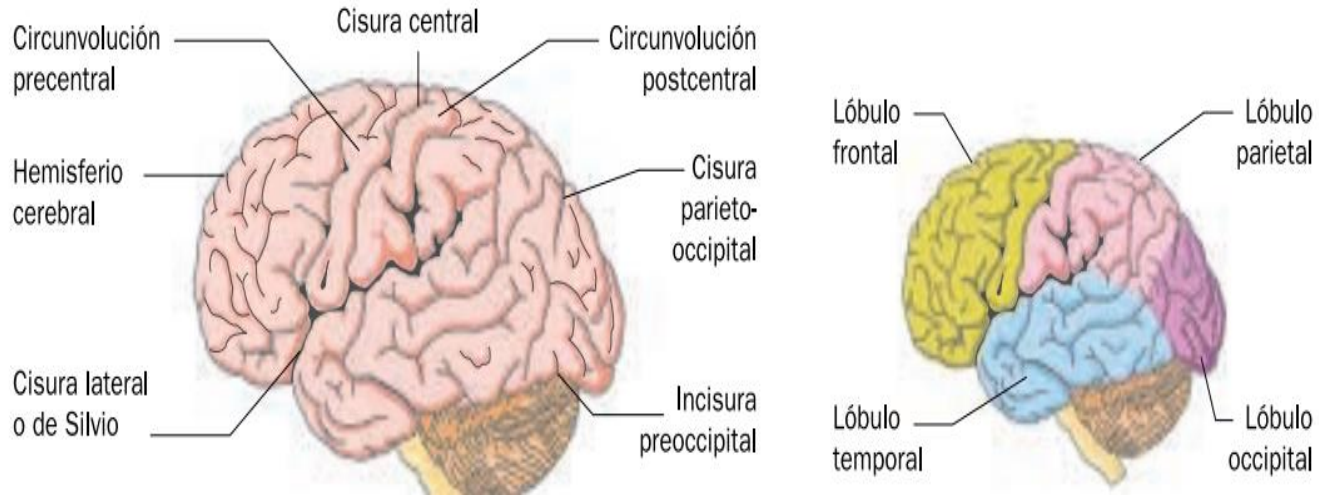
> El lóbulo occipital es uno de los lóbulos cerebrales más pequeños, y ocupa una pequeña porción de la parte trasera del encéfalo, entre el cerebelo, el lóbulo temporal y el lóbulo parietal. Además, tal y como ocurre con el resto de lóbulos, existe tanto en el hemisferio cerebral izquierdo como en el derecho, lo cual significa que cada persona tiene dos lóbulos occipitales casi simétricos que están separados por una estrecha cisura. (párr. 4).

Lóbulo temporal.

Es una parte del cerebro localizado frente al lóbulo occipital, situado por debajo y detrás del surco lateral, aproximadamente detrás de cada sien. Desempeña un papel importante en tareas visuales complejas como el reconocimiento de caras; también está encargado de la audición, equilibrio y coordinación. Es el “centro primario del olfato” del cerebro. Recibe y procesa

información de los oídos, contribuye al balance y el equilibrio, y regula emociones y motivaciones como la ansiedad, el placer y la ira. (Snell, 2012).

Figura 4. Ubicación anatómica de los lóbulos cerebrales.



Nota: Tomado de Netter, 2014.

Fisiología.

Según Bausela (2014) se han presentado varias teorías con respecto al funcionamiento del cerebro; una de estas teorías fue el localizacionismo puro o la teoría de ¨mapas frenológicos" propuestos por Franz Joseph Gall y Karl Kleist en el siglo XIX. Esta teoría planteaba que funciones cerebrales superiores se podían localizar en áreas específicas del cerebro. Por otro lado, las funciones ejecutivas son de gran importancia ya que estas incluyen la anticipación y desarrollo de la atención, control de impulsos y autoregulación, flexibilidad mental y utilización de la realimentación, planificación y organización, selección de forma efectiva de estrategias para resolver los problemas y la monitorización. Además de estas funciones se han postulado procesos conocidos como fríos que incluyen procesos cognitivos y procesos calientes que representan respuestas afectivas.

Sistema Nervioso Periférico (SNP)

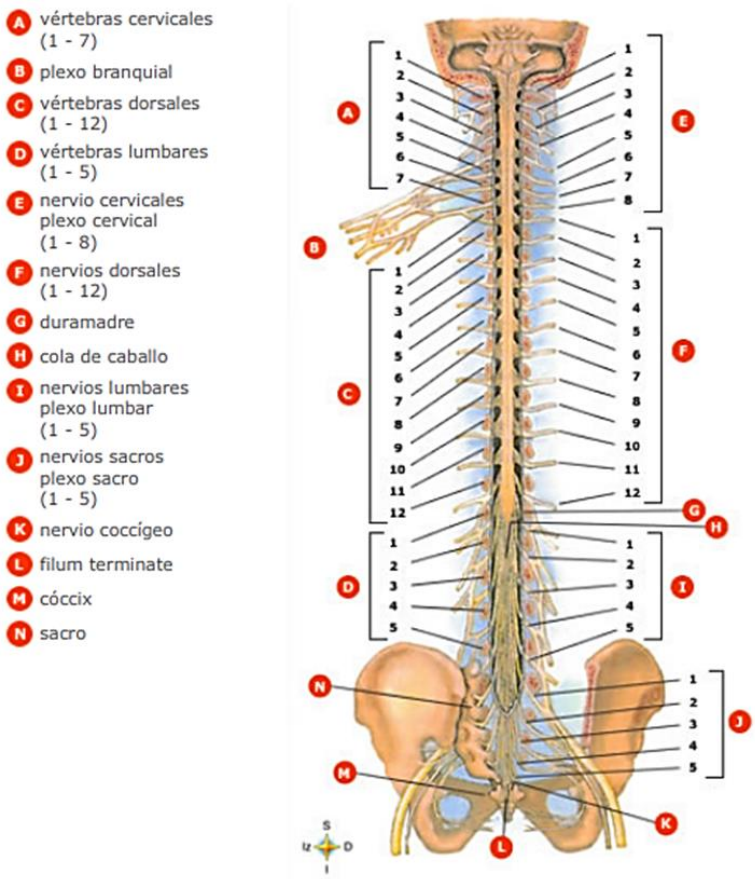
Megías, Molist y Pombal (2018) hablan sobre la composición y la función del SNP:

Está formado por las neuronas y prolongaciones neuronales que se encuentran fuera del encéfalo y de la médula espinal, más las células gliales, tanto las de Schwann, que

> envuelven a los axones, como la glía periférica, que forman parte de los ganglios nerviosos. La principal función del sistema nervioso periférico es conectar los estímulos que recibe el cuerpo: externos, internos y propioceptivos (sentir la disposición de los diferentes órganos), con el sistema nervioso central, y a este a su vez con los órganos, aparatos o sistemas del organismo, a los cuales tiene que controlar. (p. 3).

Desde un punto de vista funcional el SNP puede dividirse en dos partes, una parte somática (relacionada con el movimiento voluntario del músculo esquelético) y otra parte vegetativa o visceral (relacionada con el movimiento involuntario de órganos y vísceras).Se encuentran también treinta y un pares de nervios espinales (ocho pares de nervios cervicales, que se identifican de C1 a C8; doce pares torácicos, T1 a T12; cinco pares lumbares, L1 a L5; cinco pares sacros y un par de nervios coccígeos) y doce pares de nervios craneales. (Megías, Molist y Pombal, 2018).

Figura 5. Nervios espinales.



Nota: Tomado de Tortosa (2016).

Pares craneales.

Según Calle y Casado (2011) hay un total de doce pares de nervios, cuyo recorrido va directamente desde el encéfalo hasta diversos puntos de la cabeza, el cuello y el tronco. Algunos de estos nervios están relacionados con las funciones sensoriales, es decir, con los sentidos, mientras que otros de ellos tienen como función el control de los músculos de la cara o la regulación de ciertas glándulas. Se designan mediante nombres y números (siguiendo su orden de localización, desde la zona frontal del encéfalo hacia la parte posterior del mismo).

Tabla 3. Nervios craneales.

Pares craneales		**Localización**	**Función**
Número	**Nombre**		
I	Nervio olfatorio	Las neuronas receptoras residen en la mucosa olfatoria localizada en el techo de la cavidad nasal y los axones de estas neuronas bipolares se extienden a través de la lámina cribosa del etmoides y terminan en el bulbo olfatorio. Es el único nervio sensorial que no tiene una conexión precortical con el tálamo.	Controlar el sentido del olfato.
II	Nervio óptico	El nervio óptico se origina en la retina.	Es el responsable de la visión y del componente aferente del reflejo pupilar fotomotor.
III	Nervio oculomotor	Se localizan en la fisura orbitaria superior.	Controlar los movimientos
IV	Nervio troclear		

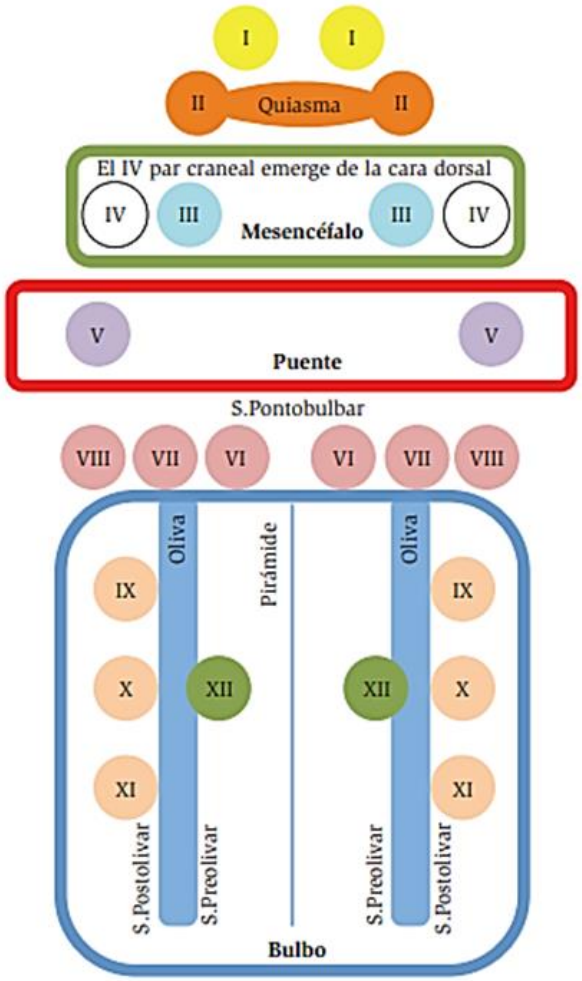
			extraoculares.
V	Nervio trigémino	Rama oftálmica: ingresa a la órbita a través de la fisura orbitaria superior para dar origen a las ramas nasociliares, lagrimales y frontales. Rama maxilar: discurre al igual que la rama oftálmica por la pared lateral del seno cavernoso, emerge de la base del cráneo a través del agujero redondo, cruza la fosa pterigopalatina, ingresa a la órbita y finalmente da origen al nervio infraorbitario. Rama mandibular: constituido por fibras motoras que no hacen sinapsis en el ganglio de Gasser y por fibras sensitivas que sí las hacen.	Es el más grande de los nervios craneales, tiene un componente sensitivo que inerva la cara, las órbitas, las fosas nasales y la cavidad bucal y un componente motor que inerva a los músculos masticatorios.
VI	Nervio abducente	Se localiza en la fisura orbitaria superior.	Controlar los movimientos extraoculares.
VII	Nervio facial	Se localiza en el conducto auditivo interno, el conducto facial y el agujero estilomastoideo.	Este nervio realiza funciones motoras y sensitivas debido a que controla los movimientos faciales y

			los axones nerviosos gustativos que alcanzan los dos tercios anteriores de la lengua, al tiempo que también se ocupa de la sensibilidad del oído externo.
VIII	Nervio vestibulococlear	Se localiza en el conducto auditivo interno.	Controla la audición (división coclear) y el equilibrio (división vestibular).
IX	Nervio glosofaríngeo	Localizados en el agujero yugular.	Estos nervios controlan la deglución, el relejo nauseoso, la articulación de la palabra y la fonación. El nervio glosofaríngeo también es responsable del sentido del gusto en el tercio posterior de la lengua.
X	Nervio vago		
XI	Nervio accesorio	Atraviesa el agujero magno y sale de la cavidad craneal a través del agujero yugular.	Controla los movimientos del cuello (músculo esternocleidomastoideo) y de los hombros (parte superior del músculo trapecio).

XII	Nervio hipogloso	Se localiza en el conducto hipogloso.	Controla los movimientos de la lengua.

Nota: Elaboración propia. Tomado de Palmieri, 2010.

Figura 6. Esquema cerebral de la localización del origen de los pares craneales.



Nota: Tomado de Leal *et al.*, 2018.

Sistema Nervioso Autónomo (SNA).

Silva (2012) comenta que, tomando en cuenta la anatomía, la fisiología y la farmacología, el sistema nervioso autónomo clásicamente se ha dividido en dos partes, el sistema nervioso simpático o adrenérgico y el sistema nervioso parasimpático o colinérgico; los efectos sobre un mismo órgano son generalmente antagónicos de tal manera que el resultado final dependerá del

balance entre los dos (las glándulas sudoríparas son una excepción ya que sólo tienen inervación simpática).

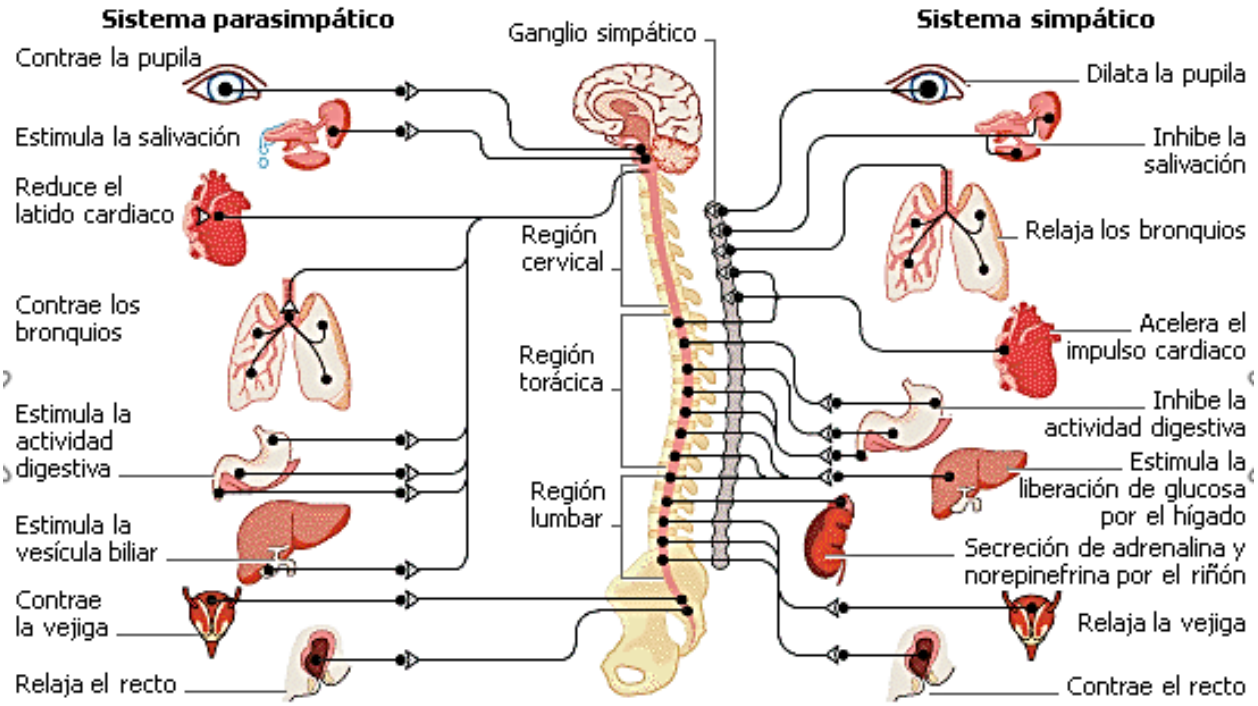
Sistema nervioso simpático.

Los nervios simpáticos tienen origen en la médula espinal entre los segmentos T-1 y L-2 y desde aquí se dirigen a la cadena simpática paravertebral y finalmente a los tejidos y órganos periféricos. El cuerpo celular de las fibras preganglionares se localizan en el cuerno intermedio-lateral de la médula espinal, que abandonan a través de la raíz anterior junto con las fibras motoras; las fibras simpáticas preganglionares abandonan el nervio espinal inmediatamente después de que éste salga por el agujero de conjunción y constituyen las ramas comunicantes blancas, mielinizadas, que se dirigen hacia la cadena simpática paravertebral. (Höcht, Bertera, Opezzo y Taira, 2012).

Sistema nervioso parasimpático.

Höcht, Bertera, Opezzo y Taira (2012) mencionan que las fibras nerviosas parasimpáticas tienen origen en el tronco encefálico, en los núcleos de los pares craneales III, VII, IX y X, y en la médula sacra: segundo y tercero nervios sacros, y a veces también del primero y cuarto. El nervio vago tiene la distribución más amplia de todo el SNP, siendo responsable de más del 75% de la actividad parasimpática; inerva al corazón, pulmones, esófago, estómago, intestino delgado, mitad proximal del colon, hígado, vesícula biliar, páncreas y parte alta de los uréteres. En la pared de estos órganos se localiza la neurona postganglionar.

Figura 7. Sistema Nervioso Simpático y Parasimpático.



Nota: Tomado de Leal *et al.*, 2018.

Neurotransmisores

En 1921 el médico austríaco Otto Loewi demostró la participación de sustancias características de transmisores químicos; esto lo descubrió al experimentar con corazones de rana latiendo, cuando estimulaba el nervio vago la frecuencia de latidos se redujo al colocar el corazón en un líquido con una sustancia experimental; Loewi llamó a la sustancia contenida como ¨Vagusstoff" que posteriormente se identificó como acetilcolina, siendo el primer neurotransmisor descrito en la historia. (Melo, 2011).

Valdes (2014) define un neurotransmisor como "una sustancia producida por una célula nerviosa capaz de alterar el funcionamiento de otra célula de manera breve o durable, por medio de la ocupación de receptores específicos y por la activación de mecanismos iónicos y/o metabólicos". (p. 1). Esta sustancia es capaz de estimular o inhibir, puede liberarse hacia la sangre; también hacia una glándula o un músculo, para actuar sobre varias células y a distancia del sitio de liberación y puede permitir, facilitar o antagonizar los efectos de otros

neurotransmisores, o también puede activar otras sustancias del interior de la célula (los llamados segundos mensajeros) para producir efectos biológicos.

Grossman y Mattson (2014) describen a los neurotransmisores como sustancias químicas que excitan, inhiben o modifican la respuesta de las células cerebrales, entre los neurotransmisores más importantes se incluyen aminoácidos como la glutamina, la glicina, el ácido **γ**-aminobutírico (GABA), neuro-péptidos como sustancia P, endorfinas, encefalinas y monoaminas como serotonina, dopamina, norepinefrina y epinefrina; el proceso de neurotransmisión incluye la síntesis, almacenamiento y la liberación de un neurotransmisor.

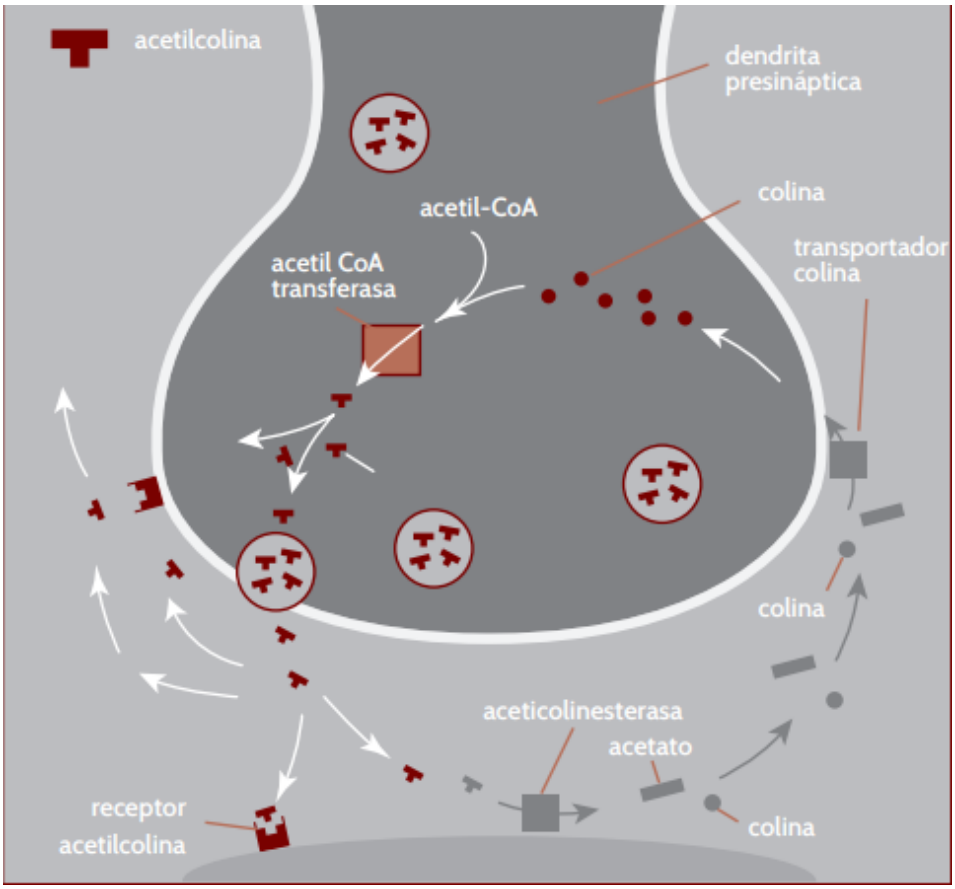
Acetilcolina (ACh)

Aproximadamente un 10% de los procesos de sinapsis en el sistema nerviosos central se deben a este neurotransmisor al que se le atribuyen funciones importantes como modular los factores de memoria, el de aprendizaje y las funciones vegetativas; una de las patologías más importantes debido a anomalías en las vías acetilcolinérgicas es el trastorno neuro-cognitivo conocido como la enfermedad de Alzheimer. (Romero, 2019).

Flores y Segura, en su artículo del 2005, mencionan que la acetilcolina (ACh) fue el primer neurotransmisor caracterizado en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso periférico (SNP), participando en diversos procesos como en la regulación de fenómenos de activación cortical, el paso de sueño a vigilia y procesos de memoria y asociación. La ACh se sintetiza a partir de la colina y del acetil CoA, en una reacción catalizada por la colina acetiltranferasa (ChAT), existiendo mecanismos que regulan de manera precisa su síntesis y liberación.

Manzano, De la Morena y Barquero (2006), comentan que, en los primeros estudios realizados en la década de 1980 sobre la EA se observó una disminución de la actividad acetilcolinérgica central. Las cifras que se manejaban en relación con dicha reducción en estos estudios de la actividad oscilaban entre un 50-95% según las series, hasta un 90% para hipocampo y corteza temporal y el 80% para la corteza frontal de la convexidad y orbitaria. Tal depleción colinérgica ocurre sobre todo en las capas superficiales II y III, es bilateral y simétrica.

Figura 8. Síntesis de acetilcolina.



Nota: Tomado de Sanabria, Alvarado, y Monge, 2017.

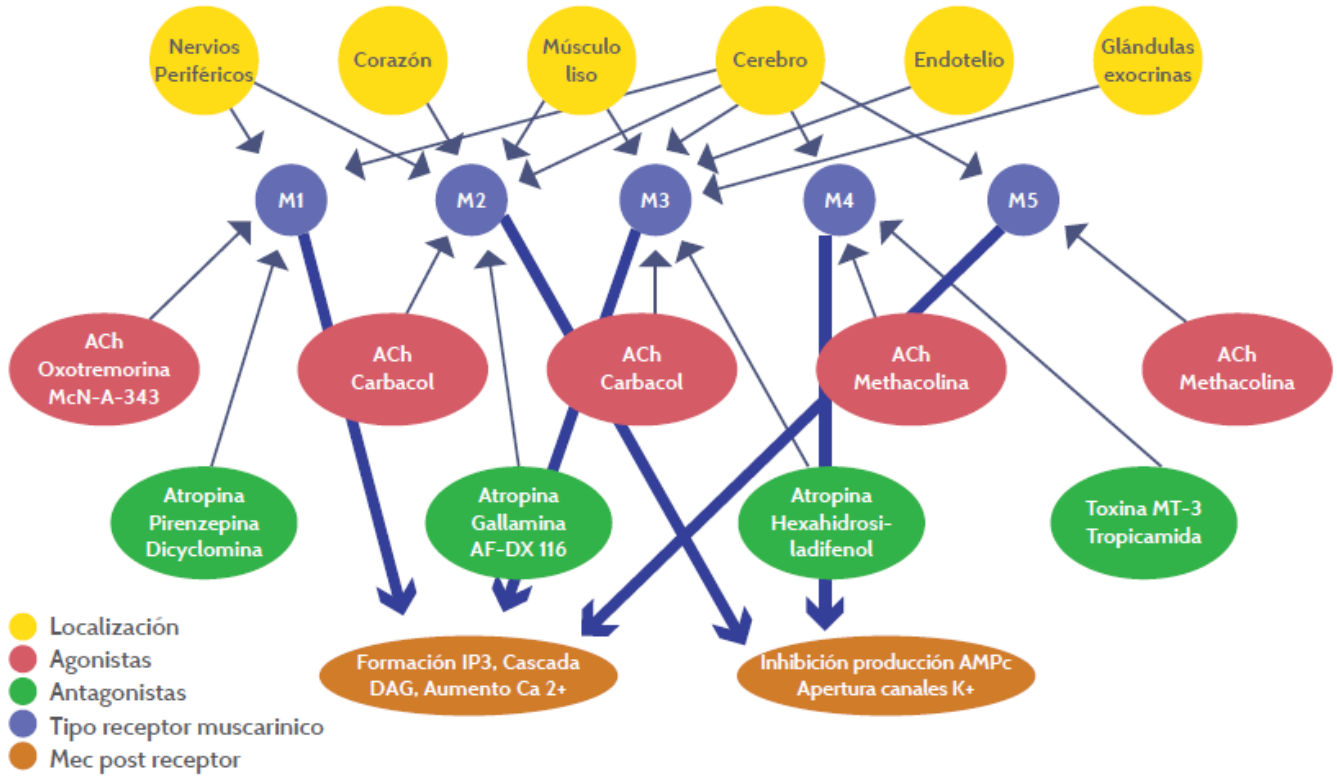
Receptores de acetilcolina.

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) son pentámeros compuestos por distintas subunidades, siendo su distribución central homogénea y no se restringe a determinadas vías. Sin embargo, es más densa en algunas regiones como el tálamo, la corteza y los ganglios basales. Los receptores nicotínicos presinápticos funcionan como autoreceptores: modulando la liberación de neurotransmisores, entre ellos, la ACh; mientras que los receptores postsinápticos median procesos de transmisión sináptica excitatoria. (Sanabria, Alvarado, y Monge. 2017).

Sanabria, Alvarado y Monge (2017) hablan al respecto de los receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChRs) que se encuentran asociados a una proteína con acción enzimática (GTPasa) y se les conoce como receptores acoplados a nucleótidos de guanina o receptores acoplados a proteína G (GCPRs). Se han descrito cinco subtipos distintos de receptores muscarínicos (M1 – M5) que median la mayoría de las acciones de la acetilcolina tanto a nivel de

SNC como SNP. Esta clasificación toma en cuenta: la respuesta a diferentes ligandos, tipo de proteína G con que se acopla el receptor y la naturaleza de los segundos mensajeros generados.

Figura 9. Principales agonistas, antagonistas, localización y vía de señalización de los receptores muscarínicos según subtipo.



Nota: Tomado de Sanabria, Alvarado, y Monge, 2017.

