

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DR. BERNARDO SEPULVEDA G.
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

SEGURIDAD Y EFICACIA DE ENA 713 EN PACIENTES
AMBULATORIOS CON PROBABLE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
EN EL HECMN SXXI

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. MA. ISABEL GARCIA ALVAREZ

ASESOR : DR. CARLOS CUEVAS GARCIA

MEXICO D.F

1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11233
2
201
269468



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

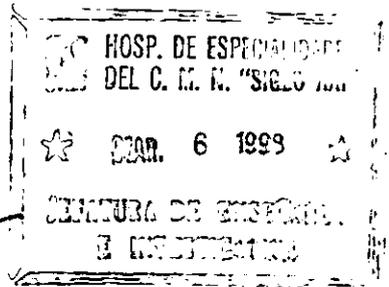
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Handwritten signature of Dr. Carlos Cuevas Garcia

DR. CARLOS CUEVAS GARCIA
JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SXXI



DR. NIELS H. WACHER RODARTE
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

DEDICATORIAS

A DIOS

**POR DARME LA OPORTUNIDAD DE EXISTIR Y LA ILUSION DE
VIVIR CON OPTIMISMO**

A MIS PADRES

**MA. ISABEL Y MAGDALENO
POR HABERME DADO LA VIDA, TODO SU CARIÑO, APOYO Y
COMPRESION EN CADA INSTANTE**

A MI ESPOSO FERNANDO:

**QUE ME BRINDO TODO SU APOYO, CONFIANZA Y COMPRESION
EN LOS MOMENTOS MAS DIFICILES, POR SUS PALABRAS
ALENTADORAS EN LAS SITUACIONES DE ANGUSTIA Y DE
TRISTEZA.**

A MIS HERMANOS:

**RAMON, JUANA, MANUEL, ROSA, GUILLERMINA, HORTENSIA, MA.
DEL CARMEN, MA. MAGDALENA, LIBRADO, UBALDO, AGUSTIN,
SALOME, FRANCISCO Y JESUS
POR BRINDARME SU APOYO Y HABER CREIO EN MI.**

A MIS COMPAÑEROS:

POR BRINDARME SU AMISTAD Y APOYO EN LOS MOMENTOS
QUE MÁS LOS NECESITÉ.

A MIS MAESTROS:

QUE CONTRIBUYERON CON SUS CONSEJOS Y
CONOCIMIENTOS EN MI FORMACIÓN COMO MÉDICO
NEUROLOGO

AGRADECIMIENTOS:

AL DR. CARLOS CUEVAS GARCIA
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
POR SUS SABIOS CONSEJOS.Y SU ORIENTACIÓN SIEMPRE
OPORTUNA

INDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCION.....	7
MATERIAL, PACIENTES Y METODOS	12
RESULTADOS.....	19
DISCUSION.....	26
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFIA	29.
ANEXOS	32

SEGURIDAD Y EFICACIA DE ENA 713 EN PACIENTES AMBULATORIOS CON PROBABLE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER DEL HECMN S XXI

Dra. Ma. Isabel García Álvarez*

Dr. Carlos Cuevas García**

Se realizó un trabajo de investigación de tipo abierto, multicéntrico, prospectivo, con la finalidad de evaluar la seguridad y eficacia de ENA 713 por vía oral y a dosis desde 3 mg/día a 12 mg/día en pacientes ambulatorios con probable Enfermedad de Alzheimer del HECMN Siglo XXI. Se incluyeron 9 pacientes , 7 mujeres (77.7%) y 2 hombres (22.2%), con un promedio de edad de 71 años (rango 59-86) y un promedio de evolución de la enfermedad de 5.5 años (rango 4-10). El grado de demencia fue moderado en los 9 pacientes. Dos pacientes fueron eliminados del estudio debido a que decidieron abandonar el estudio por la presencia de eventos adversos durante la etapa de titulación de la dosis. En los 7 pacientes restantes, la eficacia se midió por los cambios en los valores iniciales de las pruebas cognoscitivas y la carga al cuidador, mostrando diferencia significativa en el Examen Minimal en la visita 6 (a dos meses de tratamiento) con una $p=0.015$, el resto de la variables no mostró diferencia significativa. La seguridad se midió por la presencia de cambios en las constantes vitales, exámenes de laboratorio, examen físico y presencia de eventos adversos, encontrándose con mayor frecuencia náusea, vómito, diarrea y cefalea en 5 pacientes (55.5%) presentándose con mayor frecuencia a dosis de 9 mg/día de ENA 713; hubo 3 eventos adversos serios, pero que no tuvieron relación directa con ENA 713; se detectó una alteración electrocardiográfica en un paciente consistente con trastornos inespecíficos de la repolarización que no se relacionó con el medicamentos. Los resultados sugieren cierta tendencia a mejoría de ENA 713 en el déficit cognoscitivo no concluyentes debido al tamaño pequeño de la muestra, además muestran gran frecuencia de eventos adversos, por lo que será necesario el reporte final del estudio multicéntrico para una evaluación más precisa de las variables.