Dopamina

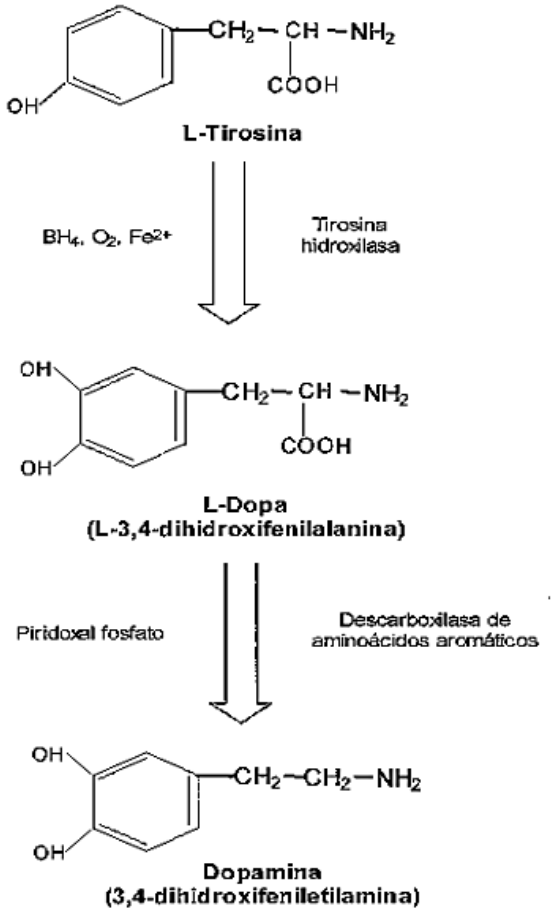
Ávila y Pérez (2017) mencionan que la dopamina es considerada una amina biógena que se encuentra en el sistema nervioso central, se clasifica como un neurotransmisor catecolaminérgico debido al catecol en su núcleo y una cadena de etilamina, este neurotransmisor participa en la regulación de la función motora, la emotividad y la afectividad, mientras que en el sistema nervioso periférico modula la función cardiaca, el tono vascular y la motilidad gastrointestinal.

La dopamina incluye actividad motora, efecto en la alimentación, el sueño, la atención, la memoria, el aprendizaje, el humor y la habilidad para experimentar placer; las neuronas

dopaminérgicas están ubicadas en la sustancia negra, en el cuerpo estriado y en el sistema límbico y tiene mucha importancia debido a que sus desregulaciones pueden causar múltiples trastornos neurodegenerativos y neuro-psiquiátricos. (Ángel *et al.*, 2018).

Según Tkachc, Ojani, Nechyporuk y Yagodynets (2015) la dopamina es precursora de la epinefrina, una de las moléculas neurotransmisoras con efectos cardiovasculares, hormonales, renales y del sistema nervioso central como se ha estado mencionando. La falta de dopamina puede causar enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y cuando esta se encuentra en altas concentraciones puede causar efectos en el sistema nervioso simpático, acompañado de un aumento en la presión arterial y provocar esquizofrenia.

Figura 10. Síntesis bioquímica de la dopamina.



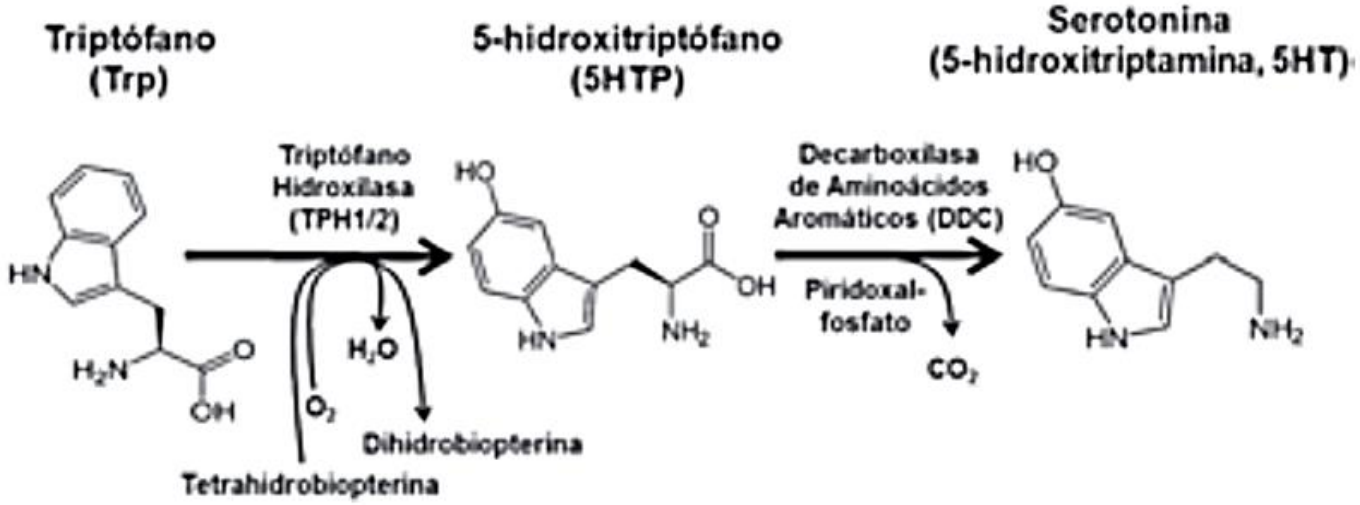
Nota. Tomado de Bahena, Flores y Arias (2000).

Serotonina

León (2015) menciona que, la 5- hidroxitriptamina (5-HT) o mejor conocida como la serotonina es un neurotransmisor que el cerebro sintetiza a partir de un aminoácido conocido como triptófano, se le atribuye el crear la sensación de bienestar y felicidad en el organismo. La serotonina se encuentra en muchas partes del organismo, entre las que se mencionan el sistema gastrointestinal, la sangre y el sistema nervioso central, regula gran cantidad de procesos físicos y mentales como el apetito, los niveles de ansiedad, el sueño, el comportamiento sexual y las conductas adictivas, entre otros.

Otras de las funciones que se le atribuyen a la 5-HT son el controlar la temperatura corporal, la actividad motora y las funciones perceptivas y cognitivas, regular otros neurotransmisores como lo son la dopamina y noradrenalina relacionadas con las sensaciones de angustia, ansiedad, miedo, agresividad y problemas alimenticios, controla los parámetros de densidad ósea, interviene en la regeneración hepática, funcionamiento vascular y frecuencia del latido cardiaco, previene desequilibrios mentales como la Esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo y autismo infantil, inhibe la secreción gástrica y favorece la proliferación dependiendo del tipo de receptor estimulado. (Vilaplana, 2016).

Figura 11. Síntesis de serotonina.



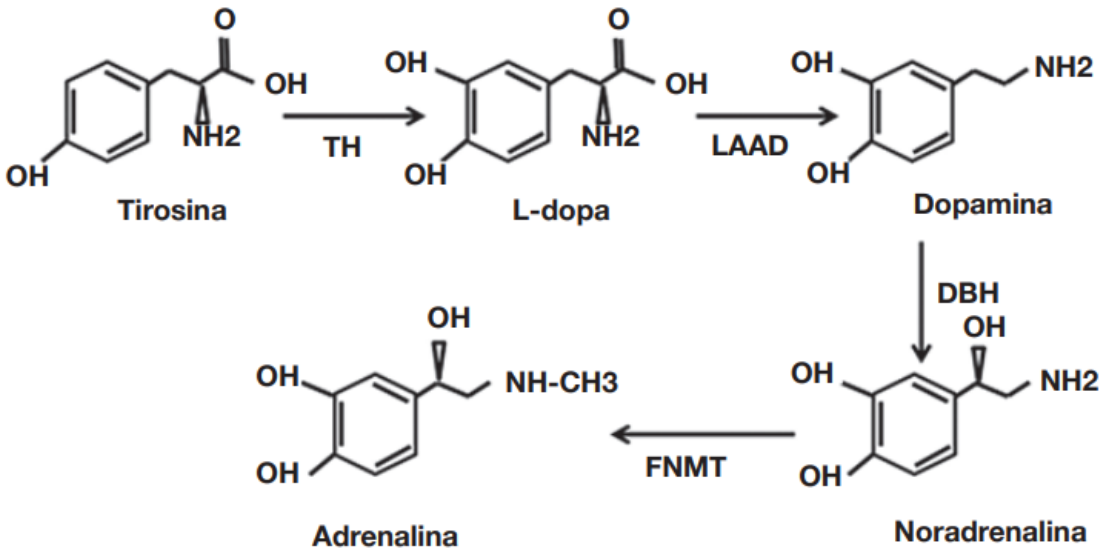
Nota: Tomado de Cataldo, Cortés, Galgani, Olmos y Santos (2014).

Noradrenalina

Prieto y Moreno (2016) comentan sobre la noradrenalina que esta se libera desde la médula suprarrenal a la sangre como una hormona, mientras que para el SNC y el sistema nervioso simpático (SNS) es un neurotransmisor liberado a partir de las neuronas noradrenérgicas y neuroganglionares. Este neurotransmisor se conoce como el de la motivación directa y se activa cuando al individuo le surge interés o como reflejo de huida frente a una situación de peligro. La noradrenalina tiene múltiples funciones fisiológicas y homeostáticas, modula los procesos de atención y de alerta. Una de las patologías más comunes relacionadas con este neurotransmisor que se podría presentar por una alteración funcional, es el déficit de atención.

La recaptación de la noradrenalina en la hendidura sináptica es posible por el transportador de noradrenalina, siendo esto el principal mecanismo de inactivación de esta catecolamina. La acción del transportador de noradrenalina es un factor clave en su regulación, concentraciones aumentadas de transportador de noradrenalina o un incremento en su función resultaría en una inactivación mayor de noradrenalina y viceversa. (Márquez, Gómez, González, Ruíz y Cárdenas, 2016).

Figura 12. Biosíntesis de la Noradrenalina.



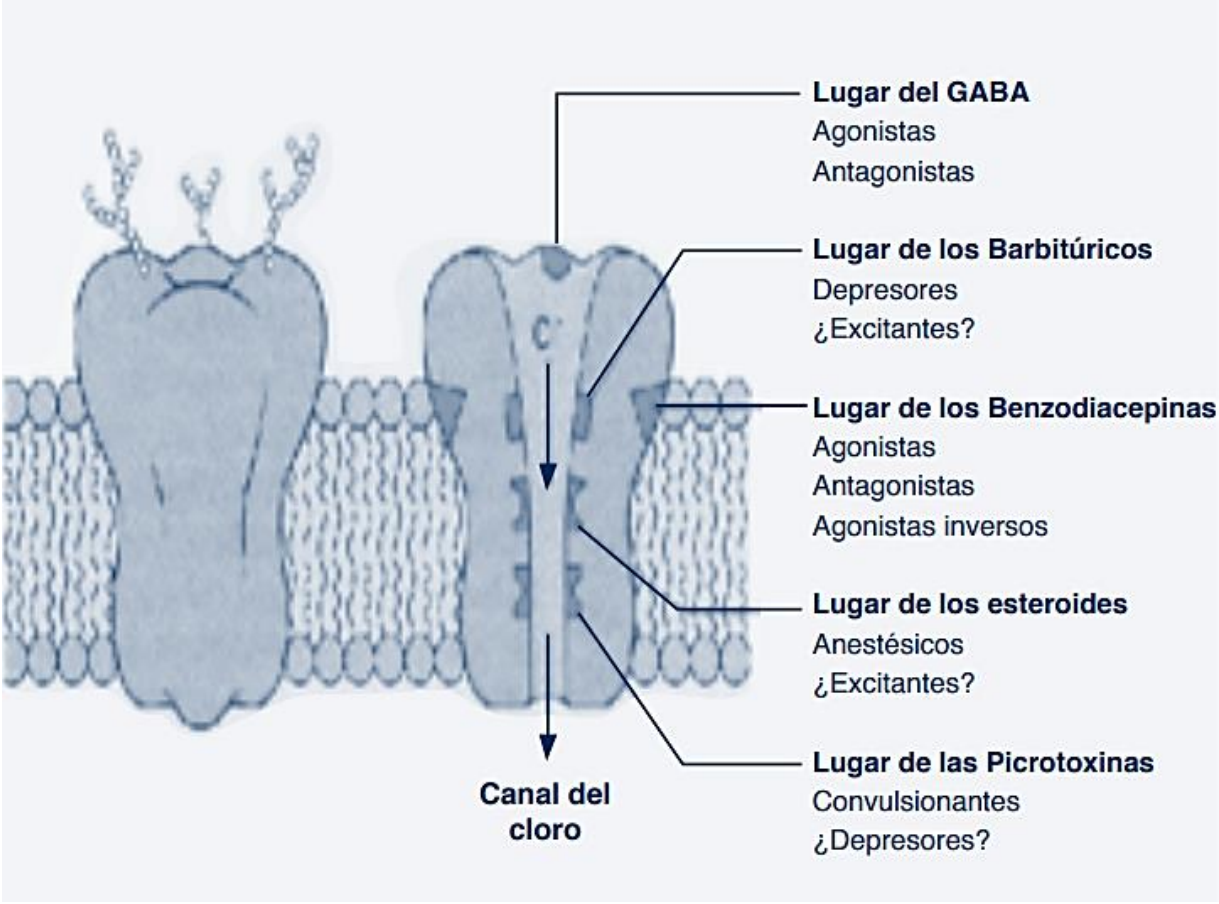
Nota: Tomado de Taira, Carranza, Bertera y Höcht (2015).

Ácido γ-aminobutírico (GABA)

Flores, Salinas, Carvajal y Rodríguez (2017), explican sobre el ácido gamma-aminobutírico:

> El GABA es el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central (SNC) y modula el balance inhibitorio-excitatorio en el cerebro maduro. Se involucra aproximadamente en un tercio de las sinapsis en regiones como la corteza cerebral, el hipocampo, el tálamo, los ganglios basales, el cerebelo, el hipotálamo y el tallo cerebral, y en circuitos interneuronales como los noradrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos. (p. 489).

Figura 13. Modelo estructural del receptor GABA a.



Nota: Tomado de Valverde, 2015.

Funciones Cognitivas

Según Mora (2018) en los últimos sesenta años, las ciencias cognoscitivas han desarrollado diversos estudios sobre la cognición humana desde un abordaje inter y transdisciplinario, en el que interactúan la psicología, la filosofía, las neurociencias, la inteligencia artificial, la lingüística, la antropología y hasta la genética. Entre los temas fundamentales de las ciencias cognoscitivas están las representaciones mentales, el lenguaje, la memoria y el aprendizaje.

Hernández (2012), manifiesta que las funciones cognitivas básicas son indispensables para la vida de un sujeto y la conexión con el contexto, aun cuando pareciera que son procesos sencillos, encierran una enorme complejidad. Se divide en tres grandes categorías como funciones cognitivas básicas, debido a que son las primeras en procesar la información del entorno donde el individuo se desenvuelve y puede dar paso a que existan nuevos procesamientos mucho más complejos de la información a partir de las funciones básicas, siendo estas: sensación, percepción, atención y memoria.

Percepción

Vaca (2019) define la percepción como un proceso que permite conocer la realidad del sujeto, en donde por medio de la sensación hay una conexión con el mundo y una organización consciente de este, agrega que este proceso puede definirse como la forma en que son interpretados los estímulos que son recibidos del exterior, por medio de los sentidos. La percepción se ocupa de la experiencia consciente de los objetos y las relaciones entre ellos, es difícil separar la sensación de la percepción debido a que no se sabe cuándo empieza la percepción y donde termina la sensación.

En el estudio de la percepción hay cinco leyes que explican los fenómenos que ocurren con este proceso, las cuales son, ley de simplicidad (revela que en cualquier situación se tiende a ver las cosas de la forma más simple), ley de similitud (los elementos similares se tienden a agrupar), ley de continuidad (se tiende a percibir unidos los estímulos que tienen continuidad), ley de cercanía (los elementos que están cercanos o próximos entre sí se tienden a agrupar), ley de cierre (se perciben con totalidades completas las figuras incompletas). (Valez, 2014).

Atención

Ison y Korzeniowski (2016) definen la atención como una función de control cognitivo responsable de la organización jerárquica de los procesos encargados de elaborar la información. La atención es una de las funciones cognitivas más relevantes e importantes para el desempeño cognitivo y el aprendizaje, se desarrolla a partir de las fundamentaciones ambientales que son captadas por los órganos de los sentidos y procesadas por el SNC luego de la percepción de estímulos.

Según Fuenmayor y Villasmil (2008) la atención ocurre cuando el receptor empieza a captar activamente lo que ve, lo que oye y comienza a fijarse en ello o en una parte de ello, en lugar de observar o escuchar simplemente de pasada. Esto se debe a que el individuo puede dividir su atención de tal modo que pueda hacer más de una cosa al mismo tiempo. Se considera que la atención es como un proceso de continuación de la sensación y la percepción.

Para Granados, Figueroa, y Velásquez (2016), existen diferentes procesos que subyacen de la atención, que lo manifiestan de la siguiente manera:

> El fenómeno de la atención está constituido por distintos subprocesos, como el nivel de alertamiento, que se refiere al estado transitorio que presenta el organismo en un momento particular, el cual determina la capacidad de respuesta ante los estímulos ambientales y un estado en el que la atención está claramente orientada hacia la selección y el procesamiento de determinados estímulos del ambiente, denominado atención selectiva. (p.132).

La atención selectiva, denominada también como atención focalizada hace referencia a la capacidad del organismo para focalizar su mente en un determinado estímulo o cualquier tarea a pesar de la presencia de otros estímulos del medio ambiente. Es decir que un individuo es capaz de distinguir un sinnúmero de estímulos y tiene la capacidad de atender a los estímulos que son realmente importantes e inhibir a aquellos que son considerados distractores. (Vaca, 2019).

Comprensión

Moreno y Espinoza (2010) comentan que la comprensión implica un conjunto de procesos en los cuales el individuo lleva a cabo el análisis, la crítica y la reflexión; así como el elaborar juicios afirmativos para emprender síntesis y crear productos que incorporen principios o

conceptos centrales para una disciplina, siendo un proceso complejo en el que se interrelaciona una serie de factores, que tienen una estrecha relación con el pensamiento

Memoria

La memoria permite conservar de una forma actualizada los diferentes elementos de información que se han captado del ambiente mientras se integran entre sí a través de procesos cognitivos superiores en el SNC. La memoria es una función discreta e independiente de la percepción, del lenguaje o del movimiento debido a que su tarea es el procesamiento y la recuperación de información almacenada con anterioridad. (Pérez, Romero, Salazar, y Ortega, 2016).

Tabla 4. Tipos de memoria.

Tipo de memoria	**Definición**
Memoria sensorial	Es un conjunto de sistemas de memoria que se encargan de retener temporalmente la información procedente de cada uno de los sentidos, es decir, hay tantas memorias sensoriales como modalidades sensoriales siendo las principales la memoria visual o icónica y la memoria auditiva o ecoica.
Memoria a corto plazo	Dentro de la memoria a corto plazo convergen los inputs procedentes de las memorias sensoriales con los inputs elaborados de la memoria a largo plazo, por lo tanto, la memoria a corto plazo se considera un almacén utilizado para retener tanto la información procedente de la memoria sensorial como procesar cualquier otra información procedente del sistema cognitivo.
Memoria a largo plazo	Es un almacén de información que se encarga de guardar esta información durante periodos

	de tiempo largos. Se considera un tipo de memoria a largo plazo a la memoria episódica definida como una memoria que almacena información sobre experiencias concretas, en lugares y momentos concretos.
Memoria implícita	No depende directamente de los procesos conscientes ni su recuerdo requiere la búsqueda consciente de la información. Se construye lentamente, a través de la repetición, y se expresa principalmente en la ejecución, no en las palabras (capacidades motoras, y el aprendizaje de ciertos procedimientos y reglas).
Memoria explícita	El conocimiento almacenado como memoria explícita se adquiere primero a través del procesamiento en las áreas de asociación prefrontal, límbica, y parietooccipitotemporal de la corteza que sintetizan la información visual, auditiva y somática.
Memoria episódica	La memoria episódica se refiere al conocimiento consciente de eventos que han sido experimentados previamente y los contextos en los que han ocurrido.

Nota: Elaboración propia. Tomado de Nieto, 2015.

Lenguaje

El estudio del lenguaje empieza a verse limitado desde el formalismo y funcionalismo de la lingüística, y se toman en cuenta otros aspectos como la semántica y la pragmática, en la cual el sujeto social y cultural toma relevancia sobre el sujeto individual y las dimensiones de la cognición suponen la confluencia de aspectos biológicos, culturales, sociales, individuales y

ecológicos, evolutivos y contextuales. Hay un interés por estudiar los procesos cognitivos y el lenguaje tomando en cuenta su origen, su función y su relación. Al lenguaje, como se mencionó anteriormente, se le da un tratamiento distinto donde se integran otros elementos que dejan de manifiesto su complejidad, a pesar de que, de forma intuitiva, este parece ser muy sencillo. (Mora, 2018).

Piedra (2010) dice que al darles importancia a los aspectos de la semántica y la pragmática, se abre paso una concepción de lenguaje que involucra múltiples aspectos en su estudio, un lenguaje que se relaciona con los procesos cognitivos, y cuya función fundamental es la de modelar la realidad. De esta forma, la comunicación es una función más del lenguaje y en sus estudios se empiezan a integrar aspectos evolutivos, biológicos, sociales, culturales, emocionales y cognitivos, lo que permite tener una visión más compleja e integral sobre el origen, la naturaleza y las funciones del lenguaje.

Orientación

Esta función es una de las complejas del cerebro porque interactúan de manera sistémica diferentes partes para poder arribar a un destino deseado, sea inmediato o mediato (próximo pero separado) o simplemente ubicarse en el sitio donde ya se encuentre el individuo. Para lograrlo el cerebro debe recurrir a diferentes procesos, acciones o movimientos, pueden ser voluntarios y conscientes, después de procesarlos se puede decir que la persona está orientada, recordar algún aspecto físico y el conocimiento que se tiene sobre la zona en la que se encuentra. (Brusilovsky, 2016).

Figura 14. Funciones cognitivas.

Nota: Tomado de Nieto, 2015.

Enfermedades Neurodegenerativas

Según Torrell (2015), las enfermedades neurodegenerativas constituyen un grupo heterogéneo de padecimientos que afectan principalmente al sistema nervioso central (SNC) y se caracterizan por una pérdida neuronal progresiva en áreas concretas cerebrales o sistemas anatomofuncionales; se han descrito más de cien enfermedades que corresponden a estas neuropatías. Si bien no todas entran dentro de la clasificación, comparten con aquellas varias características de manejo como su origen multifactorial, causa aún no muy bien conocida, ausencia de un test diagnóstico específico, inespecificidad de los síntomas iniciales con múltiples formas de presentación, impacto emocional del diagnóstico para el paciente y su familia, pérdida de autonomía y afectación de la calidad de vida.

El autor Antigüedad (2015) menciona que la clasificación más habitual de las enfermedades neurodegenerativas en la actualidad se basa en la topografía de la lesión y/o la presentación clínica de la neuropatología. La zona del sistema nervioso central donde se pierden las neuronas puede ser la corteza cerebral, los ganglios basales, el tronco encefálico, el cerebelo, o la médula espinal. También en función de la presentación clínica se amplía esta clasificación.

Las enfermedades neurodegenerativas en los últimos años se han convertido en un problema de salud mundial que debe ser abordado con prioridad debido a diferentes motivos, tanto humanos como sociales y económicos. Estas enfermedades presentan un impacto físico, psíquico y emocional para los enfermos que las padecen y para sus familias, así como los efectos colaterales negativos en su esperanza y calidad de vida, y en su desarrollo personal, social y profesional. (*World Health Organization* [WHO], 2016).

La Alianza Española de Enfermedades Neurodegenerativas (NeuroAlianza) en su estudio del 2016, menciona las enfermedades neurodegenerativas que tienen mayor prevalencia a nivel mundial, colocando en el primer puesto las demencias, seguidas por el Parkinson y en un tercer puesto habla sobre dos tipos de esclerosis, la Esclerosis Múltiple (EM) y la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). Para las dos primeras enfermedades se dice que tienen un mayor riesgo a padecerlas las personas de edades más avanzadas, en cambio la Esclerosis Múltiple tiene una edad de diagnóstico relativamente joven, con un promedio de los 20 años de edad.

NeuroAlianza en su estudio del 2016 agrega que los factores como el incremento poblacional, el aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población nos acercan, a un escenario en el que la prevalencia y la incidencia de estas enfermedades tienden a descontrolarse, principalmente en los países con ingresos bajos y medios (PIBM). El proceso de rápido envejecimiento global, combinado con la estrecha influencia que la edad tiene en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes, hace que las cifras de personas afectadas en todo el mundo se eleven con rapidez.

Bird y Miller (2010), comentan que las causas que desencadenen algún tipo de demencia son múltiples y que la frecuencia con que surge cada cuadro depende del grupo de edad en estudio, el acceso de dicho grupo al sistema de atención médica, el país de origen y quizá las raíces raciales o étnicas. Como algunas de las causas de demencia se pueden mencionar: alcoholismo, infartos, enfermedad de Parkinson, intoxicación por drogas, enfermedad de

Binswanger, deficiencia de vitaminas, depresión, insuficiencia endocrina, esquizofrenia, tumor cerebral, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), neurosífilis, traumatismo craneoencefálico, entre otras.

Tabla 5. Diferenciación inicial de las principales demencias.

Enfermedad	**Manifestación inicial**	**Signos neuropsiquiátricos**	**Exploración neurológica**	**Signos imaneológicos**
Enfermedad de Alzheimer	Amnesia.	Ausentes al inicio.	Normal al inicio.	Atrofia interna del surco rinal y del hipocampo.
Demencia vascular	Lentificación cognitiva.	Apatía, delirios, ansiedad.	Retraso motor, espasticidad.	Infartos corticales y/o subcorticales, enfermedad de sustancia blanca confluyente.
Demencia frontotemporal	Apatía, compulsividad excesiva.	Apatía, desinhibición, hiperoralidad, euforia, depresión.	Parálisis de la mirada vertical, rigidez axial, distonía.	Atrofia frontal, y/o temporal; queda indemne el lóbulo parietal posterior.
Demencia con cuerpos de Lewy	Alucinaciones, trastornos del sueño, delirio.	Alucinaciones complejas visuales, depresión, trastornos del sueño, delirios organizados.	Enfermedad de Parkinson.	Parietal posterior; los hipocampos tienen mayor tamaño que en EA.
Prionopatías	Alteraciones de ánimo, ansiedad.	Depresión, ansiedad.	Enfermedad de Parkinson.	Hiperintensidades en franja cortical y ganglios

				basales.

Nota: Elaboración propia. Tomado de Bird y Miller (2010).

Alzheimer

Escobar y Ramos (2018) mencionan que en 1906, el doctor Alois Alzheimer un neuropatólogo y psiquiatra alemán, fue quien describió la enfermedad por primera vez. La primera paciente diagnosticada con este cuadro fue ingresada al Hospital Frankfurt en 1901, describiendo un cuadro clínico que comenzó con un delirio celotípico, y luego con una rápida y progresiva pérdida de memoria que incluía alucinaciones, desorientación temporoespacial, paranoia, trastornos de la conducta y un grave trastorno del lenguaje.

El Alzheimer es considerado un trastorno neurodegenerativo de curso sucesivo que constituye la primer causa de demencia en la población adulta mayor. Esta enfermedad es crónica y progresiva presentando déficits de múltiples funciones cerebrales como lo son la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio propio, las alteraciones en déficit cognitivo van acompañadas de un deterioro del control emocional y del comportamiento. (Abad *et al*., 2018).

Barragán, García, Parra y Tejeiro (2019) mencionan que la enfermedad del Alzheimer es la causa más frecuente de demencia, y una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes ancianos. En los últimos años, se han actualizado los criterios de diagnóstico que hasta hace poco eran escasos y muy variables. El conocimiento de la clínica, los factores de riesgo, la genética, la neuropatología y la neuroimagen ayudan a comprender la enfermedad y a desarrollar intervenciones preventivas y terapéuticas para un futuro.

Las causas de esta enfermedad siguen siendo desconocidas, siendo diversos factores lo que pueden estar involucrados en la progresión de la misma. Se ha demostrado que existen varios indicadores relacionados con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer como por ejemplo la edad del paciente, antecedentes familiares, deterioro cognitivo, riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad y lesión cerebral traumática. (Barrera y Lopera, 2016).

Epidemiología.

El informe mundial sobre el Alzheimer del 2019 lanzó el dato actualizado de la cantidad de personas que sufren de EA, la cifra sobrepasa los 50 millones de habitantes a nivel mundial que sufren de esta neuropatología, informando que alrededor de cada tres segundos un nuevo paciente es diagnosticado con la enfermedad. Este número de pacientes para el 2030 rondará por encima de los 152 millones, y esto significaría una inversión económica anual hacia la enfermedad de dos billones de dólares americanos. (ADI, 2019).

Allegri *et al.* (2011) mencionan la baja tasa de prevalencia que presenta el Alzheimer en África subsahariana, ya que la esperanza de vida en esta región está por debajo de los 60 años de vida en la mayor parte de su territorio,

Tabla 6. Prevalencia e incidencia anual del Alzheimer.