Palabras claves: Enfermedad de Alzheimer, ENA 713, demencia.

* Médico Residente del cuarto año de Neurología del HECMN SXXI

** Médico Jefe del Servicio y profesor Titular del servicio de Neurología del CMN SXXI y asesor de Tesis

INTRODUCCION

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo de demencia más frecuente en América y Europa, afectando de 50 hasta 80% de los sujetos con demencia en varias series clínico-patológicas, seguida de la demencia vascular (5-20%) y menos frecuentemente las causas metabólicas, tóxicas, deficiencia de vitaminas, traumáticas, infecciosas, inflamatorias, neoplásicas, psiquiátricas y la hidrocefalia (1, 2). La incidencia en general para la EA es de 123 casos por 100 000 de la población anualmente, la prevalencia varía con la edad , siendo 0.02% de los 30 a 59 años, 0.3% de los 60 a 69 años, 3.2% de los 70 a 79 años y 10.8% de los 80 a 89 años (3). De los principales factores de riesgo se han mencionado la edad (mayores de 60 años), historia familiar y la presencia del alelo para apolipoproteína (APDE e4) que correlaciona con la prevalencia y edad de inicio de la enfermedad. (1).

Alteración de memoria es la primera y más notable queja del paciente y los familiares, al avanzar la enfermedad hay problemas del lenguaje, cálculo aritmético, orientación visuoespacial y apraxia; alteraciones de conducta como depresión, agitación, ilusiones y alucinaciones pueden hacerse evidentes a cualquier tiempo durante el curso de la enfermedad. Pueden encontrarse reflejos primitivos (hociqueo, glabellar o prensión palmar) y alteración de la grafestesia; tardamente signos extrapiramidales (rigidez y bradicinesia), alteración de la marcha y mioclonias pueden ocurrir. (2).

El diagnóstico de certeza se hace mediante confirmación histopatológica, observando atrofia difusa, amplia pérdida de células nerviosas en la corteza frontal, temporal y parietal, en los núcleos basales de Meynert y locus ceruleus, así como proliferación astrocítica; además de tres cambios microscópicos: 1) depósito de material amorfo (placas neuríticas o seniles), 2) gruesas fibrillas en el citoplasma (cambio neurofibrilar Alzheimer) y 3) degeneración gránulovacuolar. (3). Más sin embargo, un diagnóstico de EA puede ser soportado por lo siguiente: A) Inicio insidioso y progresivo de demencia, B) Prominente alteración de memoria (especialmente de retención y de adquisición de nuevo material) tempranamente en el curso de la

enfermedad, C) Inicio después de los 60 años, D) Ningún signo focal o de alteración de la marcha al inicio a la exploración neurológica, E) Exclusión de otras condiciones de demencia tratables. (2).

Criterios diagnósticos clínicos para la demencia tipo Alzheimer se han descrito en la cuarta edición del MANUAL DIAGNOSTICO Y ESTADISTICO DE LOS TRASTORNOS MENTALES (DSM IV), (Anexo I, referencia 4). La revisión de los criterios fue establecida en 1984 por el INSTITUTO NACIONAL DE TRASTORNOS NEUROLOGICOS Y COMUNICATIVOS Y LA ASOCIACION DE TRASTORNOS RELACIONADOS (NINCDS-ADRDA) para refinar el diagnóstico de EA después de que otras condiciones se encontraron en la autopsia de 20% o más casos de EA clínica, usando hallazgos clínicos y patológicos para una clasificación más fuerte de posible, probable o definida EA, (Anexo II, referencia 5).

El diagnóstico se apoya además de la Historia clínica, en la prueba del Estado Mental (EEMM), que es la prueba cognoscitiva más ampliamente usada, útil para detectar alteración cognoscitiva, establecer una basal y medir el declive mental con el tiempo, valora memoria, habilidad para el cálculo, lenguaje, capacidad de formar una oración, orientación visuoespacial y grado de alerta (6). Otras son la prueba de examinación breve, evaluación psiquiátrica y neuropsicológica. Las pruebas de laboratorio ayudan a excluir demencia reversible o tratable, así como los estudios de neuroimagen. (1). Actualmente está en experimentación la imagen espectroscópica de resonancia magnética de protón (1H-MRS) donde se aprecia el metabolismo cerebral in vivo detectando anomalías de la membrana fosfolipídica que con la pérdida neuronal son implicadas en la patofisiología de la EA. (7).

En cuanto al pronóstico, los síntomas extrapiramidales, las ilusiones, alucinaciones, conducta agresiva, alteraciones de higiene, incontinencia, alteración severa del lenguaje, edad temprana de inicio y el sexo masculino, predicen más rápido declive cognitivo y funcional y por ende sobrevida disminuida, con una mortalidad a un año de 9 a 37%. (1,8).

No hay tratamiento específico para la enfermedad, múltiples fármacos se han usado para prevenirla o enlentecer la progresión, basados en el principio de depleción de neurotransmisores y neuromoduladores, particularmente y de manera más prominente acetilcolina y enzimas colinérgicas; otras son serotonina, norepinefrina, GABA, somatostatina (1). Se han usado además mesilatos ergoloides, psicoestimulantes, aspirina, terapia de quelación, vitaminas, hormonales, sin efecto; en experimentación están selegiline, hemorreológicos, inhibidores colinesterásicos; agonista muscarínicos, antidepresivos, bloqueadores del canal de calcio y agonistas nicotínicos, sin resultados concluyentes. (1,9). La terapia colinérgica se basa en la observación de que la actividad de la acetilcolintransferasa cortical está disminuida y la neurotransmisión de la acetilcolina está alterada en EA y los fármacos se han usado para aumentar la actividad colinérgica supliendo la acetilcolina (lecitina o colina) o por inhibir su degradación (fisostigmina y oxotremorina) (1,9). Existen en el mundo fármacos que se usan específicamente para la Enfermedad de Alzheimer cuyo efecto estriba en la inhibición de la enzima degradadora de la acetilcolina (acetilcolinesterasa) para de esta forma favorecer la transmisión colinérgica, tales fármacos son la tacrina, donepecilo y ENA 713, de los cuales la tacrina es el único aceptado mundialmente en la actualidad.. La tacrina (tetrahidroaminoacridina) es un inhibidor de acetilcolinesterasa a nivel central, se ha encontrado que mejora el déficit cognitivo en EA leve o moderada pero a altas dosis, con limitación en su uso por los efectos adversos (elevación de enzimas hepáticas en más del 50% de los pacientes), su alto costo y reversibilidad del efecto (10, 11, 12). El donepecilo (Clorhidrato de donepecilo o E2020) es un inhibidor reversible de la enzima acetilcolinesterasa, actualmente su uso está en vías de aprobación en el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer leve a moderadamente grave y cuyos efectos colaterales más frecuentes son náusea, diarrea y vómito, sin evidencia de eventos adversos más serios (13).

ENA 713, hidrogentartrato de fenilcarbamato (+)(S)-N-Etil-3-[(1-dimetil-amino)etil]-N-metil, es un inhibidor de la acetilcolinesterasa (ACE) del tipo carbamato, es un compuesto estable en medios básicos (pH 8) y ácidos (pH 3), levemente higroscópico y moderadamente sensible al calor, tiene actividad inhibitoria de

acetilcolinesterasa in vitro e in vivo, su vida media ha demostrado ser superior a las 24 hrs., tiene buena absorción por vía oral, se fija a proteínas un 43%, extracción encefálica de 70% y 90 % se excreta por orina (14). Se espera que sea efectiva para evitar la enzimólisis de acetilcolina en la unión sináptica, facilitando así la transmisión colinérgica en las neuronas colinérgicas no comprometidas y parcialmente comprometidas. Se prevee que tendrá un efecto de mejorar los déficits cognitivos con intervención colinérgica asociados con la Enfermedad de Alzheimer y, posiblemente, con otras demencias. Su modo de acción es similar a la fisostigmina, el donepecilo y la tacrina. En estudios farmacológicos preclínicos se concluye que posee las siguientes características farmacológicas:

- 1) Selectividad de efectos en la actividad colinérgica central más que en la periférica.
- 2) Efectos mínimos sobre el sistema cardiovascular a dosis que producen una fuerte activación colinérgica central..
- 3) Selectividad de la región encefálica con mayores efectos sobre ACE en la corteza y el hipocampo que en el cuerpo estriado y el tallo cerebral.
- 4) Efecto de acción prolongada, con inhibición de ACE y efectos sobre el EEG durante más de 6 horas después de una sola administración oral.