Región.	**Prevalencia en pacientes mayores de 60 años.**	**Incidencia anual (por mil habitantes).**
América del Norte	6,4%	10,5
Europa Occidental	5,4%	8,8
Latinoamérica	4,6%	9,2
China	4,0%	8,0
Europa Oriental	3,8%	7,9
África	1,6%	3,5

Nota: Elaboración propia. Tomado de Allegri *et al*., 2011.

Niu, Álvarez, Guillén y Aguinaga, en su metaanálisis del 2017 recopilaron información de cinco regiones sobre la incidencia y la prevalencia de EA, la prevalencia la tomaron en cuenta con pacientes mayores de 65 años y la incidencia por cada mil habitantes. En Europa se presentó una prevalencia del 4,4% y una incidencia del 12,3. La vida saludable de los habitantes en China lograron reflejar una prevalencia de 1,3% (la más baja del meta análisis), Japón presentó una incidencia de 5,6 y una prevalencia del 7,0%, en Corea del Sur se indicó una prevalencia del

5,7%. Estados Unidos de América presentó las cifras más elevadas en ambos parámetros con un 9,5% de prevalencia y una incidencia del 14,3.

En una revisión Latinoamericana sobre la prevalencia de la neuropatía del Alzheimer en diagnosticados mayores de 65 años de edad realizada por Cadena *et al.* (2019), donde se incluían ocho países latinos (Brasil, Colombia, Cuba, Ecuador, México, Perú, República Dominicana y Venezuela) se describió que la mayor prevalencia de la enfermedad por género la sufren las mujeres, y la población procedente de la zona urbana tiene una mayor prevalencia sobre la población rural.

Tabla 7. Prevalencia latinoamericana del Alzheimer.

Prevalencia por género.	**Mujeres.**	**Hombres.**
	6%	4%
Prevalencia por área de procedencia.	**Área rural.**	**Área urbana.**
	7%	9%

Nota: Elaboración propia. Tomado de Cadena *et al*., 2019.

Etiología.

Fontán (2012) menciona que la etiología de la enfermedad de Alzheimer es desconocida, estimándose que se produce por una combinación de susceptibilidad genética sumada a la exposición de diversos factores, tales como factores ambientales, factores metabólicos, factores microbiológicos, factores proteicos y factores biomoleculares (directamente en neurotransmisores), donde interactúan factores de riesgo y factores protectores, en una ventana temporal prolongada y con efecto diferente de acuerdo a la carga genética.

Exposición al aluminio.

Suay y Ballestero (2012) hablan sobre las primeras evidencias que asocian la enfermedad del Alzheimer y el aluminio, tratándose de un estudio experimental de 1965, en el cual se provocaba una progresiva encefalopatía en el cerebro de conejos al inyectar sales de aluminio; donde esta exposición quería recrear el consumo habitual de este metal por parte de los humanos, ya sea en la ingesta de alimentos, en el consumo de agua, en la exposición a través del aire o mediante medicamentos o productos cosméticos. Indican la necesidad de medidas de protección

de la salud pública en la calidad de las aguas en países poco desarrollados donde existen condiciones de saneamiento y de calidad de aguas precarias que podrían ocasionar enfermedades de vinculación hídrica.

En un estudio realizado en Reino Unido, Suay y Ballestero (2012) indican que se compararon las tasas de enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencias en 88 distritos de Inglaterra y Gales. Los resultados indicaban que el riesgo de enfermedad de Alzheimer era 1,5 veces mayor en los distritos en los que la concentración media de aluminio en el agua de bebida excedía de 0,11mg/l.

Análisis post mortem de tejidos cerebrales en pacientes que sufrían de Alzheimer revelaron niveles muy altos de aluminio. La acumulación de aluminio en el tejido cerebral humano se ha descrito como la línea celular inmortal por excelencia, haciendo referencia a las neuronas, y es su longevidad la que las predispone a acumular aluminio con el tiempo. Existen varios grupos intraneuronales, por ejemplo, citrato, ATP, ácido glutámico y los ácidos nucleicos del núcleo, donde el aluminio podría permanecer benigno y acumularse con el tiempo antes de que en algún momento el aluminio biológicamente reactivo supere un nivel crítico y comienza a ejercer toxicidad. (Exley, 2017).

Según Chen *et al.* (2016), los estudios han demostrado que el cerebro es sensible al aluminio, debido a la naturaleza no divisoria de la mayoría de las neuronas y su vulnerabilidad al estrés oxidativo. El aluminio puede atravesar la barrera hematoencefálica y acumularse en el cerebro. El aclaramiento del aluminio desde el cerebro es más lento que en otros órganos. Este metal se caracteriza por una fuerte carga positiva y un radio iónico relativamente pequeño, lo que facilita su unión con los aminoácidos de unión a metales de varias proteínas.

La implicación del aluminio en el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la neuroinflamación, las alteraciones de los microtúbulos, así como en la interrupción colinérgica y en el compromiso del transporte axonal involucran al aluminio en déficits cognitivos y neurodegeneración, por lo que la contribución a EA es innegable. Sin embargo, aún no se ha establecido la cantidad de niveles de aluminio o cuánto tiempo debe ser la exposición a este metal para inducir déficits cerebrales. (Colomina y Peris-Sampedro, 2017).

Hipótesis metabólica.

Lanyau (2011) menciona que diversos estudios han explorado el papel de la dieta sobre la enfermedad del Alzheimer. Los resultados muestran que la alta ingestión de ácidos grasos insaturados, pescado (por su aporte de ácido decosahexanoico [DHA] y ácido eicosapentaenoico [EPA]), vitaminas B6 y B9 y vitaminas antioxidantes, como la vitamina C y la vitamina E, están asociados a un bajo riesgo de EA. Estos hallazgos sugieren la importancia del consumo en la dieta de estos nutrientes que pueden ayudar a la prevención del deterioro cognitivo y de la demencia tipo Alzheimer.

En esta misma publicación del 2011, la autora Lanyau explica esta relación dieta - EA:

> Los mecanismos exactos que explican estas asociaciones entre los lípidos de la dieta y la EA son desconocidos. Esta relación podría ser explicada a través del papel de los lípidos en las enfermedades vasculares; la ingestión elevada de ácidos grasos poliinsaturados y baja en saturados puede disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y potencialmente el riesgo de EA a través de mecanismos vasculares reconocidos como factor de riesgo de esta enfermedad. La alta ingestión de grasa saturada está relacionada con la resistencia a la insulina; altas concentraciones de insulina pueden estar relacionadas con un alto riesgo de EA. La alta ingestión de grasas puede también causar oxidación, capaz de conducir a enfermedades cardiovasculares y EA. (p.58).

Calvo, Heras y Arias (2016) comentan la evidencia experimental y epidemiológica que ha llevado a considerar a la enfermedad del Alzheimer como un padecimiento neuroendocrino, asignándole a la neuropatología el nombre de diabetes tipo 3, al detectarse que la disminución de la expresión de la insulina es inversamente proporcional a los estadios de Braak que se refieren a la progresión histopatológica de los marcadores de EA.

Debido a ciertas características en la patogenia de EA y a que existe una alta frecuencia de diabetes en los pacientes de Alzheimer, se plantea que algunos elementos implicados en el desarrollo de la diabetes puedan ser también responsables de la aparición de Alzheimer y dar lugar a lo que se ha denominado recientemente como diabetes tipo 3. Entre estos elementos, cabe destacar la formación y acumulación de beta amiloides junto a la hiperfosforilación de la proteína Tau a causa de procesos fisiopatológicos. (Marcos, 2018).

Hipótesis microbiológica.

Un estudio iraní realizado por Amini *et al.* en el 2019 relaciona la incidencia de EA con agentes microbiológicos orales causantes de la periodontitis (estado inicial de la gingivitis), los resultados de este estudio marcaron una incidencia tres veces mayor en pacientes con enfermedad de Alzheimer y periodontitis crónica en comparación con pacientes con enfermedad de Alzheimer y un periodonto sano. Además puede actuar como un marcador de diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad para la enfermedad de Alzheimer en pacientes con enfermedad periodontal.

Actualmente se refiere al herpes virus simple tipo 1 (HSV1) como un factor de riesgo asociado con la enfermedad del Alzheimer. Según investigaciones se reconoció que el virus herpes simple tipo 1 incrementa la susceptibilidad a padecer la neuropatología de Alzheimer, con evidencia de ADN del HSV1 dentro de las placas seniles en la corteza frontal y temporal en pacientes enfermos con Alzheimer. (Granillo, 2017).

Predisposición genética y hereditaria.

Setó y Clarimón en su revisión del año 2010 marcan varios factores que predisponen a padecer de la enfermedad de Alzheimer destacando que existen tres genes que se han asociado a formas preseniles autosómicas dominantes de la enfermedad: el gen que codifica para la proteína precursora del péptido beta-amiloide (APP) y los genes de las presenilinas (PSEN1 y PSEN2). Un cuarto gen, el de la apolipoproteína E (APOE), es el único gen mayor de susceptibilidad para las formas, tanto esporádicas como familiares, tardías, de EA. Aunque se han realizado miles de estudios genéticos, se conoce poco sobre la arquitectura genética de la EA.

Fisiopatología.

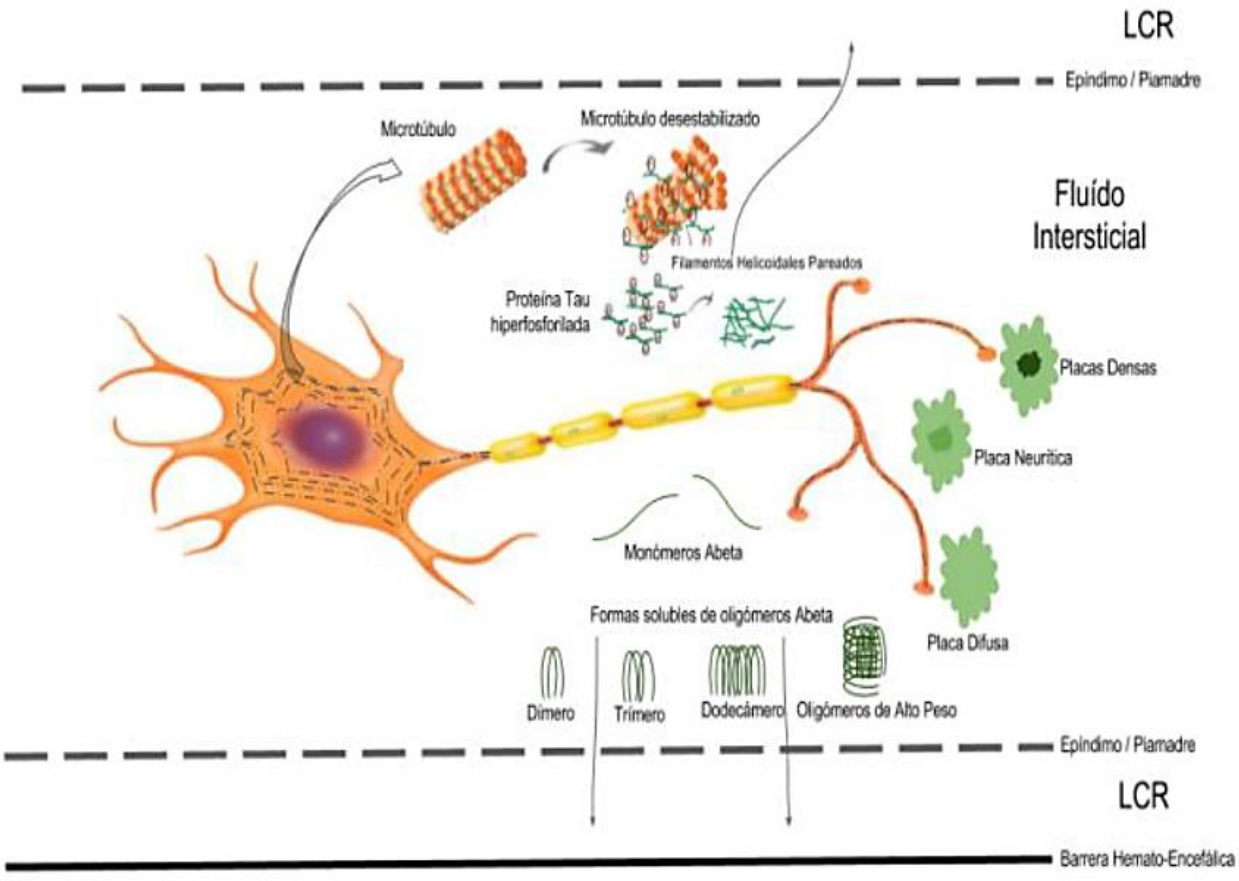
La fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer es compleja. Sin embargo se conoce dos lesiones histopatológicas características como lo son los depósitos de proteína β-amiloide denominados como placas seniles y las marañas intracelulares o neurofibrilares compuestas de proteína Tau hiperfosforilada, aunque aún no se tiene clara la interacción o las vías metabólicas implicadas en la generación de lesiones sin embargo hay estudios que mencionan que este tipo de eventos no ocurre de forma aislada. (Gutiérrez, García, Arlet y Martínez, 2017).

Según González *et al.* (2014) los mecanismos más conocidos por los cuales se produce el desarrollo de la EA son dos, el primero es el aumento de la producción y acumulación del

polipéptido Aβ y el segundo la hiperfosforilación de los microtúbulos de la proteína Tau. No obstante, se han descrito otras posibles teorías que derivan de factores vasculares, mecanismos inflamatorios, estrés oxidativo, entre otras más, que podrían también participar en la fisiopatología de la enfermedad.

Barrera y Lopera (2016) mencionan que los signos patológicos más importantes de la EA son las placas seniles y los ovillos neuro-fibrilares (NFT). Los primeros son agregados extracelulares de péptidos Aβ y los últimos son agregados intracelulares de la proteína Tau hiperfosforilada; mientras que la hipótesis de la cascada amiloide, la evidencia genética, patológica y bioquímica implican la agregación de Aβ como un desencadenante temprano crítico en la cadena de eventos que conducen a la taupatía, la disfunción neuronal y la demencia.

Figura 15. Neuropatología de EA.

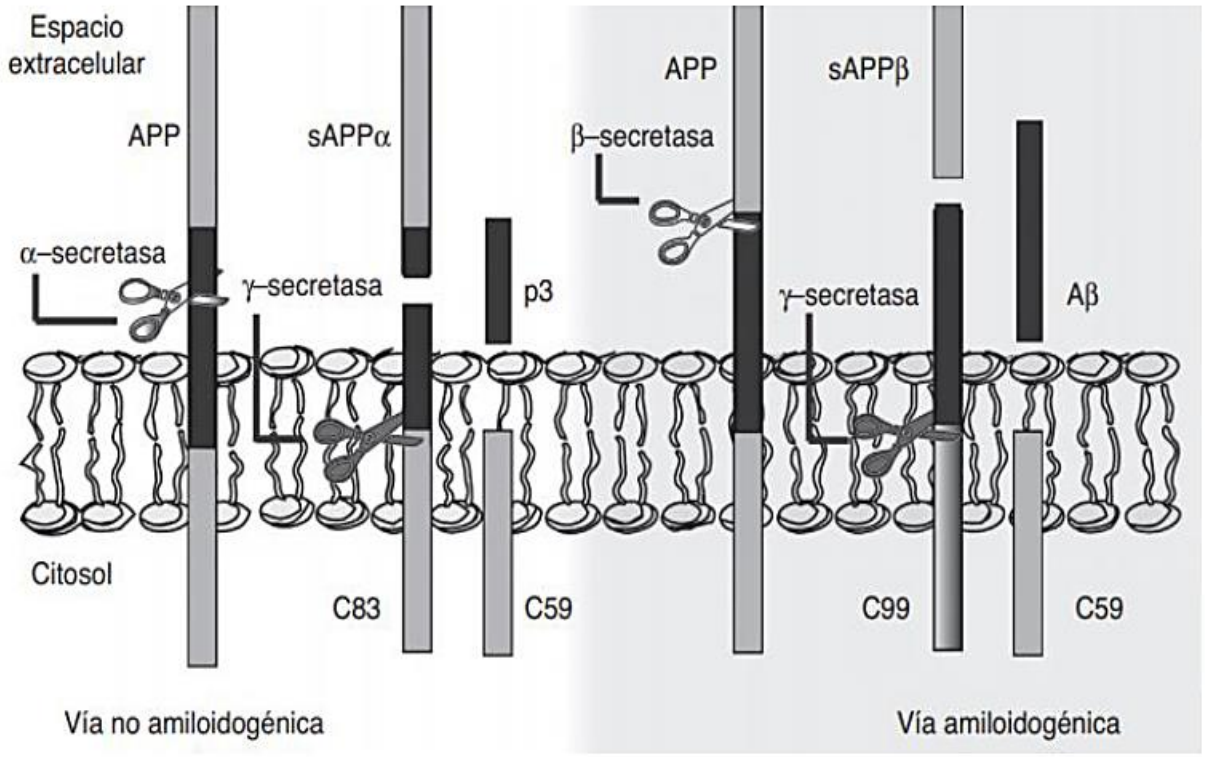


Nota: Tomado de Menéndez *et al.*, 2017.

Las placas neuríticas sin depósitos amiloideos extracelulares con daño axonal y neurítico asociado, se pueden encontrar en la corteza límbica y contienen amiloide mientras que los ovillos neurofibrilares son formaciones de proteína Tau hiperfosforilada que contienen proteína 2 asociada a microtúbulos (MAP2), ubiquitina y péptidos amiloide. La hiperfosforilación provoca que haya una precipitación y autoagregación formando filamentos helicoidales pareados que entorpecen el transporte axonal con neurodegeneración por posible apoptosis. (Baldivieso *et al.*, 2018).

Rius, Tormos, Pérez y Taléns (2018) hablan sobre la hipótesis de la cascada amiloide la cual señala que producción del péptido Aβ sería el responsable de la disfunción y muerte neuronal lo que llevaría al estado neurodegenerativo y a la demencia. Esta hipótesis plantea que el procesamiento de la APP (proteína precursora del amiloide) puede ocurrir mediante dos vías; por una no amiloidogénica o por una amiloidogénica.

Figura 16. Vía amiloidogénica y vía no amiloidogénica.



Nota: Tomado de Rius, Tormos, Pérez y Taléns (2018).

Según Pedrosa (2012) las placas seniles son depósitos extracelulares compuestos por neuritas distróficas y degeneradas, microglía y astrocitos reactivos pero principalmente por el péptido β-amiloide (βA), un producto derivado del catabolismo de la proteína precursora del amiloide (APP), donde se distinguen tres tipos principales, las placas difusas (se trata de depósitos de amiloide no fibrilar que no alteran el neuropilo ni inducen una respuesta glial por lo que no suelen acarrear un deterioro cognitivo), las placas amiloideas, con un centro más o menos denso y las placas compactas o neuríticas (de naturaleza tóxica y especifica de la EA, contienen placas neuríticas, astrocitos y microglía activada).

Etapas y manifestaciones clínicas.

Oviedo, Britton y Villareal (2016) hablan sobre las manifestaciones de EA que están relacionadas con la patología cerebral como la acumulación patológica de proteínas, la atrofia cerebral, la afectación neural y sináptica y los cambios anormales en el metabolismo del cerebro que provocan en fases tempranas déficits severos en la memoria episódica anterógrada y posteriormente ocasionan alteraciones en otras esferas cognitivas, además de dificultades en las actividades diarias y cambios en el comportamiento y en el componente afectivo.

Múltiples estudios han demostrado que las tareas y pruebas neuropsicológicas tienen una alta sensibilidad en la detección de los cambios en la cognición que se detectan en EA. Las puntuaciones en pruebas neuropsicológicas pueden disminuir hasta quince años antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos de la neuropatología del Alzheimer. Estudios que han medido la función cognitiva en sujetos con EA han determinado perfiles cognitivos para cada una de estas condiciones. La evidencia señala que en EA existe una alteración en algunas o varias funciones como la memoria, las capacidades visuoespaciales, el lenguaje, las praxias, la atención y las funciones ejecutivas. (Weintraub, Wicklund, y Salmon, 2012).

Tabla 8. Manifestaciones neuropsicológicas.

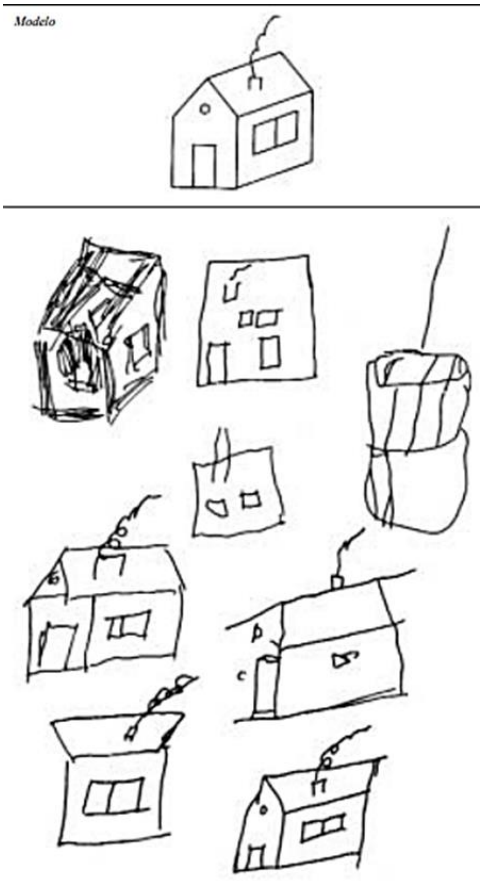
Función	**Manifestación**
Memoria	En la EA, aparte de una alteración en la memoria episódica a corto y largo plazo, hay un déficit en la capacidad de aprendizaje y recuerdo de la información nueva (amnesia anterógrada). Esta

	dificultad muchas veces se expresa en una curva de aprendizaje plana en las pruebas de memoria episódica, en un déficit importante en el recuerdo libre y en una pérdida de la información ya aprendida. Los fallos en la consolidación de la información nueva provocan una alteración en la recuperación de la información a largo plazo. Además, los déficits en la inhibición de la información ocasionan que la persona cometa errores de intrusión (recordando elementos que no se le presentaron) y perseveración (repetir elementos que ya había dicho antes).
Capacidades visuoespaciales	En estadios tempranos del Alzheimer, las dificultades visuoespaciales no siempre son pronunciadas. Las primeras dificultades se observan en la habilidad para rotar objetos en el espacio. Con el desarrollo de la enfermedad, la persona va disminuyendo su capacidad para reconocer objetos, organizarlos en el espacio y manipularlos.
Lenguaje	La anomia, a medida que la enfermedad va avanzando, se vuelve más pronunciada. Se caracteriza por la pérdida de información respecto a objetos y sus nombres. En el caso de la anomia, pacientes con EA cometen más errores de tipo semántico al nombrar cosas, por ejemplo, refiriéndose a una silla como “un mueble”. También se presentan dificultades en la comprensión y en la fluidez verbal.
Praxias	Dificultad en la capacidad de realizar gestos simbólicos a la orden y por imitación, capacidad de

(capacidad de realizar movimientos voluntarios)	manipular objetos, capacidad para construir y dibujar objetos y en la capacidad de vestirse siguiendo una secuencia coordinada de movimientos.
Atención y funciones ejecutivas	El síndrome disejecutivo presente en la EA va acompañado de inflexibilidad cognitiva necesaria para evaluar y modificar la conducta, impedimentos para la abstracción, planificación mental, generación de respuestas alternativas y la capacidad para manipular la información en la memoria.

Nota: Elaboración propia. Tomado de Oviedo, Britton y Villareal (2016).

Figura 17. Ejemplos de praxia en pacientes con Alzheimer.



Nota: Tomado de Peña, 2012.

Las expresiones clínicas y neuropsicológicas en la EA cursan en etapas, teniendo un crecimiento gradual entra cada una de ella, si bien, cuanto más temprana o menos avanzada se encuentre la enfermedad en un paciente será mejor su reacción al tratamiento. Hay ocasiones donde los pacientes se presentan en etapas más avanzadas de la neuropatología y su tratamiento debe ser un poco más severo desde el inicio de la terapia. (Oviedo, Britton y Villareal, 2016).

Etapa preclínica.

Según León (2017) esta etapa se define como ausencia de declive cognitivo, con biomarcadores positivos en líquido cefalorraquídeo (aumento de Tau) o detección de acúmulo del péptido βA cerebral en una resonancia magnética o tomografía de emisión de positrones con contraste; se requieren décadas antes para que aparezcan los signos o síntomas, siendo el primer signo la pérdida de memoria.

Etapa leve.

Empieza afectando a la corteza cerebral y cada vez es mayor el número de placas que destruyen las áreas del cerebro encargadas de controlar la memoria, el lenguaje y el razonamiento. Se pierden capacidades cognitivas y aumenta la dependencia del paciente, esto trae consigo la aparición de síntomas conductuales, tales como apatía, irritabilidad, depresión, agitación y ansiedad. Además, se presentan pérdida de memoria, dificultad para orientarse, necesidad de ocupar más tiempo para realizar las tareas diarias, juicio comprometido y pérdida de espontaneidad. (León, 2017).

Según Albert, Martínez, Gutiérrez, Hakim y Pérez (2014) los síntomas presentes en esta fase son simples e insignificantes pero a veces se presenta una recurrente pérdida de memoria, la capacidad de aprender nuevos hechos se ve afectada en esta etapa de la enfermedad; los problemas de lenguaje se caracterizan por la reducción de vocabulario con una disminución en la fluidez de las palabras pero el paciente es capaz de comunicar las ideas básicas, también aparece torpeza al realizar tareas motoras finas (escribir, dibujar, vestirse) así como presentar dificultades de coordinación y planificación, las personas pueden desorientarse y llegar a perderse.

Etapa moderada.

Pérez y González señalan que el daño en esta etapa se ha extendido a las áreas de la corteza cerebral que controlan el lenguaje, el razonamiento, el procesamiento sensorial y el

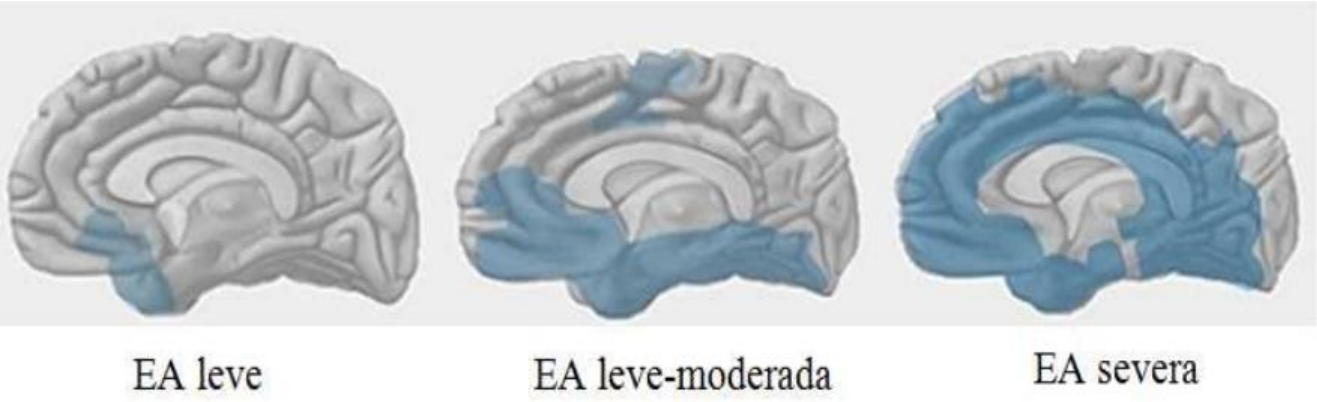
pensamiento consciente. Las regiones afectadas continúan atrofiándose y pueden producir problemas de comportamiento, como vagabundeo y agitación. Los síntomas pueden incluir aumento de la pérdida de memoria, depresión, identificaciones erróneas, dificultad con el lenguaje, lectura y escritura; dificultad para organizar pensamientos; incapacidad para aprender cosas, inquietud, ansiedad, contracciones musculares ocasionales, alucinaciones, delirios, sospechas o paranoia, irritabilidad y pérdida del control del impulso.

Albert *et al.* (2014) comentan que en esta fase los problemas de lenguaje son cada vez más evidentes debido a la inhabilidad para recordar el vocabulario, lo que produce parafasia (sustituciones de palabras erróneas), las capacidades para leer y escribir empeoran y se reduce la habilidad de realizar actividades cotidianas. El paciente comienza a dejar de reconocer familiares y su memoria a largo plazo se deteriora. Las manifestaciones neuropsiquiátricas más comunes son las distracciones, el desvarío y los episodios de confusión al finalizar el día, así como la irritabilidad y la labilidad emocional que incluyen llantos o risas inapropiadas y agresión no premeditada.