Se han completado cuatro estudios doble ciego controlados con placebo en pacientes con probable EA (dos en Europa, uno en Europa y Canadá y otro en EEUU), dos estudios abiertos en Japón (uno en EA y otro en demencia vascular). Se obtuvo una señal preliminar de la eficacia de ENA 713 de dos de estos estudios: uno a dosis baja, pero con suficiente potencia para detectar un evento, y el segundo a dosis más altas, pero sin suficiente potencia para detectar una evidencia definitiva de la eficacia. Los efectos adversos más prominentes son náuseas, vómitos, cefalea y mareo, y se presentan en 17% (4.6% del grupo placebo), siendo más frecuentes a dosis de 6-9 mg/día, también se han reportado hipotensión, hipertensión, irritabilidad y ansiedad pero con menor frecuencia; se reportaron eventos adversos serios en 10% (2.9% en el grupo placebo) y abandono del

estudio por eventos adversos en el 17% (4.6 % en el grupo placebo) y fallecimiento con ENA 713 en el 1.4%, ocurriendo este último evento en una mayor proporción de pacientes que recibían dosis de 1-6 mg/día. y al parecer por causas ajenas al medicamento.. Actualmente se realizan dos estudios de extensión abiertos a nivel internacional para pacientes que han completado las pruebas mencionadas precedentemente... Datos preliminares obtenidos en más de 240 pacientes indican que la dosis de 6 y 12 mg/día es bien tolerada (15, 16, 17). Por último, se ha encontrado valor en el manejo de manifestaciones conductuales no cognitivas de los inhibidores de colinesterasa, especialmente en la ansiedad, apatía y alucinaciones (18).

Nosotros diseñamos este estudio con el objeto de evaluar la eficacia de ENA 713 en el déficit cognoscitivo, así como la seguridad del mismo en pacientes con probable Enfermedad de Alzheimer con enfermedades concomitantes. Además, se evaluaron las responsabilidades y tareas de la persona a cargo del paciente con el objeto de ver las repercusiones de la enfermedad sin y con tratamiento con ENA 713.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio abierto y prospectivo como parte de un estudio multicéntrico para evaluar la seguridad y eficacia de ENA 713 a dosis de 3 hasta 12 mg/día en el déficit cognoscitivo de pacientes ambulatorios con probable Enfermedad de Alzheimer, del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI de Mayo de 1997 a Febrero de 1998. El trabajo se llevó a cabo en la consulta externa de Neurología del HECMN S XXI.

Se estudiaron pacientes con diagnóstico de probable Enfermedad de Alzheimer o con demencia con la finalidad de incluir a 10 pacientes del HECMN S XXI, que sumados a otros 20 pacientes estudiados por dos Hospitales más de la ciudad de México, dieran un total de 30 pacientes que representaran a los pacientes mexicanos como parte del estudio multicéntrico (que sumados a pacientes de otros países dieran una muestra total de 300 pacientes).

Los Criterios de selección fueron los siguientes:

Criterios para la Inclusión

- Edad - como mínimo 50 años de edad.
- Sexo - hombres y mujeres sin potencial fértil (es decir, con la utilización de un método adecuado de anticoncepción).
- Pacientes o cuidador que firmó un consentimiento escrito para poder participar en el estudio
- Paciente que fuera acompañado durante el periodo del estudio, y que la persona responsable estuviera en contacto con él por lo menos una vez por día, o por lo mínimo cinco días por semana y la Institución donde se realizó el estudio se pusiera en contacto con él, como mínimo dos vez por semana durante el periodo de prueba.

- Paciente cooperador, capaz de ingerir medicación oral.
- Cumplir con los criterios DSM-IV para la demencia de tipo Alzheimer (Anexo I).
- Cumplir con los criterios para el diagnóstico clínico de probable enfermedad de Alzheimer establecido por el NINCDS y la ADRDA (Anexo II).
- Examen Minimental entre 10 y 26 (ambos inclusive).