Etapa severa o avanzada.

León (2017) menciona que las lesiones están extendidas en todo el cerebro y las áreas de este se han atrofiado aún más. Los pacientes no pueden reconocer a familiares o comunicarse, son totalmente dependientes. Entre otros síntomas se incluyen: pérdida de peso; convulsiones, infecciones de la piel, dificultad para tragar; aumento del sueño; falta de control de la vejiga y el intestino. Los pacientes presentan apatía y agotamiento. A pesar de todos estos síntomas se conserva la capacidad de recibir y enviar señales emocionales. En el estadio final, el paciente pierde la motilidad y muere por infecciones secundarias como infecciones respiratorias, urinarias o de las úlceras de decúbito.

Figura 18. Progresión de EA.



Nota: Tomado de Velázquez (2017).

Diagnóstico.

Custodio (2018) dice que el Instituto Nacional del Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA), se han planteado definir a la enfermedad de Alzheimer como un constructo biológico, donde los síntomas clínicos pasan a un segundo plano, mientras que los biomarcadores son la base del diagnóstico, en el cual el depósito de proteínas anormales (amiloide y Tau), la define como una enfermedad neurodegenerativa única entre diferentes desórdenes que pueden desarrollar demencia.

Tabla 9. Criterios para el diagnóstico de EA según *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y Alzheimer´s Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA).

Diagnóstico	**Criterios**
EA probable (El inicio de los síntomas es de forma progresiva e insidiosa sin alteraciones de los niveles de conciencia y sin presencia de otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas)	• Presencia de demencia (documentada con test neuropsicológicos). • Deterioro progresivo de funciones corticales. • Historia familiar de demencia. • LCR sin alteraciones bioquímicas. • EEG normal o con cambios inespecíficos.

	• Atrofia cerebral en la TC cerebral.
EA posible (Se presenta un síndrome de demencia de inicio atípico y donde no existan otras condiciones clínicas que puedan explicar el deterioro cognitivo)	• Demencia progresiva en ausencia de otra causa que la justifique.
EA determinada o definida	• Datos de EA probable más evidencia histológica de EA.

Nota: Elaboración propia. Tomado de Bermejo, Llamas y Villarejo, (2016).

Los criterios NINCDS-ARDRDA presentaban una sensibilidad bastante aceptable aproximadamente de un 66-98% pero una limitada especificidad de un 23-75%, debido al contrario de lo que se pensaba, pues no existe una correspondencia entre la presentación clínica de una demencia y la anotomía patológica por lo que en la actualidad se utiliza otro tipo de métodos para el diagnóstico del Alzheimer como lo son la aparición y validación de biomarcadores de LCR (líquido cefalorraquídeo) y neuroimágenes como IRM (imágenes de resonancia magnética), TC (tomografía computarizada) y TEP (tomografía por emisión de positrones) que han permitido el desarrollo de nuevos criterios aún más específicos. (Bermejo, Llamas y Villarejo, 2016).

Según Custodio (2018) actualmente los expertos proponen tres grupos de biomarcadores, etiquetados como A (β-amiloide), T (Tau patológico) y N (neurodegeneración/injuria neuronal) y se conoce como el sistema AT(N), dejando constancia que intencionalmente N debe ir entre paréntesis debido a que no refleja cambios específicos de la enfermedad, y tan solo se refiere a un estadio de la misma.

Custodio (2018) explica que los biomarcadores para placas de β-amiloide (etiquetados como A) se miden a través de marcadores que se unen al β-amiloide cortical mediante PET o bajas concentraciones de β-A medidos en LCR. Los biomarcadores para Tau patológico o fosforilado (etiquetados como T) se miden a través de marcadores que se unen al Tau cortical, por medio de PET o altas concentraciones de Tau fosforilado (P-tau) medidos en LCR. Los biomarcadores para neurodegeneración/injuria neuronal (etiquetados como N) se miden a través

del hipometabolismo de glucosa mediante PET o altas concentraciones de Tau total medido en LCR o atrofia medidas en IRM cerebral.

Allegri *et al.* (2017) mencionan que en Latinoamérica, solo Argentina, Colombia y México tienen acceso a laboratorios locales de investigación donde se realiza el procesamiento de biomarcadores en LCR, TEP para amiloide, tau y metabolismo de glucosa; mientras que otros como Perú sólo tiene acceso a biomarcadores mediante ensayos clínicos con drogas antiamiloides, en los que el procesamiento de muestras de LCR se realiza en laboratorios centrales de Estados Unidos de América. De esta manera los países de bajos y medianos ingresos, requieren de criterios de consenso clínico para detectar en forma oportuna diferentes estadios de demencia y deterioro cognitivo.

Un biomarcador nuevo se ha encontrado en el LCR y este se conoce como neurogranina (Ng), la cual es una proteína sináptica específica que se encuentra en las neuronas de la corteza cerebral, del hipocampo y de la amígdala que son consideradas regiones ampliamente afectadas por la enfermedad de Alzheimer. Un aumento de esta proteína Ng se debe a la destrucción sináptica producida por la EA y el aumento de su concentración en el LCR está directamente relacionada con la progresión del deterioro cognitivo así como la cantidad de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas. (Baldivieso *et al.*, 2018).

Oviedo, Britton, y Villareal, (2016) hablan sobre investigaciones acerca de biomarcadores sanguíneos, los resultados obtenidos con estos biomarcadores son muy similares a los biomarcadores en el LCR por lo que son bastante viables; la detección basada en la sangre hará posible realizar un diagnóstico biológico y precoz antes de aparezcan el deterioro cognitivo y los cambios conductuales característicos de la EA. Actualmente se han creado perfiles con excelente precisión y mediante estos perfiles se determina la combinación de proteínas que están alteradas y se desarrolla un perfil proteómico con base en los análisis.

Terapias farmacológicas.

López y Agüera (2015) mencionan que la principal premisa para comenzar a utilizar un tratamiento farmacológico en pacientes con EA es establecer un diagnóstico precoz, pues con ello permite la iniciación temprana del tratamiento, propiciando la reducción o estabilización del deterioro cognitivo, conductual y funcional. Actualmente no existen fármacos que puedan revertir y detener la progresión del deterioro neuronal producido por esta enfermedad; sin embargo,

existen fármacos aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*) que ayudan a ralentizar temporalmente el deterioro cognitivo, funcional y conductual.

Según Allegri *et al.* (2011) el tratamiento farmacológico para tratar la EA deber ser iniciado y supervisado por un médico especialista o experimentado en el diagnóstico y tratamiento de las demencias, y el diagnostico debe ser aceptado por los criterios como por ejemplo el NINCDS-ADRDA y el tratamiento puede iniciar cuando se tiene un cuidador (ya sea un familiar, amigo o un especialista) que pueda controlar regularmente la toma de estos medicamentos.

López (2015) dice que se demostró una correlación directa entre el déficit colinérgico cerebral y el deterioro cognitivo y desde entonces surge la utilización de fármacos potenciadores de la función colinérgica. Los fármacos utilizados para el tratamiento de las demencias recomendados con un nivel de evidencia clase tipo uno son donepezilo, rivastigmina y galantamina.

Tabla 10. Tratamientos farmacológicos utilizados en EA.

Principio activo	**Mecanismo de acción**	**Presentación**	**Nombre comercial**	**Laboratorio farmacéutico**
Donepezilo	Inhibidor de la acetilcolinesterasa selectivo a nivel cerebral.	Comprimidos	Eranz®	Pfizer
Galantamina	Inhibidor de la acetilcolinesterasa selectivo a nivel cerebral.	Comprimidos	Reminyl®	Janssen
		Solución oral		
		Cápsulas de liberación prolongada	Reminyl ER®	
Rivastigmina	Inhibidor de la acetilcolinesterasa selectivo a nivel cerebral.	Cápsulas	Exelon®	Novartis
		Solución oral		
		Parche transdérmico		

Nota: Elaboración propia. Tomado de Quesada, 2017.

Terapias no farmacológicas.

Lerma, Moreno, Moreno, Pereira y Bayona (2017) hablan que además del tratamiento farmacológico en la EA es importante complementarlo con el tratamiento no farmacológico, ya que al alterarse el lenguaje, la conducta, las funciones motoras y las capacidades de reconocer objetos, también aparecen síntomas depresivos, delirios, alucinaciones, cambios de personalidad, entre otros donde la depresión aparece entre un 20-50% de las personas mayores con enfermedad de Alzheimer, por lo tanto se deben complementar los tratamientos farmacológicos con algunas opciones para tratar los signos de la neurodegeneración que produce la enfermedad.

Terapia con música.

Según García, Moreno y García (2017) la musicoterapia ha demostrado mediante varios estudios el impacto que presenta la música en el cerebro sustentando bases neurobiológicas sólidas a través de estímulos auditivos que es capaz de activar circuitos cortico-subcorticales y del sistema límbico, así como los sistemas de recompensa emocional, provocando sensaciones de bienestar y placer.

Terapia de orientación a la realidad.

Esta terapia se basa en relacionar la información con la orientación, el tiempo, el espacio y la persona, dándole al paciente mayor información de lo que sucede a su alrededor sintiéndose seguro mejorando por ende su autoestima y sus capacidades de desenvolverse, son sesiones que pueden durar entre 30 y 60 minutos varias veces a la semana. Otra terapia es la orientación a la realidad en 24 horas, y esta terapia es practicada por todas las personas que rodean al paciente (familiares, cuidadores) haciendo hincapié en todas las señales que llegan del ambiente para mejorar la memoria del paciente. (Lerma *et al.*, 2017).

Fisioterapia.

La motora fina y gruesa han demostrado tener excelentes resultados en los diferentes ámbitos cognitivos como la memoria, la atención, el equilibrio, la coordinación, entre otras; el realizar actividades físicas tiene un papel sumamente importante en la calidad de vida y esperanza de vida de las personas con demencias o deterioros cognitivos en general ya que favorece la expresión de emociones, creatividad y autoestima además de mantener la función musculo- esquelética, cardiocirculatoria, musculatoria, psiconeurógica que en muchos de los

casos de Alzheimer los pacientes se ven afectados al avanzar la enfermedad. (Lerma *et al.*, 2017).

Terapias de aroma y acupuntura.

Según Moreno, Ferreira y Lobato (2018) este tipo de terapia no farmacológica resulta muy beneficiosa al actuar sobre uno de los síntomas cognitivos clave de la enfermedad y uno de los más difíciles de tratar que es la agitación. El protocolo de intervención de la aroma-acupresión se basa en ejercer una presión sobre cinco puntos de acupuntura durante dos minutos cada uno con aceite de lavanda, seguido de ejercicios de calentamiento durante cinco minutos aproximadamente. El tiempo total de la terapia no debe exceder los quince minutos, en caso de la aromaterapia se aplica sobre la piel siguiendo el mismo esquema antes mencionado.

Prevención.

Donoso y Delgado (2010) hablan sobre la prevención que se puede obtener contra la EA que incluye alimentación, actividad física y actividad social/cognitiva. La dieta mediterránea tiene prestigio; implica consumir poca carne roja, abundante pescado, frutas, cereales, verduras, aceite de oliva, algo de vino. Su beneficio dependería del alto contenido de antioxidantes y las bajas calorías, pero la importancia del consumo de antioxidantes ha sido cuestionada. La eficacia de los ácidos grasos omega 3 del pescado sería marginal o poco significativa. El vino tinto, en cambio, cuyos polifenoles podrían inhibir y desestabilizar la formación de fibrillas de BA, tendría un efecto positivo.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI)

Carretero (2013) dice que el papel de la acetilcolinesterasa (AchE) es la hidrólisis rápida del neurotransmisor acetilcolina en las sinapsis colinérgicas. Los inhibidores que actúan sobre el centro activo de la enzima impiden la unión de una molécula de sustrato o su hidrólisis, mediante el bloqueo del sitio por su alta actividad reaccionando irreversiblemente con la serina próxima al centro catalítico.

Tabla 11. Categorías de los inhibidores de la acetilcolinesterasa.

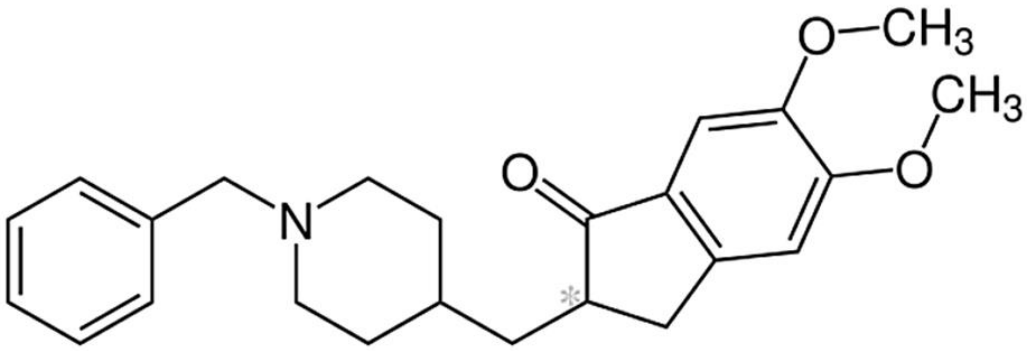
Categoría	**Descripción**
Inhibidores pseudoirreversibles	El prototipo de los inhibidores pseudoirreversibles es fisostigmina, que fue el primer inhibidor de la AchE clínicamente estudiado para el tratamiento de la EA. A partir de él se han desarrollado una gran cantidad de moléculas relacionadas: los carbamatos de segunda generación (eptastigmina, quilostigmina y rivastigmina). Más recientemente se han desarrollado los carbamatos de tercera generación que combinan una acción prolongada con una fuerte selectividad en la inhibición de AchE tales como fenserina y tolserina.
Inhibidores irreversibles	El representante de los inhibidores irreversibles es metrifonato, que no ha sido aprobado por la FDA debido a problemas detectados en el sistema respiratorio y en el músculo.
Inhibidores tipo análogos de estados de transición	Entre los inhibidores tipo análogos de estados de transición está el yoduro de trifluoroacetofenona, que ha sido superado por zifrosilona.
Inhibidores reversibles	Interaccionan con la enzima cerca del sitio catalítico sin producir complejos covalentes. Este grupo está compuesto por tres grandes familias: tacrinas, (velnacrina, suronacrina y amiridina), las N-bencilpiperidinas (donepezilo) y los alcaloides (galantamina).

Nota: Elaboración propia. Tomado de Carretero, 2013.

Donepezilo

Jiménez (2009) menciona que el donepezilo ha sido desarrollado e introducido como tratamiento para la EA desde 1996. Inhibe selectivamente la acetilcolinesterasa, esta enzima es la responsable de la destrucción de la acetilcolina, aumentando la biodisponibilidad de esta sustancia. Sin embargo, el donepezilo se fija a la enzima mediante un puente de hidrógeno fácilmente hidrolizable por lo que la duración de la inhibición enzimática es corta.

Figura 19. Estructura química del donepezilo.



Nota: Tomado de Segura, 2018.

Dosis y administración.

Pfizer (2015) menciona que la vía de administración de este medicamento es oral, una vez al día, siendo la dosis máxima por día de 10mg. Las dosis son de 5mg en poblaciones con EA de leve a moderada, para poblaciones con la enfermedad de moderada a grave la dosis recomendada es de 10mg. El tratamiento inicia con una dosis de 5mg diarios y puede aumentar a 10mg luego de 4 a 6 semanas del inicio del mismo. Para Japón, la población con EA de leve a moderada se inicia con una dosis de 3mg y se incrementa a 5mg después de 1 a 2 semanas; en pacientes en etapas de moderado a grave la dosis puede incrementar hasta los 10mg (manteniendo la dosis de 5mg por 4 semanas para realizar la transición).

Propiedades farmacocinéticas.

Mariani (2007) menciona que el donepezilo tiene una buena absorción luego de su administración por vía oral, alcanzándose las concentraciones plasmáticas pico entre las 3 a 4 horas posteriores a su ingesta, la absorción no se ve afectada si se administra con alimentos o sin

ellos. La vida media de eliminación es de 70 horas, alcanzándose el estado estacionario aproximadamente a las 3 semanas de iniciado el tratamiento. El donepezilo presenta una unión a proteína plasmática del 96%, ligándose principalmente a albúmina y a alfa1-glicoproteínas ácidas.

La droga es metabolizada por el sistema de citocromo P450 y posteriormente sufre glucuronidación, se excreta en orina tanto en forma intacta como en forma de metabolitos. La tasa de metabolismo del donepezilo es lenta y parece no ser saturable, la depuración del donepezilo no resultó afectada por variables tales como sexo y/o raza. La enfermedad renal moderada a severa no afecta la depuración del donepezilo y en pacientes con enfermedad hepática moderada, la depuración del Donepezilo disminuyó en un 20%. Debido a esto no se requiere ajuste de dosis para estas condiciones. (Mariani, 2007).

Propiedades farmacodinámicas.

Según Jiménez (2009) el donepezilo inhibe de forma reversible y selectiva a la AChE, siendo esta enzima la responsable de la destrucción de la ACh, aumentando la biodisponibilidad de esta sustancia. El donepezilo se fija a la enzima mediante un puente de hidrógeno fácilmente hidrolizable por lo que la duración de la inhibición enzimática es corta. Dada la larga semivida plasmática del donepezilo, sus efectos inhibidores son de mayor duración que los mostrados por otros AChEI. Además, el donepezilo muestra una selectividad mucho mayor hacia la acetilcolinesterasa del SNC que hacia la butirilcolinesterasa (BChE) de la periferia a diferencia de los organofosfatos, las acridinas, los carbamatos, la fisostigmina y los anticolinérgicos derivados de amonio cuaternario, que muestran la misma afinidad hacia ambas enzimas.

Interacciones y contraindicaciones.

Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), (2015) los estudios de interacción del donepezilo llevados a cabo in vitro demuestran que el ketoconazol el itraconazol y la eritromicina (inhibidores de la CYP3A4) y la fluoxetina y la quinidina (inhibidores de la 2D6), inhiben el metabolismo del donepezilo. El donepezilo potencialmente puede interferir con fármacos que presenten actividad anticolinérgica, también tiene el potencial de actividad sinérgica con tratamientos concomitantes tales como succinilcolina, otros fármacos bloqueantes neuromusculares o agonistas colinérgicos o fármacos beta bloqueantes que tienen

efectos sobre la conducción cardiaca. Presenta contraindicación en embarazo, lactancia y pacientes con sensibilidad al principio activo.

Reacciones adversas.

Tabla 12. Reacciones adversas del donepezilo.

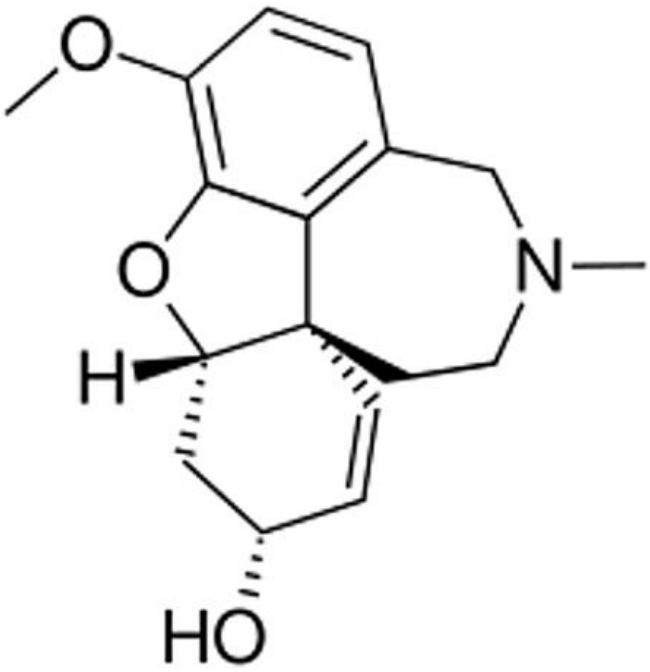
Sistema/órgano afectado	**Reacción(es)**
Infecciones e infestaciones	Resfriado común.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia.
Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones, conducta agresiva.
Trastornos del sistema nervioso	Síncope, mareo, insomnio, convulsiones, síntomas extrapiramidales, síndrome neuroléptico maligno.
Trastornos cardíacos	Bradicardia, bloqueo sinoauricular y aurículoventricular.
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito, rabdomiólisis.
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y trastornos óseos	Calambres musculares.
Trastornos renales y urinarios	Incontinencia urinaria.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cefalea, dolor, fatiga.
Exploraciones complementarias	Pequeño aumento en la concentración sérica de creatinin quinasa muscular.

Nota: Elaboración propia. Tomado de Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), 2015.

Galantamina

Según Jiménez (2009), en 1995 la galantamina fue aprobada para el tratamiento de la EA y desde finales del año 2000 se encuentra disponible por toda Europa y en Estados Unidos de América, la acción farmacológica la realiza a través de la inhibición reversible de la AChE, lo que incrementa las concentraciones de acetilcolina a nivel de SNC. También actúa sobre los receptores nicotínicos aunque todavía no se conoce la relevancia clínica de esta acción.

Figura 20. Estructura química de la galantamina.



Nota: Tomado de Segura, 2018.

Dosis y administración.

La dosis inicial del tratamiento es de 8mg al día, independiente de su forma farmacéutica, por lo tanto, serían dos comprimidos al día, una cápsula al día de liberación prolongada o dos mililitros al día de utilizarse la solución oral. Para aumentar la dosificación del medicamento deberán pasar mínimo 4 semanas entre cada posología, siendo su dosis máxima diaria de 24mg. Las formas farmacéuticas de este principio activo son comprimidos de 4mg, 8mg y 12mg, cápsulas de liberación prolongada de 8mg y solución oral de 4mg/1ml, todas sus formas son de administración vía oral. (Agencia Española del Medicamento –AGEMED-, 2001).

Propiedades farmacocinéticas.

Carbajosa, Mariño, Fraga, Pascual, y Santás (2013) mencionan que la absorción de la galantamina es rápida y prácticamente completa, el administrar el medicamento con alimentos no afecta la magnitud de absorción aunque sí retrasa la velocidad y reduce las concentraciones máximas. Un 75% del fármaco se elimina metabolizado a través de varios citocromos, principalmente CYP2D6 y CYP3A4 (isoenzimas del citocromo hepático P450) y el 20% del medicamento se elimina por la orina de forma inalterada.

Las concentraciones plasmáticas de galantamina en pacientes con EA son de un 30-40%, el aclaramiento en las mujeres es un 20% más bajo que en los hombres (el mismo no se ve afectado de forma importante por las variables de la edad o la raza). En pacientes con insuficiencia hepática moderada, el área bajo la curva (ABC) y la semivida de la galantamina presentaban un aumento aproximado del 30%; la eliminación del fármaco desciende a medida que lo hace el aclaramiento de creatinina (Clcr), las concentraciones máxima y valle no están aumentadas en pacientes con Clcr>9ml/min; no es necesario realizar ajustes de la dosis. (Carbajosa *et al.*, 2013).

Propiedades farmacodinámicas.

Vergara (2017) menciona que la galantamina, actúa como inhibidor reversible, competitivo y selectivo de la enzima AChE produciendo además una modulación alostérica de los receptores nicotínicos, tanto presinápticos como postsinápticos, de ACh aumentando la afinidad de ésta por los receptores, lo cual ha demostrado que da lugar a una protección de las neuronas frente a la acumulación del péptido β-amiloide y la toxicidad del glutamato.

Interacciones y contraindicaciones.

Según Carretero (2013) la galantamina no debe ser administrada simultáneamente con otros colinomiméticos, tanto inhibidores de la acetilcolinesterasa como agonistas colinérgicos directos (como la atropina). Del mismo modo que otros fármacos con propiedades colinomiméticas, es posible una interacción entre la galantamina y fármacos que reduzcan significativamente la frecuencia cardíaca (digoxina y betabloqueadores). Aumentan la biodisponibilidad de la galantamina los inhibidores potentes de la isoenzima CYP2D6 (paroxetina, cimetidina, quinidina, fluoxetina o fluvoxamina), y del isoenzima CYP3A4 (ketoconazol, eritromicina, ritonavir). Está contraindicado utilizarla durante el embarazo o la

lactancia por falta de experiencia clínica, y tampoco en pacientes con obstrucción intestinal, cirugía gastrointestinal y en pacientes con Clcr<9ml/min.

Reacciones adversas.

Tabla 13. Reacciones adversas de la galantamina.

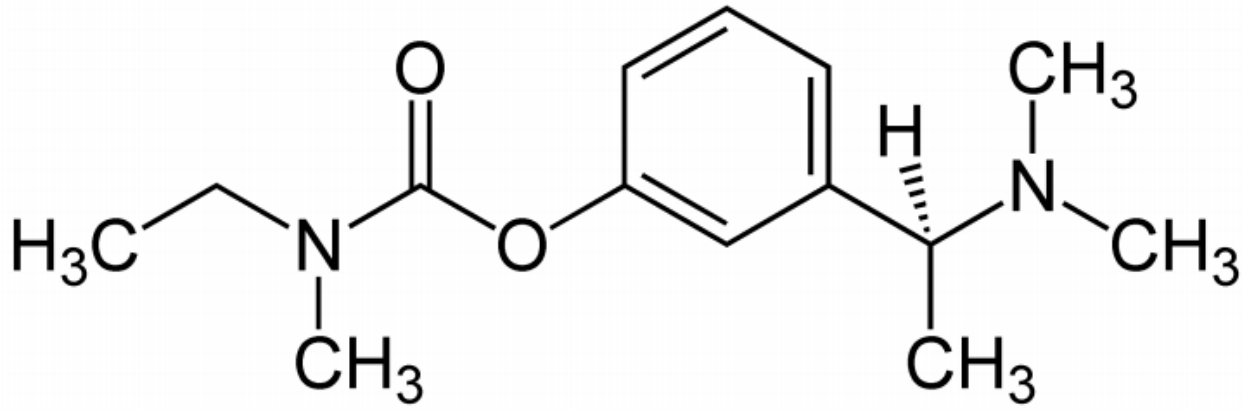
Sistema/órgano afectado	Reacción(es)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Deshidratación, disminución del apetito.
Trastornos psiquiátricos	Alucinaciones, depresión.
Trastornos del sistema nervioso	Síncope, mareos, temblor, cefalea, somnolencia, letargo, convulsiones, hipersomnia, parestesia, pérdida del gusto.
Trastornos oculares	Visión borrosa.
Trastornos del oído	Tinnitus.
Trastornos cardíacos	Bradicardia, extrasístoles supraventriculares; bloqueo auriculoventricular, palpitaciones.
Trastornos vasculares	Hipertensión, hipotensión, rubor.
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, náuseas, arcadas, dolor abdominal, diarrea, dispepsia.
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis, eritema multiforme, pustulosis.
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y trastornos óseos	Debilidad muscular, espasmos musculares.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, malestar, astenia.
Exploraciones complementarias	Aumento de enzimas hepáticas, pérdida de peso.

Nota: Elaboración propia. Tomado de AEMPS, 2015.

Rivastigmina

Estructuralmente la rivastigmina está relacionada con la fisostigmina y aprobada para el tratamiento de EA leve a moderada en todos los países de la Unión Europea y desde el año 2000 en los Estados Unidos de América. La mejoría en cognición obtenida con esta droga es aparentemente asociada con inhibición central selectiva de ambas enzimas: AChE (acetilcolinesterasa) y BChE (butirilcolinesterasa), lo que podría ser más eficaz para los pacientes debido a la patogénesis multifactorial de esta enfermedad. (Jiménez, 2009).

Figura 21. Estructura química de la rivastigmina.



Nota: Tomado de Segura, 2018.

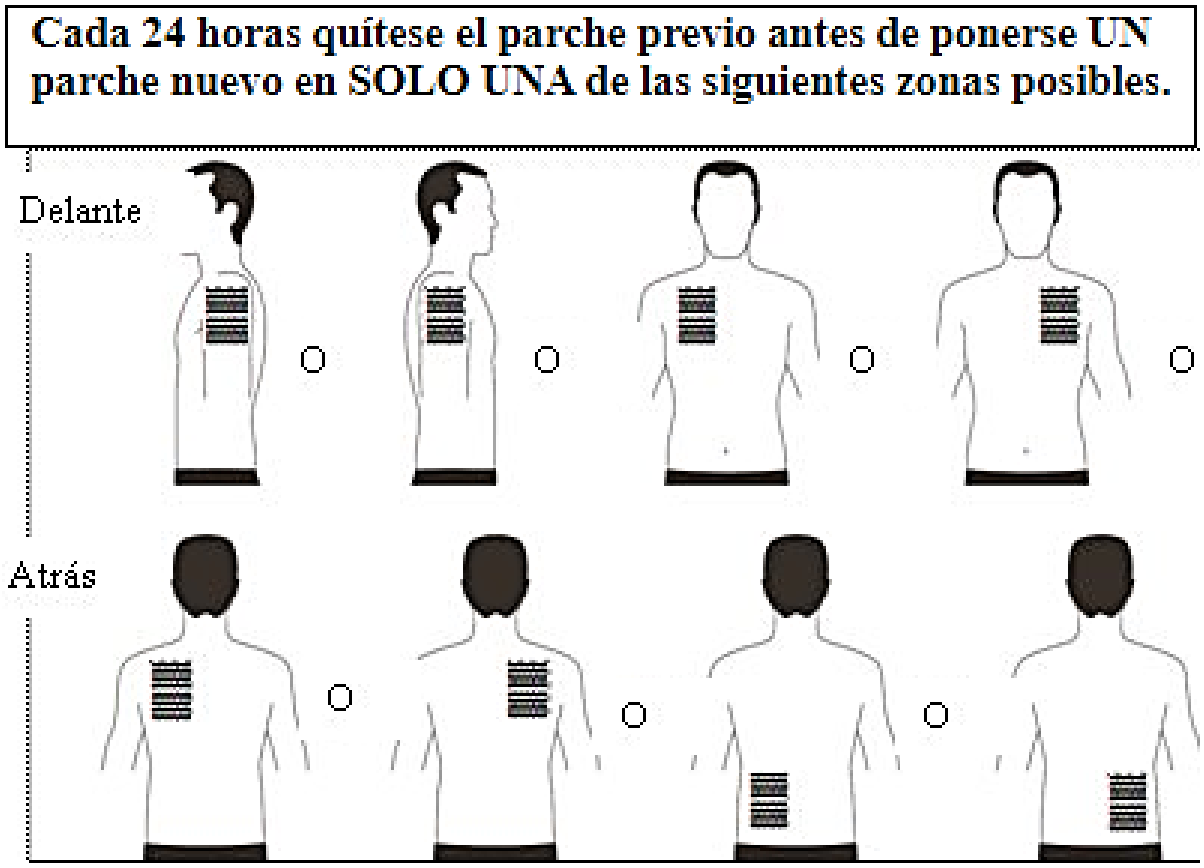
Dosis y administración.

Cruz y Hernández (2014) hablan sobre las dos presentaciones de administración vía oral de la rivastigmina, la primera de ella es en cápsulas duras de 1,5mg, 3mg, 4,5mg y 6mg donde la dosis inicial sería la correspondiente a 1,5mg (dos veces al día) y a como avanza la enfermedad iría avanzando la dosis administrada hasta llegar a su dosis máxima de 6mg al día. La segunda opción de administración vía oral sería la solución oral con una presentación de 2mg/1ml, manteniéndose la dosis máxima diaria de 6mg.

La rivastigmina ofrece una presentación de parche transdérmico con potencias de 4,6mg/24h, 9,5mh/24h y 13,3mg/24h; la dosis inicial sería de 4,6mg/24h. Si la dosis es bien tolerada puede avanzar y el médico que trata al paciente puede considerar incrementar la dosis hasta 13,3 mg/24 h. La administración es de un parche diario, siempre recordando que este no se

puede cortar, se debe colocar sobre una superficie limpia y es recomendable no aplicar el parche siempre en la misma área. (Cruz y Hernández, 2014).

Figura 22. Áreas de aplicación de rivastigmina parche transdérmico.



Nota: Tomado de Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), 2015.

Propiedades farmacocinéticas.

Novartis (2007) explica sobre la farmacocinética de rivastigmina en parches:

La absorción de rivastigmina a partir de parches transdérmicos es lenta. La Concentración máxima (Cmax) se alcanza a las 10-16 horas. En el estado estacionario (a dosis múltiples) las concentraciones valle son aproximadamente el 50% de las pico. La exposición de rivastigmina (Cmax y ABC) aumenta en un factor de 2,6 con el cambio de dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h. Se ha observado en pacientes con demencia de Alzheimer una relación entre la exposición al principio activo en el estado estacionario y el peso corporal, en comparación con un paciente de 65 kg de peso, las concentraciones de rivastigmina en estado estacionario aproximadamente se duplicarían en un paciente de 35

> kg y se reducirían a la mitad en uno de 100 kg. Debido al marcado efecto del peso corporal en la exposición al principio activo, se recomienda una especial atención al ajuste de dosis en pacientes con peso corporal muy bajo. (p.2).

La exposición a rivastigmina fue máxima tras aplicar el parche transdérmico en la parte superior de la espalda o del brazo o en el pecho y aproximadamente un 20- 30% menor cuando se aplicó en el abdomen o en el muslo, tiene una unión a proteína de un 40% y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Se metaboliza rápida y extensamente, con una semivida de eliminación plasmática (t½) aparente de aproximadamente 3,4 horas tras retirar el parche transdérmico, el metabolismo es mucho menor con la administración tópica presumiblemente debido a la falta de metabolismo presistémico (primer paso hepático). La excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación tras la utilización del parche transdérmico, menos del 1% de la dosis administrada se excreta por heces. (Novartis, 2007).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en el 2018 menciona sobre la farmacocinética de la rivastigmina vía oral que se absorbe rápida y completamente, donde las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de aproximadamente una hora. Como consecuencia de la interacción de rivastigmina con su enzima diana, el aumento en la biodisponibilidad es aproximadamente 1,5 veces mayor que el esperado por el aumento de dosis. Presenta una unión a proteínas de 40% y la excreción renal de los metabolitos es la principal vía de eliminación.

EMA (2018) menciona que un análisis farmacocinético de la población mostró que el uso de nicotina aumenta el aclaramiento oral de rivastigmina en un 23% en pacientes con EA, en pacientes con insuficiencia hepática y renal se requiere un ajuste de dosis ya que la Cmax de rivastigmina aumenta aproximadamente en un 60% y en la población de tercera edad no mostraron cambios en la biodisponibilidad.

Propiedades farmacodinámicas.

Según Vergara (2017) la rivastigmina es un inhibidor de AChE y BChE de tipo carbamato, pensado para facilitar la neurotransmisión colinérgica por ralentización de la degradación de la ACh liberada por neuronas colinérgicas funcionalmente intactas. Así, la rivastigmina puede tener un efecto beneficioso sobre los déficits cognitivos mediados por el sistema colinérgico en la demencia asociada a EA.

Interacciones y contraindicaciones.

AEMPS (2015) menciona interacciones medicamentosas entre la rivastigmina y fármacos como betabloqueadores por efectos de bradicardia descompuesta, exceso de relajación muscular por interacción con fármacos como la succinilcolina. Hay problemas cardiovasculares por combinación de rivastigmina con medicamentos antipsicóticos, es decir algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacino. La rivastigmina se encuentra contraindicada en personas con sensibilidad al principio activo, mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

Reacciones adversas.

Tabla 14. Reacciones adversas de la rivastigmina.

Sistema/órgano afectado	**Reacción(es)**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, disminución del apetito, deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad, depresión, delirio, agitación, conducta agresiva, alucinaciones, intranquilidad, pesadillas.
Trastornos del sistema nervioso	Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, convulsiones, temblor, somnolencia, síntomas extrapiramidales, hiperactividad psicomotora, síncope.
Trastornos cardíacos	Bradicardia, bloqueo atrioventricular, fibrilación atrial, taquicardia, síndrome del nodo sinusal.
Trastornos vasculares	Hipertensión.
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor

	abdominal, úlcera gástrica, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, eritema, urticaria, ampollas, dermatitis alérgica, rash.
Trastornos renales y urinarios	Infecciones del tracto urinario, incontinencia urinaria.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones cutáneas en el lugar de administración, estados de astenia, pirexia, disminución de peso.

Nota: Elaboración propia. Tomado de Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), 2015.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la investigación

La investigación posee un enfoque cualitativo, donde según Hernández, Fernández y Baptista (2014) mencionan que "los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de datos; estas actividades sirven para descubrir cuáles son las preguntas de investigación más importantes y después perfeccionarlas y responderlas" (p.7).

El presente trabajo de investigación se ha desarrollado con base en un enfoque de tipo cualitativo, ya que no requiere la formulación de una hipótesis ni la determinación estadística de variables, siendo un método en el cual se utilizan principios teóricos, estudios, descripciones, recolectando información de revisiones bibliográficas, artículos científicos, revistas, libros que se limiten a la enfermedad del Alzheimer y sus terapias farmacológicas, tomando en cuenta la utilización de entrevistas como herramienta.

Diseño de la investigación

La investigación cuenta con dos tipos de diseños, el descriptivo y el narrativo, al ser de un diseño descriptivo los autores Veiga, De la Fuente y Zimmermann (2008) mencionan

> El investigador se limita a medir la presencia, características o distribución de un fenómeno en una población en un momento de corte en el tiempo, la principal característica de los estudios descriptivos es que se limitan simplemente a "dibujar" el fenómeno estudiado. (p.83).

Según Salgado (2007) se define el diseño narrativo como "el investigador recolecta datos sobre las historias de vida y experiencias de determinadas personas para describirlas y analizarlas" (p. 72).

Con el diseño descriptivo se trabajan las características de la parte teórica del trabajo, describiendo el fenómeno a investigar, siendo este la neuropatología del Alzheimer y sus actuales tratamientos farmacológicos, en específico el donepezilo y la rivastigmina. Con respecto al diseño narrativo se recolectará información mediante entrevistas a profesionales del área de Salud especialistas en neurología y geriatría, que tengan conocimiento sobre la enfermedad del Alzheimer y sus tratamientos, para ser analizadas y que sustenten los resultados del trabajo.

Criterios de inclusión

En la presente investigación, se utilizarán artículos con una antigüedad menor a diez años al 2020. En su mayoría son artículos de revista en el idioma español también tomando en cuenta los artículos en el idioma inglés, consultados en base de datos confiables como PubMed, Binasss, Elsevier, Scielo, entre otras, siendo estudios preclínicos, y revisiones bibliográficas acerca de la enfermedad del Alzheimer y sus tratamientos para lograr realizar la comparación necesaria. Los artículos son recolectados de información a nivel mundial no limitando su búsqueda a una zona geográfica específica.

Criterios de exclusión

Para los criterios de exclusión no se utilizarán artículos de revista, ni tesis, ni revisiones bibliográficas entre otras fuentes de información que tengan más de diez años de antigüedad (con la excepción expuesta en los criterios de inclusión), que se encuentren disponibles en otros idiomas ajenos al idioma español o inglés y sobre todo que no cumplan con el tema de la investigación presente.

Cuadro de unidades de análisis

Tabla 15.Unidades de análisis

Objetivo específico	**Unidad de análisis**	**Definición conceptual**	**Instrumento**
Identificar la eficacia y la seguridad del uso del donepezilo, la galantamina y la rivastigmina como tratamiento en pacientes con la enfermedad de Alzheimer.	Eficacia	Eficacia se define como el grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado. (Ponce,	Artículos científicos

		2008).	
	Seguridad	La seguridad farmacológica permite predecir si es probable que un fármaco sea peligroso cuando se administra dentro del intervalo terapéutico a poblaciones humanas. (EUPATI, 2015).	
Comparar la efectividad que puede conllevar el uso de las terapias con donepezilo, galantamina y rivastigmina para pacientes que presentan la neuropatología del Alzheimer para identificar el fármaco con mejores resultados terapéuticos ante la enfermedad.	Efectividad	La efectividad hace referencia al grado de buen funcionamiento (unificando eficacia y seguridad) de un tratamiento en la práctica. (EUPATI, 2015).	Artículos científicos

Establecer desde el punto de vista de los profesionales en el área de salud la relación riesgo/beneficio que muestran como opción terapéutica el donepezilo, la galantamina y la rivastigmina en pacientes con Alzheimer para conocer sus criterios de elección farmacológica.	Relación riesgo/beneficio	Proporción entre los beneficios y los riesgos que presenta el empleo de un medicamento; sirve para expresar un criterio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos acerca de su eficacia e inocuidad y en consideraciones sobre su posible uso inadecuado, la gravedad y el pronóstico de una enfermedad. (infoMED, 2011).	Entrevistas

Nota: Elaboración propia, 2020.

Instrumentos a utilizar

Para el trabajo de investigación se utilizarán artículos científicos de los últimos diez años, además se realizará una entrevista a profesionales en el campo de la salud como neurólogos y geriatras que estén relacionados y manejen información tanto de la enfermedad del Alzheimer como de sus tratamientos.

Según Hernández, Fernández y Baptista (2014) definen a la entrevista como una reunión para conversar e intercambiar información entre una persona (entrevistador) y otra (entrevistado) u otras (entrevistados). Las entrevistas se dividen en estructuradas, semiestructuradas y no

estructuradas o abiertas. En las primeras el entrevistador realiza su labor siguiendo una guía de preguntas específicas y se sujeta exclusivamente a esta.

Las entrevistas realizadas serán de carácter estructural ya que para esta se realiza una guía de preguntas relacionadas con los riesgos y beneficios que presentan tres terapias de tratamiento para el Alzheimer como lo son el donepezilo, la galantamina y la rivastigmina según la opinión de los expertos. Las entrevistas realizadas se harán a seis distintos profesionales en salud especialistas en neurología y geriatría, siendo estas dos especialidades médicas las que van ligadas al abordaje de la enfermedad.

Proceso de recolección de datos

Para el primer objetivo las unidades de análisis que se pretenden estudiar son la eficacia y la seguridad que presentan el donepezilo, la galantamina y la rivastigmina como tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Para ello se explicarán estas variables mediante la recolección de distintos artículos científicos que posteriormente se analizarán con el fin de obtener información necesaria acerca de los efectos terapéuticos de estos dos tratamientos en pacientes con Alzheimer.

Para el segundo objetivo cuya unidad de análisis es la comparación de efectividad que presentan los tratamientos donepezilo, galantamina y rivastigmina para el tratamiento del Alzheimer se realizará una recolección de datos en revistas científicas donde se exponga este tema en pacientes que utilicen estos fármacos como opción terapéutica para tratar esta neuropatología.

Se aplicará una entrevista para el desarrollo del tercer objetivo, la entrevista a especialistas se grabará previo a su consentimiento y los carácteres de confidencialidad de la información. Posteriormente se procederá a realizar la transcripción de estas entrevistas que se incluirán en el capítulo de análisis y discusión de resultados del presente trabajo. Con estos datos brindados por los profesionales se extraerá la información relacionada con los riesgos y beneficios que le aportan cada uno de los dos tratamientos a los pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer para así hacer su comparación correspondiente y poder brindar las conclusiones necesarias. Las opiniones de los profesionales son subjetivas, pero al tratarse de expertos en un área de Salud son fuente de información importante parar crear un mejor criterio. Por último, se elaboró una guía de preguntas, las cuales están destinadas a los siguientes profesionales en el área de geriatría y neurología:

- N1: Especialista en neurología con estudios de postgrado en epileptología, labora en Hospital Clínica Bíblica.
- N2: Especialista en neurología cuenta con una subespecialidad en neuro-radiología quirúrgica y endo-vascular, labora en Hospital Clínica Bíblica.
- N3: Especialista en neurología, labora en Hospital Clínica Bíblica.
- G1: Especialista en geriatría y licenciada en trabajo social, labora en la Asociación Costarricense de Alzheimer y otras Demencias Asociadas (ASCADA).
- G2: Especialista en geriatría, labora en el Hospital San Rafael de Alajuela y en la Clínica Geriátrica de Alajuela.
- G3: Especialista en geriatría, subdirectora del departamento de geriatría en Hospital Dr. Raúl Blanco Cervantes.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para el siguiente capítulo se analizará toda la información recolectada en los distintos estudios y artículos encontrados, y en las entrevistas realizadas como parte de los resultados relacionados con cada uno de los objetivos específicos planteados en la investigación. Cada objetivo propuesto posee una categoría de análisis que será respondida mediante estudios, artículos científicos o entrevista según sea el caso.

Primer objetivo específico

Para responder el primer objetivo específico planteado se presentaran los resultados en las variables de eficacia y seguridad en los fármacos donepezilo, galantamina y rivastigmina.

Eficacia

Donepezilo.

Trigo (2019) menciona como al analizar cinco estudios donde se mide la eficacia del donepezilo versus placebo con el test MMSE (véase en Anexo 1) se pueden comparar las diferencias de cada uno de los grupos a estudiar donde lanza un resultado que, en este caso, existe una mejoría por parte del grupo al que se le ha administrado el fármaco donepezilo, con respecto al grupo que se le administró un placebo. Con este test se miden parámetros como la orientación temporal y espacial; la capacidad de fijación, atención y cálculo; memoria; nominación, repetición y comprensión; lectura, escritura y dibujo.

Tabla 16. Estudios analizados con el test MMSE.

Nombre del estudio	**Año de realización**	**Donepezilo 10mg (cantidad de participantes)**	**Placebo (cantidad de participantes)**	**Porcentaje de eficacia de donepezilo sobre placebo.**
Feldman	2001	131	139	1,8%
Tariot	2001	103	102	0,7%
Seltzer	2004	91	55	1,2%
Winblad	2006	120	120	1,0%

Black	2007	150	141	0,7%

Nota: Elaboración propia. Tomado de Trigo, 2019.

Se realizaron dos estudios donde se comparaba la eficacia del donepezilo contra un placebo mediante la escala SIB (*Severe Impairment Battery*). Los estudios se dividieron por potencia estudiada del donepezilo, la escala trata de una prueba cognitiva desarrollada específicamente para valorar a pacientes con tal grado de deterioro cognitivo que no pueden completar los test neuropsicológicos habituales, donde se obtuvo como resultado una mejoría por parte del grupo donepezilo con respecto al grupo placebo en ambas dosis. (León y Miranda, 2018).

Tabla 17. Estudios realizados mediante escala SIB.

Nombre del estudio	**Año de realización**	**Donepezilo 5mg (cantidad de participantes)**	**Placebo (cantidad de participantes)**	**Porcentaje de eficacia de donepezilo sobre placebo.**
Homma	2008	96	102	6,7%
		Donepezilo 10mg (cantidad de participantes)	**Placebo (cantidad de participantes)**	**Porcentaje de eficacia de donepezilo sobre placebo.**
		92	102	8,9%

Nota: Elaboración propia. Tomado de León y Miranda (2018).

Con el test de ADAS-COG (véase el Anexo 2) aparecen cinco estudios, dos de ellos estudian el donepezilo de 5mg contra un placebo y los restantes estudios trabajan con una dosis de donepezilo de 10mg contra un placebo. Este test mide la capacidad de lenguaje oral y comprensión del mismo; capacidad para recordar las instrucciones de las pruebas y para cumplir órdenes; nombrar objetos; dibujo constructivo; apraxia ideacional; orientación; capacidad para recordar palabras y el reconocimiento de ellas. Con ambas dosis de donepezilo se obtiene una eficacia positiva. (Trigo, 2019).

Tabla 18. Estudios con el test ADAS-COG.

Nombre del estudio	**Año de realización**	**Donepezilo 5mg (cantidad de participantes)**	**Placebo (cantidad de participantes)**	**Porcentaje de eficacia de donepezilo sobre placebo.**
Burns	1999	212	217	3,3%
Homma	2000	114	101	1,1%
Nombre del estudio	**Año de realización**	**Donepezilo 10mg (cantidad de participantes)**	**Placebo (cantidad de participantes)**	**Porcentaje de eficacia de donepezilo sobre placebo.**
Burns	1999	199	217	2,8%
Krishnan	2003	28	28	3,9%
Seltzer	2004	67	45	2,3%

Nota: Elaboración propia. Tomado de Trigo (2019).

Galantamina.

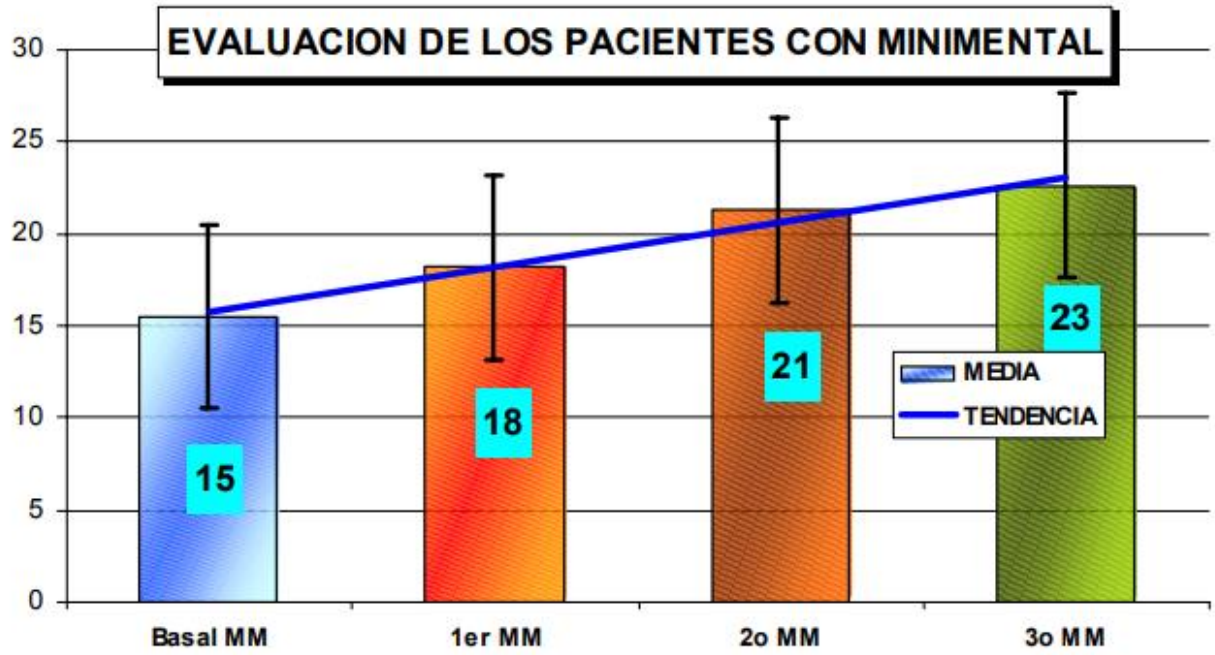
Albert *et al.* (2015) hablan sobre un estudio multicéntrico abierto realizado a 33 pacientes diagnosticados de Alzheimer con disfunción cognitiva y tratados con galantamina cápsulas de liberación prolongada una vez al día durante tres meses en dosis de 8, 16 y 24 mg/día. Luego de terminado el estudio a los pacientes se les sometió a los test de MMSE y ADAS-COG nuevamente y se observó mejoría estadísticamente significativa en la eficacia del medicamento en todos los pacientes analizados.

La eficacia de galantamina en comprimidos se ha demostrado mediante los cambios positivos en las puntuaciones de diferentes test que evalúan los tres principales complejos sintomatológicos de la EA y una escala global, ADAS-COG (medida de la cognición basada en la capacidad de ejecución), DAD y ADCS-ADL-Inventory (mediciones de actividades de la vida cotidiana básicas e instrumentales), Neuropsychiatric Inventory (escala que mide trastornos

conductuales) y CIBIC-plus (valoración global realizada por un médico independiente basada en una entrevista clínica con el paciente y el cuidador). (AEMPS, 2017).

Acosta, Jiménez, López y Borbolla (2016) mencionan el estudio en donde se incluyeron 32 pacientes con diagnóstico Alzheimer a quienes se les administró solución gotas de galantamina con incremento gradual de la dosis, durante tres meses: 8, 16 y 24 mg/día, evaluando cada mes la eficacia con el test MMSE. En el resultado se observó eficacia muy buena en 20 de los 32 pacientes (74.07%) y buena en 7 de los 32 pacientes (25.92%).

Figura 23. Evaluación de los pacientes tratados con galantamina en gotas, mediante el test MMSE.



Nota: Tomado de Acosta, Jiménez, López y Borbolla (2016).

Horta (2017) habla sobre un estudio que fue realizado en un grupo de más de 2000 pacientes con EA leve a moderada tratados con galantamina durante dos años, evaluándose la supervivencia del paciente y la eficacia del medicamento a largo plazo (haciendo la comparación con un placebo); donde, para la valoración de los resultados se empleó el MMSE, Los resultados muestran una disminución de la tasa de mortalidad y mejora de la cognición además de las actividades del día a día en el grupo tratado con la galantamina en comparación con el grupo no tratado (placebo).

Rivastigmina.

Según Baquero *et al.* (2016) la comparación de rivastigmina en parches transdérmicos de 4,6mg/24h (5cm2) y 9,5mg/24h (10cm2) contra placebo mostró un cambio positivo en la eficacia con respecto al puntaje del test ADAS-COG estadísticamente significativo a favor de la rivastigmina a las 24 semanas de iniciado el estudio, con una leve superioridad del parche con dosificación de 9,5mg/24h.

Tabla 19. Eficacia de rivastigmina en parches medida con el test ADAS-COG

Nombre del estudio	**Año de realización**	**Rivastigmina 9,5mg/24h (cantidad de participantes)**	**Placebo (cantidad de participantes)**	**Porcentaje de eficacia de la rivastigmina sobre el placebo.**
Choi	2011	171	286	6,6%
Nombre del estudio	**Año de realización**	**Rivastigmina 4,6mg/24h (cantidad de participantes)**	**Placebo (cantidad de participantes)**	**Porcentaje de eficacia de la rivastigmina sobre el placebo.**
Nakamura	2011	282	286	4,9%

Nota: Elaboración propia. Tomado de Baquero *et al.* (2016).

La eficacia de la rivastigmina solución oral se ha establecido utilizando tres escalas de medidas independientes y específicas, donde los voluntarios eran valorados a intervalos regulares durante períodos de tratamiento de seis meses. Estas escalas son el ADAS-COG, el CIBIC-Plus (completa valoración global del paciente, realizada por el médico, incorporando la opinión del cuidador) y la PDS (evaluación realizada por el cuidador responsable sobre la capacidad para realizar actividades de la vida diaria como son: aseo personal, alimentación, capacidad para vestirse, quehaceres domésticos, orientaciones en tiempo/espacio, así como la participación en actividades, entre otros).
(AEMPS, 2016).

En cuanto a la eficacia de la rivastigmina en cápsulas, los resultados de los estudios clínicos relevantes agrupados a partir de los 3 ensayos multicéntricos de 26 semanas de duración

en pacientes con EA leve a moderadamente grave, revelan una mejoría en el ADAS-COG de al menos el 4%, un 10% de mejoría en PDS y no muestran empeoramiento en el CIBIC-Plus. La dosis diaria media real para los participantes era de 6-12 mg. (EMA, 2018).

Seguridad

Donepezilo.

Según Trigo (2019), de los resultados de seguridad que se muestran con el donepezilo se puede destacar que la diarrea es un acontecimiento adverso atribuible a dosis tanto de 5mg como de 10mg, siendo más intenso en dosis de 10mg. Al estudiar la gastroenteritis como posible acontecimiento adverso, no parece haber relación significativa entre esta y el donepezilo, la pérdida de peso es un acontecimiento adverso atribuible al fármaco.

Asada *et al.* (2018) hablan sobre una relación clínicamente significativa y estadísticamente valorable a ambas dosis con respecto a la reacción adversa de náuseas, expresado con un valor máximo de 4,1% a dosis de 5mg y del 3,7% a 10mg. La relación existente de los vómitos como reacción adversa del fármaco a una dosis de 10mg expresa un valor máximo de 3,9% y la cefalea como reacción adversa para la dosis de donepezilo máxima de 10mg expresa un valor máximo del 2,8%.

Tabla 20. Estudios de seguridad del donepezilo.

Nombre del estudio y año.	**Reacción adversa presente**	**Porcentaje de participantes que presentan la reacción adversa con dosis de 5mg**	**Porcentaje de participantes que presentan la reacción adversa con dosis de 10mg**
Burns, 1999	Diarrea	2,5%	3,9%
Homma, 2008		1,5%	2,2%
Winblad, 2006	Gastroenteritis	-	0,6%
Burns, 1999	Náuseas	4,1%	3,7%
Burns, 1999	Vómitos	1,2%	3,9%

Homma, 2008		1,0%	2,3%
Tariot, 2001	Pérdida de peso	-	2,2%
Burns, 1999	Anorexia	4,1%	5,6%
Homma, 2008		0,5%	3,5%
Feldman, 2001	Cefalea	-	2,8%
Burns, 1999	Confusión	1,1%	1,1%

Nota: Elaboración propia. Tomado de Trigo (2019).