Criterios para la Exclusión:

Que los pacientes no cumplieran con ninguno de los siguientes criterios para la exclusión, incluyendo los criterios para la exclusión del NINCDS y la ADRDA (Anexo II), en la visita para la selección y la visita inicial.

- Enfermedad avanzada, grave e inestable, que no sea la enfermedad de Alzheimer, que interfiriera con las evaluaciones de las variables primarias y secundarias, incluyendo cualquier otra condición médica no mencionada previamente con posibilidades de progresión, recurrencia o alteración de su curso con un alcance tal que podría sesgar la evaluación de la condición clínica o mental del paciente de una manera significativa o someter al paciente a condiciones especiales de riesgo.
- Hallazgos en TC , dentro de los 2 años anteriores al estudio, concordantes con un proceso que no sea la enfermedad de Alzheimer y que podría explicar la demencia del paciente.
- Diagnóstico actual de cuadros convulsivos no compensados
- Úlcera péptica activa.
- Enfermedad cardiovascular grave e inestable.
- Condiciones asmáticas graves o agudas.

- Hipersensibilidad o sensibilidad farmacológica exagerada conocida a drogas similares a ENA 713 o a cualquier otro compuesto colinérgico (por ejemplo pilocarpina, betanecol, tacrina, veinacrina o fisostigmina). Pudiendo admitirse al estudio pacientes que hayan registrado aumentos en los niveles de las pruebas de función hepática con otros inhibidores de la colinesterasa.
- Ingesta de cualquiera de las siguientes sustancias durante el período de un mes precedente a la determinación de los valores iniciales:
 - a) una droga en etapa de investigación, durante las últimas cuatro semanas.
 - b) una droga o tratamiento que produce una toxicidad importante en el sistema orgánico durante las últimas cuatro semanas.
- Los pacientes fueron excluidos si presentaban una anomalía clínica importante en cualquiera de las siguientes evaluaciones durante la selección o determinación de los valores basales que podría interferir con su participación en el estudio:
 - a. Síntomas pulmonares graves o cardiovasculares;
 - b. Signos vitales para su edad;
 - c. Examen físico;
 - d. Electrocardiograma
 - e. Exámenes de laboratorio; y
 - f. TC (dentro de los últimos 2 años).
- Pacientes con un coeficiente total isquémico de 5 ó más en Coeficiente Isquémico de Hachinski Modificado (Anexo VIII, referencia 23), más consistente con demencia vascular.

No se permitió que los pacientes iniciaran el tratamiento del estudio si eran tratados o habían sido tratados hasta 7 días antes del inicio de la prueba, con los siguientes medicamentos:

- Drogas anticolinérgicas, incluyendo productos de venta al público, complementos nutricionales que sean precursores de la acetilcolina (por ejemplo, colina y lecitina).
- Activadores de la Memoria (Hydergina).

Todas las valoraciones referidas en los anexos I-VIII fueron realizadas por el médico residente encargado del estudio. El electrocardiograma fue interpretado por un cardiólogo del hospital. El electroencefalograma se realizó en el departamento de Neurofisiología del Hospital e interpretado por el neurofisiólogo del hospital y los estudios de imagen se realizaron en el departamento de Radiología del Hospital e interpretados por el médico radiólogo y el médico encargado del estudio (ambos del hospital). Los exámenes de laboratorio se realizaron en un laboratorio particular conocido del laboratorio farmacéutico Sandoz.

DEFINICION DE LAS VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES:

Variables de eficacia:

- Cambio de valores iniciales en la escala total del Examen Minimental (variable primaria de eficacia). Valora las funciones mentales superiores y permite clasificar al paciente en grado moderado de demencia moderada (10-18 puntos) y leve (19-26 puntos), el puntaje máximo alcanzado son 30 puntos. (Anexo III)
- Cambio de valores iniciales en la Escala de deterioro global (EDG). Gradúa en 7 grados el nivel de funcionamiento cognoscitivo, permitiendo tener una basal y medir los cambios con el tiempo. (Anexo IV, referencia 19).

- Pruebas Neuropsicológicas: cambio en el recuerdo de una lista de palabras, cambio en reconocimiento de objetos y dedos de la mano y cambio en la orientación, indicando el número de respuestas incorrectas en cada prueba. (Anexo V, referencia 20).
- Cambio en las Escalas de observación por el cuidador (Nosger versión II) y de carga al cuidador de los valores iniciales. La escala de observación por el cuidador permite evaluar: memoria, actividades instrumentales de la vida cotidiana, el autocuidado, el estado anímico, la conducta social y la conducta perturbada, y la escala de carga al cuidador evalúa la repercusión de la enfermedad en la salud, vida social y tiempo de descanso del cuidador (Anexo VI, referencia 21).