Según Velázquez (2017) la mayor cantidad de efectos adversos se presenta en dosis de 10mg al día, donde se encuentran comúnmente resfriado común, anorexia, trastornos psiquiátricos alucinaciones, agitación, comportamiento agresivo, sueños anormales y pesadillas. Los casos de alucinaciones, sueños anormales, pesadillas, agitación y conducta agresiva se han resuelto al reducir la dosis o al interrumpir el tratamiento.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el 2017 menciona que el donepezilo no es mutagénico en ensayos de mutación de células de mamíferos o bacterianas. Se observaron efectos clastogénicos in vitro a concentraciones claramente tóxicas para las células, no se observaron efectos clastogénicos u otros efectos genotóxicos en el modelo de micronúcleo de ratón in vivo y en estudios de carcinogénesis a largo plazo realizados tanto en ratas como en ratones, y no hubo evidencia alguna de potencial oncogénico.

Galantamina.

Guerrero (2019) habla sobre un estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego, donde el 65% de los pacientes eran de género femenino, y en total el 99% de los pacientes de origen caucásico, con una media de 74 años de edad, todos diagnosticados con EA. El grupo se dividió en pacientes a quienes se les administraba un placebo (en total 1023 pacientes) y a 1028 pacientes se les administraba galantamina de liberación prolongada. Este estudio estuvo en análisis por dos años para evaluar el nivel de seguridad de la galantamina.

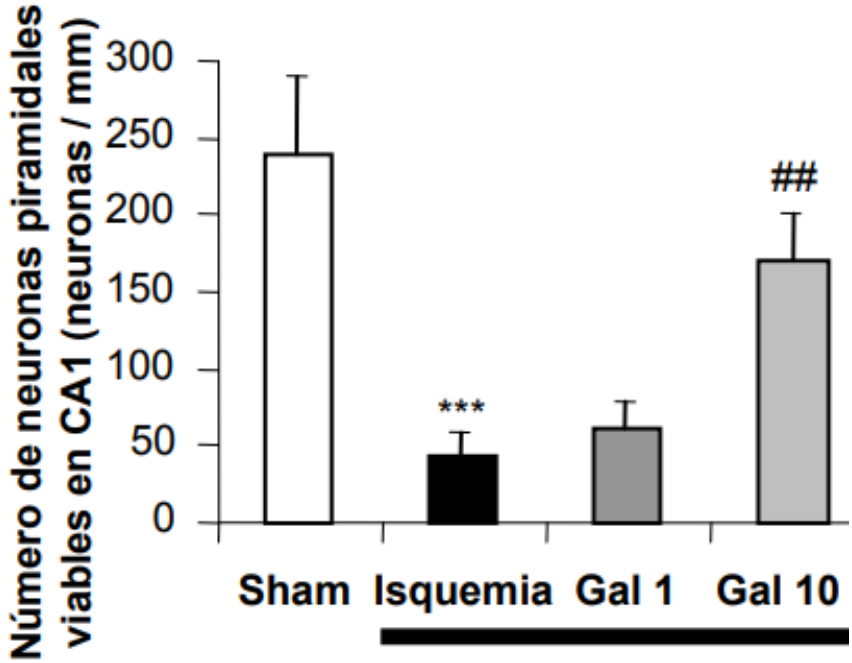
Al finalizar los dos años de estudios se recolectó la información y se analizaron los resultados obtenidos en seguridad primaria (mortalidad), de los 2051 pacientes sometidos a los

estudios se contabilizaron un total de 89 fallecimientos. Cincuenta y seis muertes representando un total del 5,5% pertenecían al grupo tratado con placebo y con un 3,2% se contabilizaron 33 muertes con el grupo al que se le administró galantamina de liberación prolongada. (Guerrero, 2019).

En el grupo de los inhibidores de la acetilcolinesterasa se encuentran las moléculas donepezilo, rivastigmina y la única molécula natural, la galantamina, que aunque no tenga ningún origen sintético su perfil de seguridad está bastante relacionado con las moléculas del grupo en relación con sus reacciones adversas más comunes como lo son las que se presentan en el tracto gastrointestinal. (Horta, 2017).

García, García y Roda (2017) mencionan sobre el uso de la galantamina en casos de pacientes diagnosticados con demencia tipo Alzheimer e isquemia cerebral, donde se pretendía medir la seguridad del medicamento para ambas patologías en conjunto. La neuroprotección ejercida por la galantamina fue dosis-dependiente, a dosis de 1 mg, la galantamina no aumentó significativamente el número de neuronas viables, mientras que en la dosis de 10 mg se observaron aumentos significativos de neuronas visibles.

Figura 24. Seguridad de neuroprotección presente en la galantamina.



Nota: Tomado de García, García y Roda (2017).

Rivastigmina.

Andreasen *et al.* (2017) hablan sobre un estudio que mide la incidencia global de efectos secundarios en pacientes tratados con rivastigmina en presentación de parche transdérmico versus pacientes tratados con rivastigmina en cápsulas. Un 50,5% de los pacientes tratados con la presentación de parche transdérmico presentó algún tipo de reacción adversa frente a un 63,3% que se presentó en pacientes tratados con rivastigmina en cápsulas.

Baquero *et al.* (2016) recolectaron información de diversos estudios realizados a la rivastigmina en su presentación de parche transdérmico sobre su seguridad farmacológica y los hallazgos sugieren una asociación directamente proporcional entre el número y severidad de los eventos con respecto a la dosis administrada. Sin embargo la mortalidad reportada varió entre el 0,3% y el 2% (ninguno de los casos reportados fue asociado a la administración de rivastigmina).

Tabla 21. Desenlaces de seguridad en enfermedad de Alzheimer severa.

Nombre del estudio	**Año del estudio**	**Dosis de rivastigmina administrada**	**Cantidad total de participantes a los que se le administró rivastigmina**	**Porcentaje de participantes que presentó reacción adversa severa**
Farlow	2010	9,5mg/24h	126	7,1%
Articus	2011	9,5mg/24h	123	2,9%
Choi	2011	9,5mg/24h	88	4,5%
Nakamura	2011	4,6mg/24h	282	6,3%
Cummings	2012	9,5mg/24h	280	15,7%
Seiber	2012	4,6mg/24h	113	2,3%
Farlow	2013	13,3mg/24h	355	14,9%
Kulkarkatron	2013	9,5mg/24h	106	0,9%
Farlow	2015	13,3mg/24h	197	16,2%
Grossberg	2015	4,6mg/24h	142	16,2%

Nota: Elaboración propia. Tomado de Baquero *et al.* (2016).

El perfil de seguridad para la rivastigmina en sus presentaciones orales se comporta muy similar, dando alta seguridad con problemas más que todo pronunciados en el tracto gastrointestinal con predominación en náuseas y vómitos, así lo muestra un estudio que tuvo duración de 24 a 48 semanas en ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, controlado con placebo y comparador activo, a partir de los datos postcomercialización de las presentaciones de administración vía oral de la rivastigmina, en el cual participaron 1670 pacientes diagnosticados con EA. (AEMPS, 2017).

Según Andreasen (2017) para las presentaciones de rivastigmina en solución oral y cápsulas se han observado mayormente reacciones adversas tales como mareos, agitación, somnolencia, malestar, temblor, confusión, aumento de la sudoración, insomnio, caídas accidentales, pruebas de la función hepática elevadas, crisis epilépticas, úlcera duodenal, angina de pecho, arritmia cardiaca, hipertensión, pancreatitis, hemorragia gastrointestinal, alucinaciones y algunos casos de vómitos graves asociados con ruptura de esófago.

Segundo objetivo específico

Para responder el segundo objetivo específico planteado se presentarán los resultados en la variable comparativa de efectividad en los fármacos donepezilo, galantamina y rivastigmina.

Efectividad

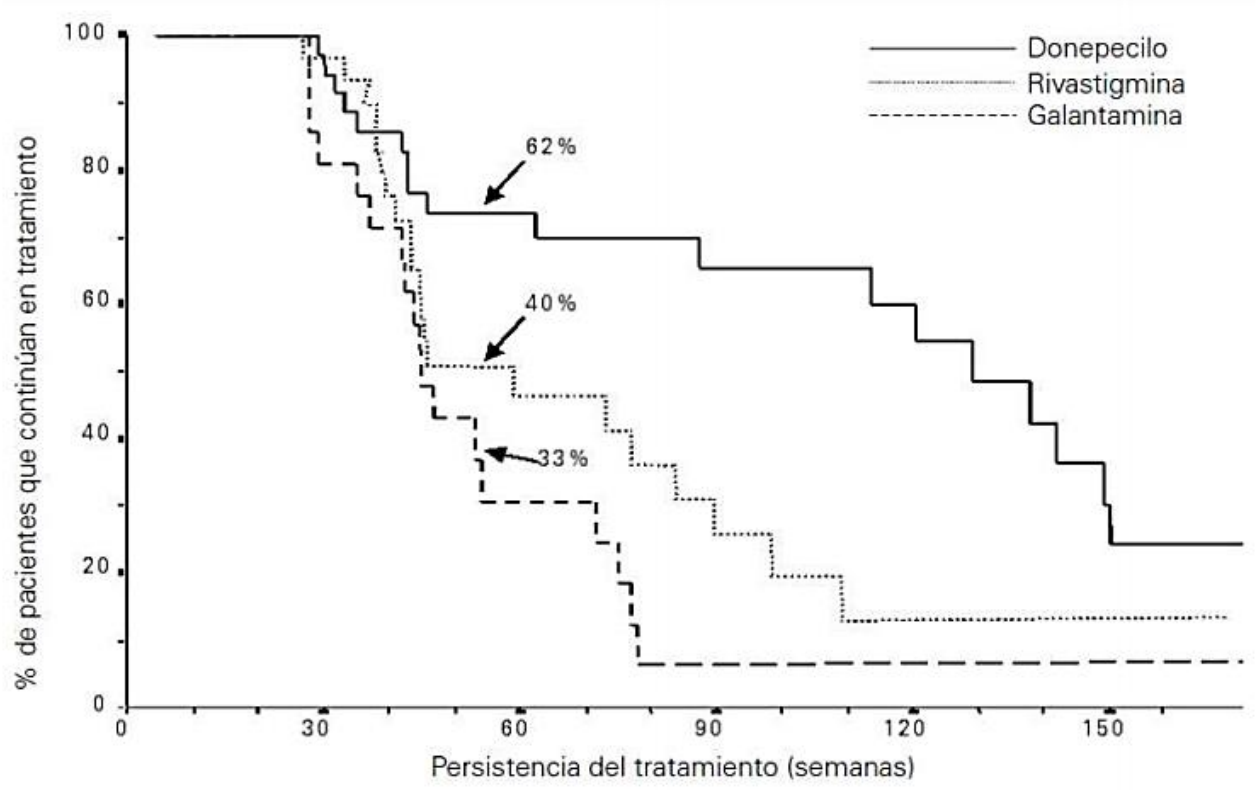
Según Gaona, Paredes, Rojas, Sardans y Tuneu (2015) la efectividad de los inhibidores de la acetilcolinesterasa es evaluada dependiendo del cumplimiento de los objetivos requeridos para estos fármacos, entre estos objetivos terapéuticos se encuentran, retardar o estabilizar el deterioro de las funciones cognitivas afectadas, mantener las funciones cognitivas preservadas, mejorar y mantener la calidad de vida del paciente y de su entorno más inmediato, detectar de forma precoz los trastornos emocionales y de la conducta, controlar la patología crónica coexistente y prevenir los problemas asociados a la progresión de la enfermedad.

Una revisión sistemática de la efectividad clínica del donepezilo, la rivastigmina y la galantamina en cognición, calidad de vida y efectos adversos en la EA (resultados medidos con la escala del test ADAS-COG) provee evidencia de que el donepezilo parece mostrar beneficios para los pacientes con EA en dosis altas del fármaco; estudios a largo plazo sugieren que dichos beneficios son sostenidos por la duración de aproximadamente un año. Esta misma revisión

presenta datos que indican que estos tres tratamientos pueden retrasar el deterioro cognitivo en la EA leve a moderada por al menos seis meses. (Clegg *et al.,* 2016).

Sicras y Rejas (2015) hablan sobre un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo a partir de los registros médicos de pacientes seguidos en régimen ambulatorio en Badalona, España, donde el donepezilo muestra una tasa de efectividad significativamente superior a la rivastigmina y a la galantamina. La duración media del tratamiento inicial fue superior para el donepezilo que para los otros dos fármacos estudiados. Para el donepezilo fue de 80 semanas, frente a las 52 semanas de la rivastigmina, o a las 49 semanas de la galantamina.

Figura 25. Curvas Kaplan-Meier para los inhibidores de la acetilcolinesterasa.



Nota: Tomado de Sicras y Rejas (2015).

Velázquez (2017) menciona un estudio que comparó el donepezilo con la galantamina valorando los efectos positivos en el rendimiento cognitivo en pacientes diagnosticados con demencia tipo Alzheimer y se observó que el donepezilo era ligeramente superior en efectividad que la rivastigmina, además de presentar menos efectos secundarios, ser mejor tolerado por el paciente y después de seis meses de tratamiento, tenía menor coste terapéutico.

Según Horta (2017) la comparación de la efectividad entre los inhibidores de la acetilcolinesterasa apunta al donepezilo sobre la rivastigmina y la galantamina, debido a que el donepezilo retrasa la degradación de la acetilcolina liberada en las hendiduras sinápticas y así mejora la neurotransmisión colinérgica, siendo beneficioso para las personas con EA leve y moderada, demostrando una mejoría en la función cognitiva, en las actividades de la vida diaria y en el control de algunas alteraciones conductuales.

Estudios valoran la efectividad de la galantamina en comparación con el resto de los inhibidores de la acetilcolinesterasa. Uno de ellos, tiene como fin valorar el cambio a galantamina tras el fracaso con donepezilo. Se realiza en pacientes con EA leve a moderada que habían sido tratados anteriormente con donepezilo durante 6 meses, habiendo fallado con este tratamiento, y se cambia el tratamiento a galantamina. Este grupo es comparado con un segundo de pacientes nuevos diagnosticados con mismo grado de Alzheimer sin previo uso de AChEI. Para comparar ambos grupos, se midieron los niveles de cognición a las 26 y 52 semanas del inicio del tratamiento. En ambos grupos se obtuvo una clara efectividad clínica de galantamina con una mejora de la cognición o desaceleración del deterioro y disminución en la puntuación ADAS-COG. (Vergara, 2017).

Pradas (2016), en un estudio abierto doble ciego comparativo entre la efectividad del donepezilo y la rivastigmina indica que el grupo de pacientes tratados con donepezilo disminuyeron los efectos hepatotóxicos relacionados con los inhibidores de la acetilcolinesterasa pero aumentaron en riesgos cardiovasculares. El grupo tratado con rivastigmina mantuvo una efectividad muy similar, pero presentaba efectos adversos relacionados con el tracto gastrointestinal, mayormente vómitos y diarreas.

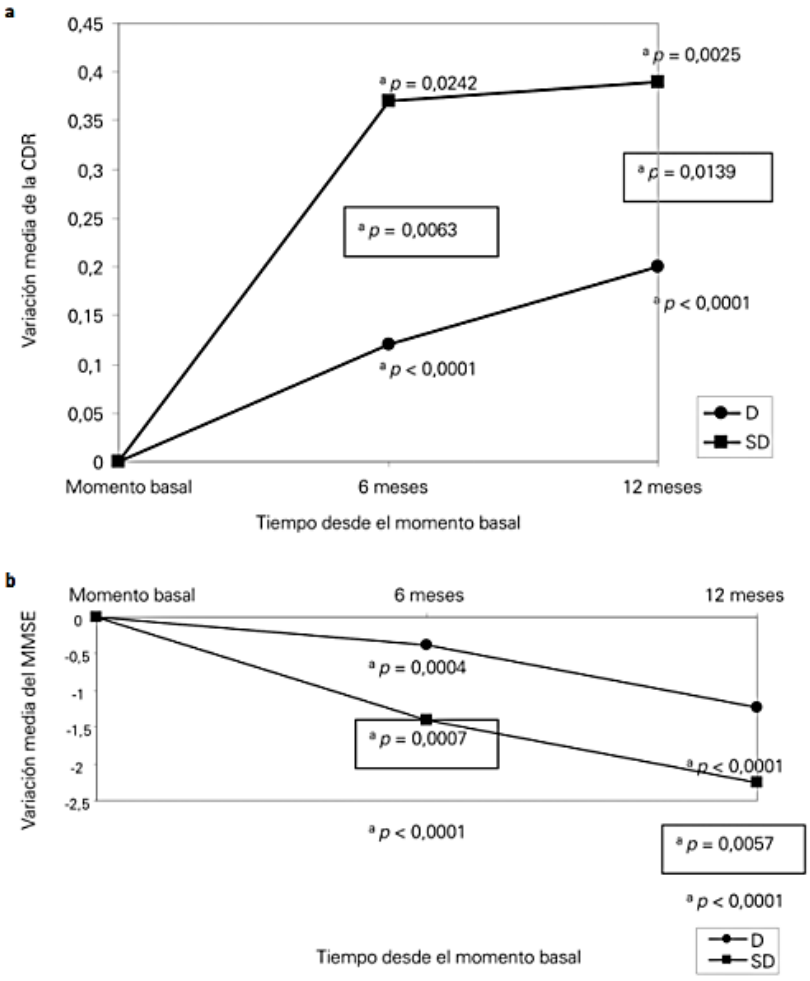
Se realizó un estudio con 700 pacientes, de los cuales 600 fueron tratados con donepezilo, 39 con rivastigmina, 38 con galantamina, 17 con memantina, 2 con piracetam, 1 con amantadina, 1 con citicolina, 1 con lercanidipina y 1 con tocoferol. Los pacientes tratados con donepezilo obtuvieron en el período basal unas puntuaciones significativamente menores en la escala de evaluación clínica de la demencia (CDR) y mayores en el MMSE que los que recibieron otros tratamientos. En cada otro grupo de tratamiento (denominado grupo “sin donepezilo”) las variaciones medias a los 6 y a los 12 meses de las puntuaciones de la CDR y el MMSE con respecto al período basal fueron estadísticamente significativas. (Bermejo *et al.*, 2015).

Tabla 22. Características clínicas basales de los pacientes tratados con donepezilo y de los tratados de manera convencional con otros fármacos (sin donepezilo).

Parámetro	**Pacientes tratados con donepezilo**	**Pacientes tratados con otros fármacos**
Cantidad total de pacientes	600	100
Edad promedio	77 años	76 años
Pacientes por género	373 mujeres	69 mujeres
	227 hombres	31 hombres
Pacientes diagnosticados con EA y nunca tratados con algún medicamento	188	9
Puntaje obtenido en CDR (después de 12 meses con el tratamiento)	1,17	1,47
Puntaje obtenido en MMSE (después de 12 meses con el tratamiento)	18,5	15,4

Nota: Elaboración propia. Tomado de Bermejo *et al.*, 2015.

Figura 26. Seguimiento de 12 meses de las funciones cognitivas de los pacientes.



Nota: Tomado de Bermejo *et al.*, 2015.

Tercer objetivo específico

Para responder el tercer objetivo específico planteado se presentarán los resultados en la variable riesgo/beneficio en los fármacos donepezilo, galantamina y rivastigmina con la ayuda de entrevistas como herramienta.

Relación Riesgo/Beneficio

1. ***¿Qué opción terapéutica utiliza regularmente para un paciente con diagnóstico de EA? (Tomar en cuenta la forma farmacéutica utilizada).***

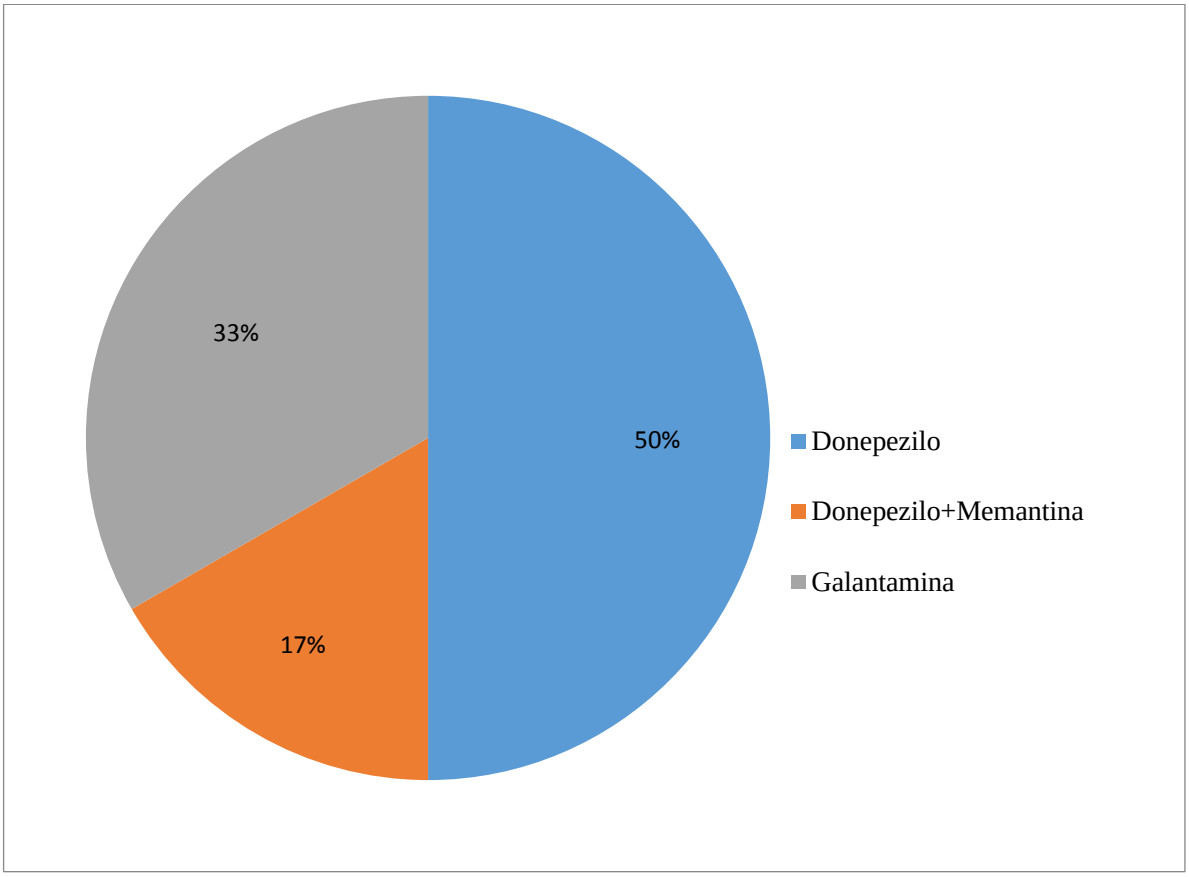
Tabla 23. Respuestas sobre primera opción terapéutica utilizada para tratar a un paciente con EA.

Médico	Opinión
N.1	*"En la Caja (*Caja Costarricense del Seguro Social*) mayormente iniciamos con el donepezilo a dosis mínimas para ir adaptando el paciente, porque además no hay mucho de donde elegir a nivel público para esta enfermedad, y si llegáramos a ocupar algo adicional es mejor decirle al paciente que lo consiga por fuera si puede"*
N.2	*"A mí personalmente me gusta tratar a mis pacientes con la galantamina, ya ve que es más natural, y así no darle tanto químico al paciente, más que ya lleva más medicamentos en cada cita. También esto va acostumbrando el cuerpo por si tenemos que pasar a otro medicamento"*
N.3	*"A nivel privado tratamos de usar la combinación de donepezilo con memantina, para que en conjunto podamos observar los resultados con el paciente más rápido, con esta combinación es como darle dos*

	medicamentos pero el paciente no lo siente así porque se toman una sola pastillita"
G.1	*"Yo llevo en esto ya más de treinta años y al inicio solo teníamos donepezilo, y a mí hasta el día de hoy me funciona bastante bien con todos mis pacientes"*
G.2	*"Yo inicio con dosis mínima de galantamina, de los medicamentos disponibles siempre he tratado de comenzar con este porque siempre presentan menos complicaciones los pacientes al iniciar con el tratamiento, me ocupo mucho para que no presentan efectos secundarios tan rápido así no me abandonen el tratamiento"*
G.3	*"Mi primer opción es el donepezilo, me ha servido con todos mis pacientes fue el primero que estudié a profundidad cuando inicié con estos pacientes, prácticamente me casé con él y por dicha la gran mayoría de mis pacientes responden bien con el donepezilo"*

Nota: Elaboración propia, 2020.

Figura 27. Primera opción terapéutica de especialistas entrevistados utilizada para tratar a un paciente con EA.



Nota: Elaboración propia, 2020.

Según Chen, Chan y Chou (2017) se observa que los pacientes con EA moderada a grave obtienen mayores beneficios al recibir tratamiento combinado con memantina y donepezilo, superando a los efectos de la terapia con donepezilo únicamente. Estos beneficios se aprecian al evaluar las funciones cognitivas, los síntomas psicológicos y conductuales y el estado funcional general. Además, los efectos no se asociaron con la disminución de la tolerabilidad del tratamiento en comparación con lo observado ante la monoterapia con donepezilo.

La opinión de los profesionales en geriatría y neurología sobre el tratamiento utilizado como primera opción terapéutica utilizada para la EA, se ve detallada en la tabla 25. La mayoría de ellos concuerdan en que su primera elección es el donepezilo, argumentando que es el medicamento más antiguo de los tres que componen a la familia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Dos médicos concuerdan en el uso de la galantamina como primera opción guiándose por el hecho de que es un derivado más orgánico, del cual sienten que, para iniciar con el tratamiento el paciente podrá acoplarse más al inicio de la terapia y presentar menor cantidad de efectos secundarios con sus tomas, y así prepararlo para el aumento de dosis o cambio de principio activo cuando la enfermedad avance.

Los participantes en la entrevista también comentan que los tratamientos que ofrece la Caja Costarricense del Seguro Social son un poco más limitados, por lo tanto deben de trabajar con lo que la institución les provee, tomando en cuenta que en el sector privado existen algunas alternativas terapéuticas extras, pero no todos los pacientes pueden acceder económicamente a ellas.

2. ¿Cómo evalúa los beneficios que presenta esta opción terapéutica para el paciente?

Tabla 24. Opinión médica sobre los beneficios del inhibidor de acetilcolinesterasa que utilizan como opción terapéutica primaria.

Médico	**Opinión**
N.1	*"Los beneficios con estos medicamentos a mi parecer se basan en retrasar la progresión del Alzheimer, darles más vida independiente a los pacientes que tienen la enfermedad, claro esto va a depender de en qué etapa de la enfermedad inician con la terapia"*
N.2	*"Yo considero que el medicamento está teniendo beneficios en el paciente cuando consulta a consulta la progresión del Alzheimer no es tan pronunciada, vemos que a la siguiente cita aún el paciente puede dar sus propias respuestas"*
N.3	*"Entre menos avance la enfermedad mayor beneficio está presentando el paciente, por eso es tan importante de tener una buena salud mental y si se tuviera algún indicio de la*

	enfermedad acudir al médico lo más pronto posible"
G.1	*"Siempre evalúo los beneficios del medicamento cuando el cuidador del paciente me dice que ha estado más ubicado y no anda diciendo tantas incoherencias, porque esto de hablar con poco sentido es algo esporádico. Usted en un momento está teniendo una conversación con el paciente súper normal y ahí se le escapa algo que está fuera del tema"*
G.2	*"Cuando los familiares me dicen que el paciente ha estado más estable y más atento a su entorno es cuando me doy cuenta que se están presentando los beneficios que deseamos para el paciente, ya que yo trabajo directamente con los cuidadores es bastante bonito ver como ellos se alegran de ver que el paciente no está empeorando"*
G.3	*"Los familiares notan los beneficios y ellos mismo nos lo dicen, al final ven cómo con el tratamiento la enfermedad se enlentece y les da más esperanza que aun con esta enfermedad su familiar puede seguir disfrutando de una vida plena"*

Nota: Elaboración propia, 2020.

Bryson y Benfield (2015) mencionan que en ensayos controlados, el comienzo del beneficio de los inhibidores de la acetilcolinesterasa se percibe tras tres semanas de inicio del tratamiento. La supresión de la terapia con alguno de estos fármacos no parece producir ningún efecto rebote; sin embargo el deterioro de la enfermedad sigue el patrón habitual en los pacientes tras dejar de tomar estos fármacos.

Se debe considerar que si no existe un beneficio terapéutico para el paciente con alguna de las opciones farmacológicas, no debe continuarse con la administración, por lo que debe reevaluarse la opción terapéutica para el paciente. Cuando se alcanza un beneficio terapéutico, si es que se obtiene con la terapia, desaparece gradualmente en las 6 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento, independientemente de la causa de suspensión. (Bryson y Benfield, 2015).

Los beneficios que consideran los especialistas en neurología y geriatría para los pacientes con EA tratados con los inhibidores de la acetilcolinesterasa se ven reflejados en la tabla 24. Estos médicos consideran que la terapia está teniendo beneficios en el paciente cuando ellos mismos o sus familiares y/o cuidadores logran ver un desarrollo del paciente en sus funciones cognitivas en su vida cotidiana, donde este luzca ubicado en espacio tiempo.

3. ***¿Qué situación de riesgo le hace evaluar la modificación de esta opción terapéutica? (Considerar como modificación el cambio de principio activo, dosis o forma farmacéutica).***

Tabla 25. Opinión médica sobre los riesgos del inhibidor de acetilcolinesterasa que utilizan como opción terapéutica primaria.

Médico	**Opinión**
N.1	*"Lo que trato de evitar mayormente son los problemas gástricos que presentan los pacientes, es bastante riesgoso, y sabemos que si bajamos las dosis el beneficio deseado va a tardar más en presentarse. Pero de presentarse algún riesgo siempre hago un ajuste de dosis para que el paciente siga con el tratamiento, si ya con dosis más bajas se sigue presentando el problema busco como cambiarle el medicamento"*
N.2	*"Los riesgos que podemos tomar son muy pocos, ya que la mayoría de pacientes con Alzheimer son pacientes polimedicados,*

	entonces se debe actuar bastante rápido, mi primer opción siempre es bajar la dosis que se le da al paciente, porque las presentaciones a nivel público todas son orales."
N.3	*"El mayor riesgo que se me ha presentado con un paciente por el uso de estos fármacos fue una hepatotoxicidad bastante complicada para el paciente. De hecho, según los libros esto es lo más grave que puede presentar un paciente. Inmediatamente suspendí medicamento, no lo cambié por ningún otro y al paciente lo mandé a hacerse pruebas hepáticas para cuando estuviera estable iniciar con alguna otra alternativa de tratamiento"*
G.1	*"Los pacientitos presentan muchos problemas a nivel estomacal, a veces también en el hígado. No hay muchas opciones de fármacos entonces tratamos de ajustarle la dosis como primera opción. Y si cambiamos el medicamento, el otro que tenemos a mano se comporta muy parecido entonces es quedar en lo mismo"*
G.2	*"Los riesgos mayormente se presentan en el área gástrica, hay mucho malestar, aunque cambiemos de principio activo este riesgo se sigue presentando, entonces muchas veces lo que tenemos que hacer es solo bajar la dosis aunque con esto claramente retrasamos el tratamiento para el paciente"*
G.3	*"Con los riesgos es solo fijarse muy bien que no vaya a interactuar con otro medicamento,*

	los familiares vienen diciendo que los pacientes tienen muchos trastornos gástricos, pero es lo normal con estos medicamentos y a eso sumarle cualquier otro medicamento que estén tomando que también tenga irritación gástrica, tratamos de llegar a la dosis más alta que el paciente tolere y no lo haga dejar el medicamento"

Nota: Elaboración propia, 2020.

Birks (2016) menciona que se presentan menos efectos adversos asociados con el donepezilo en comparación con la rivastigmina. También habla sobre la posibilidad de que la galantamina y la rivastigmina coincidan con el donepezilo en la tolerabilidad si se usa una rutina de ajuste de dosis cuidadosa y gradual durante más de 3 meses y el ajuste de la dosis con donepezilo es más directo.

Los riesgos descritos por los profesionales médicos se encuentran descritos en la tabla 25. Los geriatras y neurólogos entrevistados concuerdan en que los mayores riesgos que pueden presentar los pacientes con terapia de inhibidores de la acetilcolinesterasa son problemas a nivel gastrointestinal. Aparte de este, los riesgos más comunes que puede presentar un paciente que esté bajo esta terapia son problemas gástricos asociados también a la interacción con otros medicamentos, ya que la mayoría de pacientes son polimedicados al presentar una o más patologías crónicas aparte de EA.

4. ***De tener que acudir a un cambio, ¿qué otra opción farmacológica utiliza como tratamiento?***

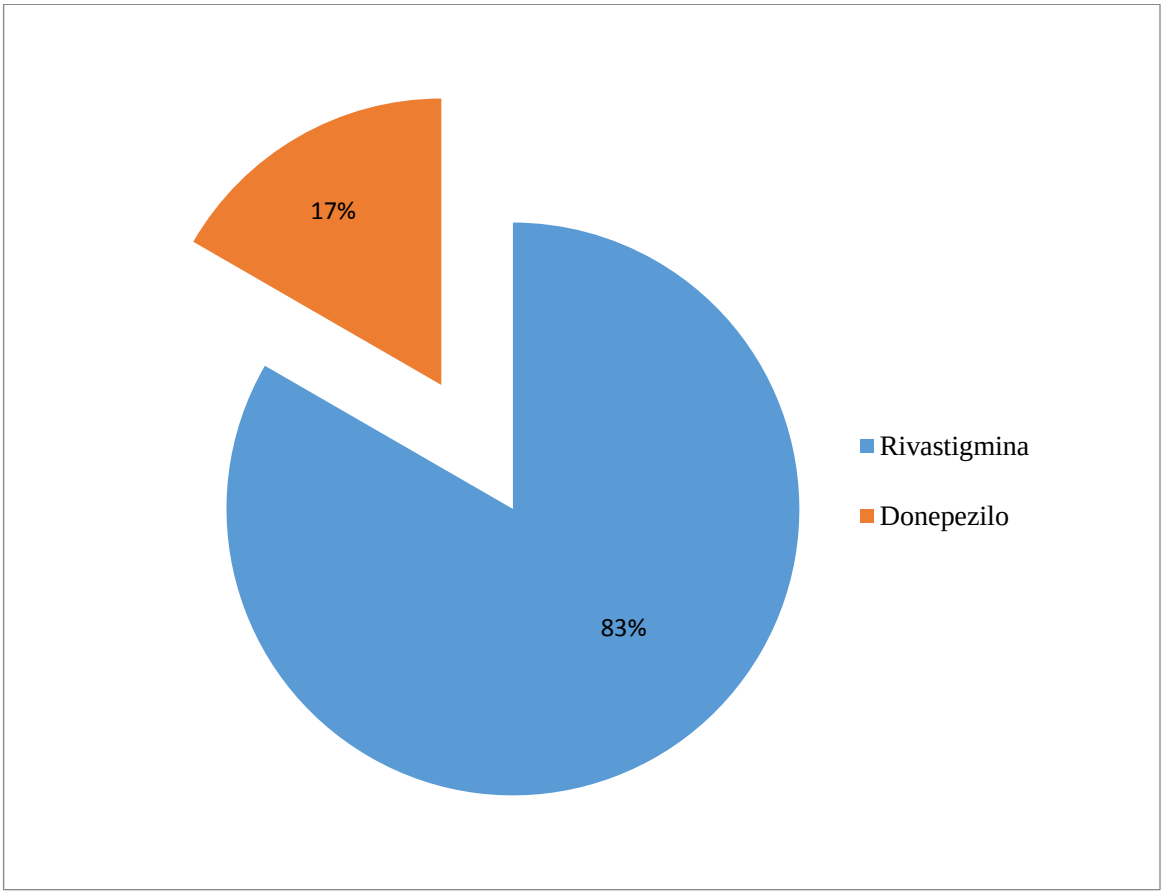
Tabla 26. Opinión sobre segunda opción terapéutica utilizada como tratamiento para EA.

Médico	**Opinión**
N.1	*"Siempre que un paciente no me tolera el donepezilo lo que trato es cambiarlo por la rivastigmina porque en realidad se comportan bastante parecido y así podemos seguir con el*

	tratamiento que ya habíamos iniciado"
N.2	*"Cuando hago un cambio trato de iniciar desde cero con el paciente con donepezilo para que se vaya acostumbrando al fármaco"*
N.3	*"Hay una rivastigmina en parche, a los pacientes no les parece que les vaya a hacer efecto, pero cuando uno les explica que es lo mismo y evita una toma de pastilla aceptan más la idea"*
G.1	*"Ah cuando hay que cambiar el donepezilo lo que hace uno es como trampa continúa con rivastigmina, estos dos son muy parecidos entonces no reiniciamos todo el tratamiento sino que lo continuamos pero con otro medicamento"*
G.2	*"Como los pacientes son adultos mayores a mí me gusta mucho. Bueno si la familia puede, recetar los parches de rivastigmina, así el adulto evita una toma de pastilla y son súper fáciles de usar"*
G.3	*"Cuando ya el paciente ha presentado muchos riesgos con el donepezilo lo que trato de recomendarle a los familiares es cambiar por parches de rivastigmina, porque mayormente los riesgos del donepezilo son a nivel de gastro y esta rivastigmina la venden en parches, entonces por ahí trato de que el paciente siga con el tratamiento"*

Nota: Elaboración propia, 2020.

Figura 28. Segunda opción terapéutica de especialistas entrevistados utilizada como tratamiento para EA.



Nota: Elaboración propia, 2020.

Al preguntarles por la segunda opción terapéutica utilizada para un paciente, quien no toleró su primer fármaco indicado la mayoría de especialistas dieron una misma respuesta que se puede ver detallada en la tabla 2. Tanto neurólogos como geriatras coincidieron en que la segunda opción terapéutica para un paciente con EA es la rivastigmina, aún cuando este medicamento no fue mencionado por ningún médico como primera opción de terapia.

5. ***¿Cuál considera usted que es la mayor falla terapéutica que afecta a la efectividad del fármaco? (Considerar factores externos como falta de adherencia, reacciones adversas, entre otros)***

Tabla 27. Opinión médica sobre el factor que puede presentar mayor falla terapéutica a la efectividad de un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

Médico	**Opinión**
N.1	*"Los pacientes a veces son muy duros para tomarse el medicamento, llegan diciendo que se lo toman solo cuando se sienten mal, lo que ellos no entienden es que la enfermedad va a seguir avanzando, puede que se sientan bien porque apenas están iniciando pero ya cuando avance es peor para uno porque va a tener que mandar dosis más altas"*
N.2	*"La cero adherencia. Los pacientes dicen que ya toman mucha carajada y uno le manda más cosas, a veces se rehúsan hasta a recoger la receta, entonces uno habla con ellos. Muchas veces no entienden que la enfermedad va a ir avanzando poco a poco y no hay nada que nos regrese a nuestro estado inicial"*
N.3	*"Con la mayoría de mis pacientes los problemas que más tengo es cuando estás teniendo muchos efectos secundarios entonces vienen a la siguiente cita con la mitad del medicamento sin tomar y ahí me toca insistir para que se lo sigan tomando"*
G.1	*"Yo trabajo mucho directamente con la familia del paciente o de la persona que lo cuida y muchas veces veo que el medicamento no está haciendo el efecto que deseamos y es porque el paciente se pone mal criado y no quiere tomarse el medicamento y por desgracia la persona que se encarga de darle*

	las pastillas no se las da"
G.2	*"Muchos familiares dejan de darle el medicamento al paciente porque presentan muchos problemas estomacales, ellos nos llaman y nos dicen que se lo van a dejar de dar, pero les explicamos que esto es al inicio, al inicio de un cambio de dosis o del medicamento completo, pero que no podemos dejar de dárselo"*
G.3	*"Los olvidos, no solo para esta enfermedad, en general, los pacientes olvidan tomarse los medicamentos, pedimos mucha ayuda de los familiares o cuidadores de los adultos pero, qué va, si no se les olvida el del Alzheimer, se les olvida el de la presión y si no es el de la presión es la metformina"*

Nota: Elaboración propia, 2020.

En la tabla 27 se logra ver la opinión de los geriatras y neurólogos entrevistados sobre la falla de efectividad del medicamento por factores externos al fármaco, la mayoría concuerda en que la falta de adherencia al medicamento es un fallo bastante común que presentan sus pacientes. Esta falta de adherencia se asocia también con otros factores, como olvido de tomas o abandono del medicamento por efectos secundarios provocados por la terapia.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Para finalizar esta investigación se presentarán las conclusiones y recomendaciones obtenidas a lo largo de ella, y los datos de mayor relevancia en el análisis de los resultados de cada objetivo específico descritos en capítulos anteriores.

Conclusiones

Primer objetivo específico

Múltiples estudios evidencian la eficacia y la seguridad del donepezilo a dosis de 5 o 10mg para la mejora de la función cognitiva en aquellos pacientes con enfermedad de Alzheimer en estadios leve, moderado o grave.

Los parámetros medidos para la rivastigmina en sus tres presentaciones se mantienen muy constantes y parecidos para los términos de eficacia y seguridad, sin embargo la presentación farmacéutica de parche transdérmico se muestra como una alternativa con mayor adherencia por su método de administración y su disminución de los efectos adversos en el tracto gastrointestinal.

La causa más frecuente del abandono de estos fármacos (inhibidores de la acetilcolinesterasa) es la disminución de la seguridad con respecto a la aparición de efectos secundarios o problemas de reducción de la eficacia del fármaco en el tiempo, asociados generalmente, con el incremento de la dosis gradual necesaria, que aconsejan la interrupción del mismo o inducen a su abandono espontáneo.

La seguridad de los inhibidores de la acetilcolinesterasa se ve comprometida por sus numerosos efectos adversos importantes como lo son la hepatotoxicidad y los problemas a nivel del tracto gastrointestinal.

Segundo objetivo específico

La efectividad clínica de los inhibidores de la acetilcolinesterasa se pronuncia alrededor de las seis a doce semanas desde el inicio del tratamiento siendo bien toleradas por los pacientes aunque es necesaria una titulación de las dosis para detectar el momento de la aparición de efectos adversos.

Al realizar una comparación de los fármacos donepezilo, galantamina y rivastigmina, entre ellos presentan pocas diferencias respecto a las reacciones adversas que se producen a

consecuencia de la alteración del sistema colinérgico, por lo tanto son comparables en el perfil de seguridad y mejora de la cognición.

Antes de realizar algún cambio entre medicamentos, se debe asegurar que la efectividad deseada con el fármaco no se vio comprometida por falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente diagnosticado con EA, para ello se utiliza el test de Morinsky-Creen.

Identificar a los pacientes en etapas tempranas de EA aumenta la efectividad de los inhibidores de la acetilcolinesterasa, ya que los estos fármacos son capaces de enlentecer la progresión de la enfermedad mayormente en las fases preclínicas de la enfermedad.

Tercer objetivo específico

Por parte de los profesionales en geriatría y neurología entrevistados mencionan que los beneficios presentados por la terapia con los inhibidores de la acetilcolinesterasa son medidos con pruebas cognitivas diarias que enfrenta el paciente con su entorno y cómo se desarrolla en él.

Los riesgos presentes en la terapia con los medicamentos donepezilo, galantamina y rivastigmina, se dan mayormente a nivel gastrointestinal, siempre tomando en cuenta que el mayor riesgo que puede presentar un paciente con alguna de estas terapias es la hepatotoxicidad.

Al aumentar los riesgos en las terapias con inhibidores de acetilcolinesterasa los pacientes deciden, por cuenta propia, suspender el medicamento sin que el médico pueda realizar un ajuste de dosis para disminuir los riesgos.

El ajuste de la dosis que se debe hacer con el donepezilo, de presentarse alguna situación de riesgo, es más directo que el de la galantamina y la rivastigmina.

Conclusión general

Hay numerosos estudios indicando que el donepezilo es el inhibidor de la acetilcolinesterasa mejor tolerado, produciendo efectos más positivos en el rendimiento cognitivo de los pacientes con EA, esto apuntando a tener una mejor efectividad clínica sobre la galantamina y la rivastigmina.

Recomendaciones

A los profesionales farmacéuticos, involucrarse más en el tema de enfermedades neurodegenerativas. Si bien el ámbito farmacéutico no está encargado de la receta de estos fármacos, tratar de educar correctamente a los médicos sobre los medicamentos.

Al Colegio de Farmacéuticos mantener actualizados a sus miembros sobre temas mentales, involucrando a los profesionales para complementar los conocimientos mediante talleres.

Se invita a los estudiantes de último año de Ciencias de la Salud de la Universidad Internacional de las Américas a la realización de charlas sobre enfermedades neurodegenerativas y sus tratamientos.

Se invita a futuros investigadores, a poder realizar comparaciones entre las monoterapias del tratamiento del Alzheimer con terapias duales como lo son la unión de un inhibidor de la acetilcolinesterasa con memantina.

A los neurólogos y a los geriatras se les invita a tomar en cuenta para poder determinar el beneficio de una terapia, realizar los test propuestos internacionalmente para la detección de la EA.

A los colegios profesionales involucrados en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas se les invita a establecer un comité que vele por la salud de estos pacientes y por la salud de las personas con una elevada posibilidad de desarrollar estas patologías.

A la carrera de Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas adicionar en algún curso de último año el desarrollo de los temas mentales y sus tratamientos.

A los especialistas que trabajan con pacientes que padecen de Alzheimer, iniciar las terapias farmacológicas con el donepezilo, ya que este fármaco muestra una mejor efectividad clínica sobre galantamina y rivastigmina.

Por último, se le invita a la Universidad Internacional de las Américas dirigir más investigaciones acerca de las enfermedades mentales, pues ya es un tema que está muy presente en la actualidad.

REFERENCIAS

Abad, S., Camins, A., Ettcheto, M., Folch, J., Marín, M., Olloquequi, J., Pedós, I., y Petrov, D. (2018). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β- amiloide. Neurología, 47-58.

Academia Europea de Pacientes (EUPATI). (2015). Seguridad farmacológica. https://www.eupati.eu/es/glossary/seguridad-farmacologica/#:~:text=Los%20estudios%20de%20seguridad%20farmacol%C3%B3gica,el%20uso%20de%20f%C3%A1rmacos%20peligrosos

Acosta, J., Jiménez, J., López, L., y Borbolla, M. (2016). Eficacia de la galantamina en los síntomas de demencia del tipo Alzheimer, vascular y mixta. Revista Salud en Tabasco, 12 (1), 423-426. https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48712103

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2015). Ficha técnica. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75013/FT_75013.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2016). Ficha técnica. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71779/FT_71779.pdf

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). (2017). Ficha técnica. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66652/66652_ft.pdf

Agencia Española del Medicamento (AGEMED). (2001). Ficha técnica de la especialidad. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Agencia Europea de Medicamentos (EMA). (2018). Ficha técnica, 1-133. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180423140797/anx_140797_es.pdf

Albert, G., González, J., Mena, F., Navarrete, H., Pérez, M., Santos, J., y Viveros, M. (2015). Estudio abierto de eficacia de galantamina de liberación prolongada en pacientes con demencia tipo Alzheimer, vascular o mixta. Revista Mexicana de Neurociencia, 6 (1), 1-4.

Albert, M., Martínez, R., Gutiérrez, A., Hakim, D., y Pérez, G. (2014). Patogenia y tratamientos actuales de la enfermedad de Alzheimer. Revista Cubana de Farmacia, 508-518.

Alianza Española de Enfermedades Neurodegenerativas (NeuroAlianza). (2016). Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social. Universidad Complutense Madrid, España.

Allegri, R., Arizaga, R., Bavec, C., Colli, L., Demey, I., Fernández, M., Frontera, S., Garau, M., Jiménez, J., Golimstok, A., Kremer, J., Labos, E., Mangone, C., Ollari, J., Rojas, G., Salmini, O., Ure, J., y Zuin, D. (2011). Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. Neurología Argentina, 3 (2), 120-137.

Allegri, R., Baez, S., Lopera, F., Nitrini, R., Parra, M., y Slachevsky, A. (2017). Dementia in Latin America: Assessing the present and envisioning the future. Neurology, 90 (1), 1-10. 10.1212/WNL.0000000000004897

Altunoglu, E., Atukeren, P., Cakatay, U., Cengiz, M., Derici, H., Erdenen, F., Gelisgen, R., Oner, S., Yavuzer, H., y Yuceakin, D. (2017). The efficacy of donepezil administration on acetylcholinesterase activity and altered redox homeostasis in Alzheimer's disease. Biomedicine & Pharmacotherapy 90, 786–795. https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.101

Alzheimer's Association. (2016). Información básica sobre la enfermedad de Alzheimer. https://www.alz.org/national/documents/sp_brochure_basicsofalz.pdf

Alzheimer's Disease International (ADI). (2019). Informe Mundial sobre el Alzheimer 2019: Actitudes hacia la demencia. https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2019-Spanish-Summary.pdf

Amini, S., Barekatain, M., Khalilian, A., Mafi, M., Refei, E., y Zahra, S. (2019). Dental Research Journal, Isfahán, Irán. 11 (5), 549–552. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4241606/

Andreasen, N., Cummings, J., Grossberg, G., Onofrj, M., Sadowsky, C., y Windblad, B. (2017). A six-month doubleblind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule. International Journal of Geriatric Psychiatry, 22 (5), 456-467.

Ángel, J., Blanco, C., Bracho, M., Caldera, J., Charris, J., Israel, A., Izquierdo, R., López, S., Migliore, L., Montero, L., Ortega, J., Rodríguez, L., Velásquez, M., y Vera, M. (2018). Síntesis y evaluación farmacológica de novedosos agentes dopaminérgicos centrales análogos del N- dicloroaralquil- aminoindano. Revista Facultad de Farmacia, 41-50.

Antigüedad, A. (2015). Dossier Trastornos Neurodegenerativos, Enfermedades Neurodegenerativas, 17-19. https://sid.usal.es/idocs/F8/8.2.1.2-139/148/17_40_dossier.pdf

Aranda, M., y Calabria, A. (2019). Impacto económico-social de la enfermedad de Alzheimer. Neurología Argentina, 11 (1), 19-26. www.elsevier.es/neurolarg

Asada, T., Homma, A., Imai, Y., Iwamoto, T., Shigeta, M., y Tago, H. (2018). Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Dement Geriatr Cogn Disord, 25 (5), 399-407.

Ávila, H., y Pérez, I. (2017). Dopamina para principiantes. Archivo de Neurociencia, 55-57.

Bahena, R., Flores, G., y Arias, J. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. Revista Biomédica, México, 11, 39-60. https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2000/bio001f.pdf

Baldivieso, N., Barrera, F, López, E., López, M., Maple, I, y Murillo, L. (2018). Diagnóstico Actual de la Enfermedad de Alzheimer. Revista de Medicina Clínica, 57-73.

Barragán, D., García, M., Parra, A., y Tejeiro, J. (2019). Enfermedad de Alzheimer. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 12 (74), 4338-4346. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541219300538

Barrera, A., y Lopera, F. (2016). Inmunoterapia beta- amiloide: ¿la esperanza para la enfermedad de Alzheimer? Revista Colombia Médica, 47 (4), 203-212. https://medes.com/publication/119833

Bausela, E. (2014). Funciones Ejecutivas: Nociones del Desarrollo desde una perspectiva neuropsicológica. Revista Acción Psicológica, 21-34.

Baquero, L., Castañeda, C., García, C., Otárola, M., Rosselli, D., y Velasco, M. (2016). Rivastigmine patches alone or combined with memantine compared with memantine alone in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: Systematic review of the literature. Acta Neurológica Colombiana, 32 (4), 337-346. http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v32n4/v32n4a12.pdf

Bell, J., Fanning, L., Ilomaki, J., Keen, C., Korhonen, M., McNarama, K., Meretoja, A., Page, A., y Sluggett, J. (2019). Trends and Predictors of Oral Anticoagulant Use in People with Alzheimer's Disease and the General Population in Australia. Journal of Alzheimer's Disease (JAD), 70, 733–745.

Bermejo, F., Frank, A., Hernández, F., León, T., López, S., y Rejas, J. (2015). Efecto del donepezilo comparado con el tratamiento convencional en la función cognitiva y el rendimiento del paciente en una cohorte prospectiva de pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados en la práctica clínica habitual en España. Revista Neurológica, 51 (10), 577-588.

Bermejo, F., Llamas, S., y Villarejo, A. (2016). Prevención de la enfermedad de Alzheimer: un camino a seguir. Revista Clínica Española. . http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.05.010

Bertran, P. (2006). Las nueve partes de una neurona y sus funciones. (s.d).

Bird, T., y Miller, B. (2010). Enfermedad de Alzheimer y otras demencias, 273-294.

Birks, J. (2016). Inhibidores de la colinesterasa para la enfermedad de Alzheimer. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005593

BrightFocus Foundation. (2015). Entendiendo la Enfermedad de Alzheimer: No Es Simple Olvido. https://www.brightfocus.org/sites/default/files/adr_aboutadspanish.pdf

Brusilovsky, B. (2016). Avances en accesibilidad cognitiva: aprendizaje, orientación e imaginación espacial. Colección Democratizando la Accesibilidad, España. (13).

Bryson, H. y Benfield, P. (2015). Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic compounds.

Cabrales, A. (2015). Neuropsicología y la localización de las funciones cerebrales superiores en estudios de resonancia magnética funcional con tareas. Acta Neurológica Colombiana, Colombia, 92-100.

Cadena, M., Camacho, P., Hernández, S., Sánchez, M., Ustate, A., Velásquez, K., Zurique, C., Y Zurique, M. (2019). Prevalencia de demencia en adultos mayores de América Latina: Revisión sistemática. Revista Española de Geriatría y Gerontología. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0211139X19300113

Calle, M., y Casado, I. (2011). Exploración de los pares craneales. Hospital San Pedro de Alcántara, España. https://medfamcom.files.wordpress.com/2012/08/pares-craneanos.pdf

Callejas, S., Ceron, C., Cortes, M., Fernández, I., Fuster, V., Ibanez, B., Jno, O., Kruyer, A., Marcos, A., Norris, E., Richards, A., Rodríguez, I., Ruíz, J., Sánchez, J., y Strickland, S. (2019). Long-Term Dabigatran Treatment Delays Alzheimer's Disease Pathogenesis in the TgCRND8 Mouse Model. Journal of the American College of Cardiology (JACC), 74 (15).

Calvo, E., Heras, D., y Arias, C. (2016). Diabetes tipo 3: resistencia a insulina y enfermedad de Alzheimer. Suplemento especial, 21, 83-87.

Cancino, M., Rehbein-Felmer, L., Y Ortiz, M. (2018). Funcionamiento cognitivo en adultos mayores: rol de la reserva cognitiva, apoyo social y depresión. Revista Médica de Chile, Chile, 146 (3). http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000300315

Cano, A. (2018). Innovaciones tecnológicas de interés terapéutico: parches de rivastigmina. Universidad Complutense de Madrid, España. http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/ANTONIO%20CANO%20RAMOS.pdf

Carbajosa, A., Mariño, A., Fraga, B., Pascual, F., y Santás, M. (2013). Boletín de Información Farmacoterapéutica. Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Xerencia de Atención Primaria de Ourense, España.

Carretero, M. (2013). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa en el tratamiento del Alzheimer. Actualidad Científica, Barcelona, España, 22, 114-115. https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13050017

Cataldo, L., Cortés, V., Galgani, J., Olmos, P., y Santos, J. (2014). Papel de la serotonina periférica en la secreción de insulina y la homeostasis de la glucosa. Nutrición Hospitalaria, 498-508.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos (CADIME). (2014). Enfermedad de Alzheimer: Tratamiento farmacológico. Escuela Andaluza de Salud Pública, 24 (1).

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas (infoMED). (2011). Glosario de términos farmacológicos. http://glosario.sld.cu/terminos-farmacologicos/2011/04/29/relacion-beneficioriesgo/

Cervantes, R., Villareal, E., Galicia, L., Vargas, E., y Martínez, L. (2014). Estado de salud en el adulto mayor en atención primaria a partir de una valoración geriátrica integral. Unidad de Medicina Familiar N.11, Instituto Mexicano del Seguro Social, Querétaro, México. https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0212656714002716?token=DCDEF8F10AE480DD22BAA1ED362332B0636F028B1BF60EE7875F7E125364DA6EE97EE357B5819BDB4E7BD8C951E104FD

Chen, J., Liu, X., Suo, J., Wang, Z., Wei, X., Yang, J., y Zhao, X. (2016). Chronic exposure to aluminum and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. Neuroscience Letters 610, 200–206.

Chen, R., Chan, P., y Chou, K. (2017). Treatment Effects Between Monotherapy of Donepezil versus Combination with Memantine for Alzheimer Disease: A Meta-Analysis. Taipei Medical University.

Chú Lee, A., Cuenca, S., López, M. (2015). Anatomía y Fisiología del Sistema Nervioso Central. Universidad Técnica de Machala, 1-370.

Clegg, A., Gren, C., Kirby, J., Loveman, E., Picot, J., Pyne, E., Takeda, A. (2016). A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine ando galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer`s disease. International Journal of Geriatric Psychiatry, 21, 17-28.

Colomina, M., y Peris-Sampedro, F. (2017). Aluminum and Alzheimer's Disease. Neurotoxicity of Metals, 18, 183-197.. 10.1007/978-3-319-60189-2_9

Cruz, A., y Hernández B. (2014). Manejo terapéutico con rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave en condiciones de práctica clínica habitual. Sociedad Española de Neurología, 29, 1-10. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485313000145

Cummings, J. (2004). The Neuropsychiatric Inventory Questionnaire: Background and Administration.

Custodio, N. (2018). Los nuevos criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer no dependen de los síntomas clínicos. Revista de Neuro-Psiquiatría, Perú, 81 (2), 55-57. https://doi.org/10.20453/rnp.v81i2.3330

Domenech, J., Garrido, N., Giménez, M., Olmedo, S., Rodríguez, R., Soriano, E., y Valdivieso, B. (2019). Abordaje de la complejidad clínica en una residencia geriátrica: fragilidad y niveles de atención asignados. International Journal of Integrated Care, 19 (1), 1-8. dx.doi.org/10.5334/ijic.s3115

Donoso, A., y Delgado, C. (2010). Perspectivas en la prevención y tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. Revista Médica de Chile, 137, 289-295. https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872009000200016&script=sci_arttext

Escobar, G., y Ramos, L. (2018). Breve historia del deterioro cognitivo leve. Revista Peruana de Historia de la Psicología, (4), 73-79. https://www.researchgate.net/profile/Tomas_Caycho-Rodriguez/publication/336130727_Revista_Peruana_de_Historia_de_la_Psicologia_2018/links/5d911f6c299bf10cff1a09c0/Revista-Peruana-de-Historia-de-la-Psicologia-2018.pdf#page=73

Exley, C. (2017). Aluminum Should Now Be Considered a Primary Etiological Factor in Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease Reports, 1, 23–25.

Fleites, A. (2017). Tendencias actuales del uso de las estatinas en dislipidemias y otros efectos extralipídicos. Revista Cubana de Angiología, 18 (2), 178-191. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372017000200005

Flores, M., Salinas, M., Carvajal, A., y Rodríguez, L. (2017). El papel del ácido gamma-aminobutírico en la depresión de la mujer. Gaceta Médica de México, 153, 488-497. https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2017/gm174j.pdf

Flores, M., y Segura, J. (2005). Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico. Revista Mexicana de Neurociencia, 6 (4), 315-326.

Fontán, L. (2012). La Enfermedad de Alzheimer: elementos para el diagnóstico y manejo clínico en el consultorio. Medicina familiar y comunitaria, 7 (1), 34-43. http://www.um.edu.uy/docs/alzheimer.pdf

Fornaguera, J., Segura, N., y Montero, B. (2018). Enfermedad de Alzheimer en Costa Rica. Una realidad poco investigada. Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica. http://repositorio.ucr.ac.cr/handle/10669/80370

Fuenmayor, G., y Villasmil, Y. (2008). La percepción, la atención y la memoria como procesos cognitivos utilizados para la comprensión. Redalyc, 9 (22), 187-202.

Galliano, S. (2010). Histología y Embriología. Instituto Universitario CEMIC, 1-6. https://www.cemic.edu.ar/descargas/repositorio/2Guia%2014%20SNC.pdf

Gaona, A., Paredes, E., Rojas, M., Sardans, M., y Tuneu, L. (2015). Guía de seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con Alzheimer, 1-64. https://www.diariofarma.com/wp-content/uploads/2015/02/GuiaSFT_Alzheimer.pdf

García, A., García, M., y Roda, J. (2017). Efecto neuroprotector de la galantamina y de su combinación con memantina, en un modelo de isquemia cerebral global transitoria en el jerbo. Universidad Autónoma de Madrid, España, 1-95. https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/2421/3964_lorrio_gonzalez_silvia.pdf?sequence=1&isAllowed=y

García, N., Moreno, R., y García, J. (2017). Efecto de la musicoterapia como terapia no farmacológica en la enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática. Revista de Neurología, 529-538.

González, F., González, M., González, V., Martín, C., Martín, M., y Riu, S. (2014). La enfermedad de Alzheimer. Medicina de Familia, 30 (1), 18-33. https://doi.org/10.1016/S1138-3593(04)74266-5

Granados, D., Figueroa, S., y Velásquez, A. (2016). Dificultades de atención y competencias de investigación en estudiantes universitarios de Psicología. Redalyc, 21 (2), 131-140. https://www.redalyc.org/pdf/292/29248181003.pdf

Granillo, M. (2017). Influencia de factores genéticos y ambientales en la aparición de la enfermedad de Alzheimer. Universidad Técnica de Machala, Ecuador. http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/48000/10180/1/GRANILLO%20SANMARTIN%20MARIA%20FERNANDA.pdf

Grossman, S., y Mattson, C. (2014). Porth Fisiopatología. España: Wolters Kluwer Health, 1-3385.

Gutiérrez, L, García, M., Arlet, P., y Martínez, A. (2017). La Enfermedad de Alzheimer y otras demencias como problema nacional de salud. Academia Nacional de Medicina de México, 1-127.

Guerrero, M. (2019). Prospecto Reminyl. Ministerio de Salud Secretaría de Políticas Regulación e Institutos, Argentina, 1-50.

Hankin, M., Morse, D., y Bennett, C. (2013). Clinical Anatomy: A Case Study Approach. McGraw Hill Education.

Hernández, A. (2012). Procesos psicológicos básicos. Tercer Milenio, Ciudad de México, México.

Hernández, R., Fernández, C., y Baptista, P. (2014). Metodología de la Investigación, Sexta edición. McGraw-Hill, 1-598.

Höcht, C., Bertera, F., Opezzo, J., y Taira, C. (2012). Rol del Sistema Simpático y Parasimpático. http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.043.pdf

Horta, A. (2017). Inhibidores de la acetilcolinesterasa: potencial de los cannabinoides en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Universidad Complutense, España. https://eprints.ucm.es/56411/1/ANDREA%20HORTA%20REQUES.pdf

Ison, M., y Korzeniowski, C. (2016). El Rol de la Atención y Percepción VisoEspacial en el Desempeño Lector en la Mediana. Redalyc, 25 (1), 1-13.

Jiménez, V. (2009). Inhibidores de la acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, 46 (588), 203-206. https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/588/art17.pdf

Lanyau, Y. (2011). La dieta en la enfermedad de Alzheimer. Revista Cubana de Salud Pública, 35 (4), 55-64. http://scielo.sld.cu

Leal, L., Mora, J., Sierra, D., Tramontini, C., Vargas, M., y Velásquez, S. (2018). Anatomía de los pares craneales por resonancia magnética. Revista Médica Sanitas, Colombia, 21 (2), 82-91. https://www.unisanitas.edu.co/Revista/67/04Rev_Medica_Sanitas_21-2_SVelasquez_et_al.pdf

Leblhuber, F., Steiner, K., Schuetz, B., Fuchs, D., y Gostner, J. (2018). Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer´s Dementia- An Explorative Intervention Study. Current Alzheimer Research. https://doi.org/10.2174/1389200219666180813144834

León, G. (2017). Evaluación de los elementos clínicos y fisiopatológicos que apoyan el tratamiento farmacológico en la enfermedad de Alzheimer. Unidad Académica de Ciencias Químicas y de la Salud, Ecuador.

León, M. (2015). Serotonina, ciclo menstrual y síndrome premenstrual. Medicina Naturista, 103-108.

León, M., y Miranda, M. (2018). Eficacia del tratamiento de demencia valorado por la progresión evolutiva en pacientes geriátricos de la consulta externa del Instituto de Neurociencias durante el periodo enero 2016 a junio del 2017. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.

Lerma, E., Moreno, I., Moreno, M., Pereira, M., y Bayona, J. (2017). Eficacia del tratamiento no farmacológico en las demencias. Salud, alimentación y sexualidad en el ciclo vital, 1-554.

López, J., y Agüera, L. (2015). Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. Psicogeriatría, 3-14.

López, Ó. (2015). Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Montevideo. Uruguay, 37 (1), 61-67. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-423X2015000200003&script=sci_arttext

Manzano, S., De la Morena, M., y Barquero, M. (2006). Neurotransmisores en la enfermedad de Alzheimer. Revista de Neurología, México, 42 (6), 350-353.

Marcos, J. (2018). La enfermedad de Alzheimer, ¿podría ser una diabetes tipo 3? Universidad de las Islas Baleares, Facultad de Ciencias, Guía de Bioquímica.

Mariani, L. (2007). Psicofármacos: Antidemenciales. https://www.eutimia.com/psicofarmacos/antidemenciales/donepezilo.htm

Márquez, M., Gómez, J., González, J., Ruíz, T., y Cárdenas, M. (2016). Papel del sistema nervioso simpático en el síncope vasovagal y justificación del uso de beta bloqueadores inhibidores del transportador de noradrenalina. Medwave, 1-10.

Megías, M., Molist, P., y Pombal, M. (2018). Órganos Animales: Sistema Nervioso Periférico. Universidad de Vigo, España, 1-11.

Megías, M., Molist, P., y Pombal, M. (2018). Tipos celulares: Neurona. Universidad de Vigo, España, 1-10.

Melo, A. (2011). Neuronas, sinapsis y neurotransmisores. Cerebro, mente y conciencia: Un enfoque multidisciplinario, 1-18.

Menéndez, M., García, C., Suárez, E., Fernández, S., Álvarez, R., y Blázquez, M. (2017). Biomarcadores para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer. Biomedicina, 1-6.

Mergler, D. (2010). El Cuerpo Humano. Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo, 71-99. https://www.cso.go.cr/temas_de_interes/medicina_del_trabajo/archivos/07.pdf

Merino, J., y Noriega, M. (2012). Comunicación neuronal: sinapsis. Universidad de Cantabria, España, 1-11. https://ocw.unican.es/pluginfile.php/879/course/section/967/Tema%25208-Bloque%2520II-Comunicacion%2520Neuronal%2520Sinapsis.pdf

Ministerio de Salud de la República de Costa Rica (MINSA). (2016). Norma nacional de atención a personas adultas con deterioro cognitivo y demencia. Dirección de garantía de acceso a servicios de salud. https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/normativas/DGASS/DGASS_norma_aten_pers_adul_deter_cogn_demen.pdf

Möller, H., y Graeber, M. (1998). Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 248, 111–122. https://link.springer.com/article/10.1007/s004060050027

Mora, A. (2018). Las concepciones sobre el lenguaje y su relación con los procesos cognitivos superiores, en docentes de I Ciclo y II Ciclo de Educación General Básica de escuelas públicas urbanas de tres cantones de la provincia de San José, Costa Rica. https://dx.doi.org/10.15517/revedu.v42i1.19908

Moreno, M., y Espinoza, M. (2010). Los procesos cognitivos en la comprensión y abstracción de los aprendizajes, 1-16.

Moreno, M., Ferreira, M., Lobato, S. (2018). Fisioterapia en la Demencia: Prevención y Tratamiento. Psychologia Latina, 319-323.

Muñoz, D. (2015). Tratamientos psicológicos con efectividad demostrada en personas con diagnóstico de la demencia tipo Alzheimer y sus cuidadores. Sistema de estudios de posgrados, Universidad de Costa Rica, Costa Rica. http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/bitstream/123456789/4077/1/38179.pdf

Netter, F. (2014). Atlas of Human Anatomy. Elsevier, Países Bajos.

Nieto, M. (2015). Análisis de los procesos cognitivos en el alumnado de enseñanzas profesionales de danza. Universidad de Málaga, España. http://hdl.handle.net/10630/11914

Niu, H., Álvarez, I., Guillén, F., y Aguinaga, I. (2017). Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. Sociedad Española de Neurología, 32 (8), 523-532.

Novartis. (2007). Ficha técnica de Exelon.

Núñez, K. (2017). Más de 30.000 casos de Alzheimer se han presentado en Costa Rica. Boletín e enfermería. Colegio de Enfermeras de Costa Rica. https://boletin.enfermeria.cr/mas-de-30-000-casos-de-alzheimer-se-han-presentado-en-costa-rica/

Oviedo, D., Britton, G., y Villareal, A. (2016). Deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer: Revisión de conceptos. Universidad Católica Santa María la Antigua (USMA), Panamá, 4 (2), 61-91.

Palmieri, R. (2010). Valoración de los pares craneales. Nursing, 28 (3), 8-14.

Pedrosa, M (2012). Mecanismos bioquímicos de la Enfermedad de Alzheimer: Aproximaciones terapéuticas. Universidad Complutense, España, 1-20. http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARCOS%20PEDROSA%20SERRANO.pdf

Peña, J. (2012). Enfermedad del Alzheimer. Del diagnóstico a la terapia: conceptos y hechos. Fundación La Caixa, 1-121. https://fiapam.org/wp-content/uploads/2012/10/Enfermedad_Alzheimer_de_diagnostico_a_terapia.pdf

Pérez, A., y González, S. (2014). La importancia de los síntomas psicológicos y conductuales (SPCD) en la enfermedad de Alzheimer. Neurología, 1-7.

Pérez, J., Romero, M., Salazar, A., y Ortega, B. (2016). Estudio piloto. Memoria implícita, memoria explícita y deterioro cognitivo: evolución en el trastorno psicótico. Enfermería Global, España, 15 (41), 135-152. http://scielo.isciii.es/pdf/eg/v15n41/docencia2.pdf

Pfizer. (2015). Información para prescribir Eranz (Clorhidrato de Donepezilo). 1-21. https://www.pfizerpro.com.co/sites/g/files/g10030286/f/201509/lld_eranz.pdf

Piedra, L. (2010). Deixis personal y representaciones mentales: Propuesta de la existencia de los marcadores deícticos cognitivos y su relación con la deixis personal. Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

Pietro, A., y Moreno, C. (2016). Niveles de epinefrina y norepinefrina en universitarios consumidores de Cannabis sativa, 253-307.

Ponce, H. (2008). ¿Qué sabe usted acerca de eficacia y efectividad de los fármacos? Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 39 (1), 53-54.

Pradas, M. (2016). Evolución de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: fármacos multidiana, nueva estrategia terapéutica. Universidad Complutense, España. https://eprints.ucm.es/50351/1/MARIA%20PRADAS%20GONZALEZ.pdf

Quesada, S. (2017). Manual de Productos Farmacéuticos (MPF).

Rius, S., Tormos, A., Pérez, S., y Taléns, R. (2018). Patología vascular: ¿causa o efecto en la enfermedad de Alzheimer? Neurología, 112-120.

Rodríguez, I. (2019). Características cognitivas y neurofisiológicas en ancianos sanos con factores de riesgo genético de Enfermedad de Alzheimer. Universidad Complutense de Madrid, España. https://eprints.ucm.es/55337/

Rohlfs, P. (2016). Desarrollo del Sistema Nervioso Humano. Perspectiva general del estadio prenatal. Revista Internacional de Psicología, 1-50.

Romero, A. (2019). Neuroanatomía para psicólogos. Bolivia: Universidad Pontificia Bolivariana, Bolivia, 3-23.

Sadler, T. (2015). Langman´s Medical Embryology, Wolters Kluwer.

Salazar, M. (2011). Identidad personal y memoria en adultos mayores sin demencia y con enfermedad de Alzheimer. Actualidades en Psicología, 21 (108), 1-37. https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/actualidades/article/view/26/pdf_1

Salgado, A. (2007). Investigación Cualitativa: Diseños, Evaluación del Rigor Metodológico y Retos, 71-78.

Sanabria, A., Alvarado, I., y Monge, C. (2016). Estrategias terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer. Revista eNeurobiología 7 (15), 1-17. https://www.binasss.sa.cr/unidadHSJD/alzheimer.pdf

Sanabria, A., Alvarado, I., y Monge, C. (2017). Neurotransmisión Colinérgica Central: Aspectos Moleculares. Revista Mexicana de Neurociencia, 76-87.

Segura, M. (2018). Inhibidores de la acetilcolinesterasa y otros tratamientos para el Alzheimer. Universidad Complutense de Madrid, España. http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARTA%20SEGURA%20RIOS.pdf

Setó, N., y Clarimón, J. (2010). Genética en la enfermedad de Alzheimer. Revista de Neurología, España, 50 (6), 360-364.

Sicras, A., y Rejas, J. (2015). Patrón de persistencia de tratamientos anticolinesterásicos en la demencia de tipo Alzheimer: análisis comparativo retrospectivo del donepecilo, la rivastigmina y la galantamina. Revista Neurológica, 39 (4), 312-316.

Silva, T. (2012). Sistema Nervioso Autónomo. Hospital Mar de Esperanza, Barcelona, España, 1-25.

Small, D., y Cappai, R. (2006). Alois Alzheimer and Alzheimer's disease: a centennial perspective. Journal of Neurochemistry, 99, 708–710. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-4159.2006.04212.x

Snell, R. (2012). Clinical Anatomy By Regions. Wolters Klumer.

Suay, L., y Ballestero, F. (2012). Revisión de los estudios sobre exposición al aluminio y enfermedad de Alzheimer. Revista Española de Salud Pública 76, 645-658.

Taira, C., Carranza, A., Bertera F., y Höcht, C. (2015). Perfil farmacocinético y farmacodinámico del nebivolol en un modelo experimental de síndrome metabólico. Revista argentina de cardiología, 83 (2), 101-106. https://www.redalyc.org/pdf/3053/305339281007.pdf

Tkachc, V., Ojani, R., Nechyporuk, V., y Yagodynets, P. (2015). La descripción matemática del rendimiento del sensor de dopamina, basada en el electrodo de pasta de carbono,

modificado por nanotubos y fragmentos de plátano. Revista Colombiana de Ciencias Quimicas Farmaceuticas, 58-71.

Torrell, G. (2015). Los principales problemas de salud: Enfermedades neurodegenerativas. Actualización en Medicina de Familia, 11 (7), 374-383.

Tortosa, A. (2016). Sistema Nervioso. Enfermera virtual. Colegio Oficial de Enfermeras y Enfermeros de Barcelona. España. https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/99/Sistema%20nervioso.pdf?1358605492#:~:text=El%20SNC%20est%C3%A1%20formado%20por,tronco%20del%20enc%C3%A9falo%20o%20encef%C3%A1lico.&text=Adem%C3%A1s%20el%20SNC%20es%20tambi%C3%A9n,nuestros%20pensamientos%2C%20emociones%20y%20recuerdos.

Triglia, A. (2012). Lóbulo occipital: anatomía, características y funciones. Neurociencia. https://psicologiaymente.com/neurociencias/lobulo-occipital#:~:text=Puede%20parecer%20extra%C3%B1o%20que%20un,suele%20ocupar%20%C3%A1reas%20muy%20grandes

Trigo, E. (2019). Eficacia y seguridad de donepezilo en pacientes con enfermedad de

Alzheimer. Facultad de Enfermería y Fisioterapia, Universidad de Cádiz, España, 1-57. http://ciberindex.com/index.php/lc/article/view/e12912/e12912

Universidad Interamericana para el Desarrollo (UNID). (2013). Producto: Concepto, Atributo y Beneficios, 1-16).

Vaca, J. (2019). Las funciones cognitivas básicas en el desarrollo de las habilidades sociales en los estudiantes de nivelación de la facultad de las ciencias humanas y de la educación. Universidad Técnica de Ambato, Ecuador. https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/30959/1/TESIS.%20Jaime%20Vaca.pdf

Valdes, A. (2014). Neurotransmisores y el impulso nervioso. Universidad Marista de Guadalajara, Jalisco, México, 1-11. https://www.researchgate.net/publication/327219439

Valez, A. (2014). La influencia de la Teoría de la Gestalt en el estudio de la percepción. ResearchGate, 1-4.

Valverde, E. (2015). Propuesta para la ubicación laboral en un servicio de restaurante a personas que padecen esquizofrenia. Revista Cúpula, Costa Rica 29 (1), 43-50. https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v24n1-2/art2.pdf

Veiga, J., De La Fuente, E., y Zimmermann, M. (2008). Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño, 81-88.

Velázquez, B. (2017). Inhibidores de la acetilcolinesterasa y otros fármacos para el tratamiento del Alzheimer. Universidad Complutense, España. http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/BELEN%20VELAZQUEZ%20GARCIA.pdf

Vergara, Á. (2017). Galantamina y enfermedad de Alzheimer. Universidad de Sevilla, España, 1-35. https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/64911/Galantamina%20y%20enfermedad%20del%20Alzheimer.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Vilaplana, M. (2016). Alimentación y neuronas. Farmacia Profesional, 17-20.

Weintraub, S., Wicklund, A., Salmon, D., (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer Disease. Cold Spring Harb Perspect Med, 2 (4), http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a006171.

World Health Organization (WHO). (2016). Neurological disorders: public health challenges. https://books.google.co.cr/books?hl=es&lr=&id=Z8uwPwlPUw4C&oi=fnd&pg=PR1&dq=Neurological+disorders:+public+health+challenges&ots=gguAA3VsUn&sig=5utZk-aHCoOS5UWxQHLfnl9MiwM#v=onepage&q=Neurological%20disorders%3A%20public%20health%20challenges&f=false

ANEXOS

Anexo 1. Test Mini Mental State Examination (MMSE)

Figura 29. Test MMSE.

¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)	
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)	
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	Nº de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)	
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustraciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M0-1)	ATENCIÓN-CÁLCULO (Máx.5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	RECUERDO diferido (Máx.3)	
.DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 *.REPETICIÓN.* Pedirle que repita la frase: "*ni sí, ni no, ni pero*" (o "*En un trigal había 5 perros*") 0-1 *.ÓRDENES.* Pedirle que siga la orden: "*coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo*". Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1 *.LECTURA.* Escriba legiblemente en un papel "*Cierre los ojos*". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 *.ESCRITURA.* Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 *.COPIA.* Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1	LENGUAJE (Máx.9)	
Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12 : demencia	Puntuación Total (Máx.: 30 puntos)	

Nota: Tomado de Trigo (2019).

Anexo 2. Test Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-COG)

El test consta de once partes donde se evalúa el recordar palabras, el correcto seguimiento de órdenes, la capacidad de denominar objetos, la praxia constructiva e ideatoria, la orientación tiempo/espacio, el reconocimiento de palabras, la capacidad y comprensión del lenguaje y la técnica para encontrar palabras adecuadas.

Figura 30. Test ADAS-COG.

Escala para la evaluación de la enfermedad de Alzheimer

Nombre: ..... Edad: ..... Años escolaridad: .....

Fecha: ..... Núm. Historia: ..... Evaluador: .....

Normas generales

Se inicia el test con una entrevista de unos 5-10 minutos de duración con el objetivo de evaluar diversos aspectos del lenguaje tanto receptivo como expresivo. A continuación se procede a administrar la prueba de recuerdo de palabras. Las conductas no cognitivas se evalúan a partir de la información del paciente o de un informador fiable (si el paciente tiene un cierto déficit de memoria) o de lo que se observa durante la prueba. La gradación de la escala de puntuación de 0-5 refleja el grado de gravedad de la disfunción. Una puntuación de 0 significa que no hay afectación en aquella tarea o bien que no está presente cierta conducta. Una puntuación de 5 se reserva para el grado más grave de afectación o una falta frecuencia de ocurrencia de una conducta determinada. Una puntuación de 1 significa una muy leve presencia de una conducta o corresponde a una ejecución particular en una tarea. Puntuaciones de 2, 3 y 4 corresponden a los grados de leve, moderado y moderadamente grave.

Nota: Tomado de Trigo (2019).

Anexo 3. The Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q)

Este cuestionario está diseñado para medir el comportamiento diario habitual del paciente con padecimiento de Alzheimer.

Figura 31. Evaluación NPI-Q.

Circle "Yes" only if the symptom(s) has been present in the last month. Otherwise, circle "No". For each item marked "Yes":

a) Rate the SEVERITY of the symptom (how it affects the patient):

1 = Mild (noticeable, but not a significant change)
2 = Moderate (significant, but not a dramatic change)
3 = Severe (very marked or prominent, a dramatic change)

b) Rate the DISTRESS you experience due to that symptom (how it affects you):

0 = Not distressing at all
1 = Minimal (slightly distressing, not a problem to cope with)
2 = Mild (not very distressing, generally easy to cope with)
3 = Moderate (fairly distressing, not always easy to cope with)
4 = Severe (very distressing, difficult to cope with)
5 = Extreme or Very Severe (extremely distressing, unable to cope with)

Nota: Tomado de Cummings (2004).

Anexo 4. Escala de evaluación clínica de la demencia (CDR)

Figura 32. Escala CDR.

Valoración Clínica de Demencia (CDR)	0	0.5	1	2	3

	Deterioro				
	Ninguno 0	Dudoso 0.5	Leve 1	Moderado 2	Grave 3
Memoria	Sin pérdida de memoria o leves olvidos inconstantes	Olvidos leves constantes; recolección parcial de eventos; olvidos "benignos"	Pérdida moderada de memoria; más marcada para eventos recientes; el defecto interfiere con las actividades diarias	Pérdida grave de memoria; sólo retiene materias con mucho aprendizaje; materias nuevas se pierden con rapidez	Pérdida grave de memoria; sólo retiene fragmentos
Orientación	Completamente orientado	Completamente orientado pero con leve dificultad para las relaciones temporales	Dificultad moderada con las relaciones temporales; orientado en el lugar del examen; puede tener algo de desorientación geográfica en otro lugar	Dificultad grave con las relaciones temporales; habitualmente desorientado en el tiempo; a menudo en el lugar	Orientado sólo en persona
Razonamiento y solución de problemas	Resuelve los problemas diarios y se encarga bien de los negocios y finanzas; razonamiento bueno con relación al comportamiento previo	Leve dificultad para resolver problemas, similitudes y diferencias	Dificultad moderada para hacer frente a problemas, similitudes y diferencias; razonamiento social habitual mantenido	Grandes dificultades para hacer frente a problemas, similitudes y diferencias; juicio social habitual limitado	Incapaz de razonar o resolver problemas
Actividades fuera de casa	Función independiente a su nivel habitual en el trabajo, compras, voluntariado y agrupaciones sociales	Leve dificultad en estas actividades	Incapaz de ser independiente en estas actividades, aunque aún puede participar en alguna; parece normal a primera vista	Incapaz de ser independiente fuera de casa Parece estar lo suficientemente bien como para realizar funciones fuera de casa	Parece demasiado enfermo/a como para realizar funciones fuera de su casa
Actividades domésticas y aficiones	Vida en casa, aficiones e intereses intelectuales bien conservados	Vida en casa, aficiones e intereses intelectuales algo limitados	Dificultad leve pero clara de su actividad doméstica; abandono de las tareas más difíciles; abandono de las aficiones e intereses más complicados	Sólo realiza tareas simples; intereses muy restringidos y mal mantenidos	Sin función significativa en casa
Cuidado personal	Completamente capaz de cuidarse por sí mismo/a		Necesita recordatorios	Requiere ayuda para vestirse, asearse y encargarse de sus efectos personales	Requiere mucha ayuda para su cuidado personal; incontinencia frecuente

Nota: Tomado de Cummings (2004).

Anexo 5. Test de Morinsky-Creen

Figura 33. Test Morinsky-Creen.

1.- ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos?
2.- ¿Los toma a las horas indicadas?
3.- Cuando se encuentra mejor ¿Deja de tomar la medicación?
4.- Si alguna vez los medicamentos no le sientan bien ¿Los deja de tomar?

* Alguna respuesta positiva, indica mal cumplimiento.

Nota: Tomado de Gaona *et al.* (2015).

Anexo 6. Entrevista

Entrevista sobre la perspectiva de los profesionales en salud acerca de la relación riesgo/beneficio que presentan los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, galantamina y rivastigmina) como opción terapéutica para el tratamiento en pacientes con EA.

1. ¿Qué opción terapéutica utiliza regularmente para un paciente con diagnóstico de EA? (Tomar en cuenta la forma farmacéutica utilizada).
2. ¿Cómo evalúa los beneficios que presenta esta opción terapéutica para el paciente?
3. ¿Qué situación de riesgo le hace evaluar la modificación de esta opción terapéutica? (Considerar como modificación el cambio de principio activo, dosis o forma farmacéutica).
4. De tener que acudir a un cambio, ¿qué otra opción farmacológica utiliza como tratamiento?
5. ¿Cuál considera usted que es la mayor falla terapéutica que afecta a la efectividad del fármaco? (Considerar factores externos como falta de adherencia, reacciones adversas, entre otros)