Variables de Seguridad

- Signos vitales: se midió el peso (kg), talla (cm), presión arterial (mmHg) y frecuencia cardíaca en las posiciones de decúbito, en la bipedestación inmediata al primer minuto y a los 5 minutos después.
- Electrocardiograma: Se compararon variaciones del mismo con respecto al realizado inicialmente, reportando anomalías que pudieran suceder durante la administración de ENA 713..
- Evaluaciones de laboratorio: Se realizaron los estudios recomendados en pacientes con demencia tanto para descartar causas reversibles de la misma, como para descartar condiciones graves que impidieran su inclusión en el estudio (22). Inicialmente se realizaron Biometría hemática completa, química sanguínea, Pruebas de función hepática, Electrolitos séricos, calcio, colesterol, bicarbonato, triglicéridos, ácido fólico, vitamina B12, Pruebas de función tiroidea, VDRL y examen general de orina con las unidades de medición convencionales. Se tomaron subsecuentemente sólo biometría hemática completa con diferencial, creatinina, bilirrubinas totales y transaminasas y se compararon los cambios con el fin de detectar anomalías que pudieran ser condicionadas por el medicamento en estudio.

- Exámenes físicos: Se hizo un examen completo para descartar evidencia de evento adverso.
- Eventos adversos: Un evento adverso es cualquier síntoma físico, síndrome o enfermedad que sucede durante el estudio, que no existía en la visita inicial o, de haber existido que se haya empeorado; no se considera la causa estimada del evento. Se clasificará como leve, moderado y grave, siendo este último una molestia aguda que impidió que el paciente continuara en el estudio o que requiriera internamiento. Se determinó además si el evento adverso tuvo relación directa con la droga en estudio clasificándolo como: no relacionado, improbable, posible, probable o definitivo. Al presentarse un evento adverso relacionado con el fármaco en estudio como náuseas, vómito o diarrea, se procedió a la suspensión de tres dosis consecutivas y posteriormente se continuó con la misma dosis, en caso de no haber mejoría con esta medida tomada, se procedió al manejo médico de los síntomas siempre y cuando se indicaran fármacos que no estuvieran en la lista de los NO permitidos (Anexo VII), de no haber mejoría con estas medidas se procedió a reducir la dosis a la previamente establecida y si el paciente no toleraba la mínima requerida (3 mg/día) se excluyó del estudio.
- Medicaciones y tratamientos concomitantes y previos: Se anotaron los medicamentos que el paciente ingería previo al inicio del tratamiento, en caso de recibir medicamentos no permitidos (Anexo VII) , se suspendieron o cambiaron por un fármaco permitido para evitar sesgos en la valoración de la eficacia, así mismo, se anotaron los cambios en la medicación durante el estudio.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Se administró ENA 713 a dosis de 1.5 mg dos veces al día vía oral, se aumentó posteriormente a 3, 4.5 y 6 mg dos veces al día vía oral según la tolerancia del paciente.(tiempo de titulación) hasta llegar a una dosis de mantenimiento.

En primer lugar, los candidatos para el estudio fueron buscados por el investigador (Médico Residente de Neurología encargado del desarrollo clínico del estudio) a partir del mes de Mayo de 1997 mediante la revisión de las hojas de registro de consulta externa para captar pacientes con probable Enfermedad de Alzheimer se recurrió a los expedientes clínicos en el Archivo para intentar localizarlos por vía telefónica o domiciliaria para invitarlos al estudio. También se captaron pacientes directamente que acudían a consulta externa de Neurología para valoración de demencia, en el momento de la selección, para invitarlos a participar al estudio. Posteriormente se realizaron visitas programadas para aplicación de los criterios de inclusión-exclusión y para firmar la carta de consentimiento informado (Anexo IX). Se siguieron las actividades según el cronograma que se muestra al final de este apartado..

La información fue recabada en la hoja de captación de datos diseñada para tal fin (Anexo X). Las variables de seguridad se evaluaron mediante tabulación de los eventos adversos y comparación de los cambios presentados en el resto de las variables. Los datos obtenidos de la eficacia fueron vaciados al programa computarizado de base de datos Dbase III plus (versión 1.0) para la aplicación de la prueba de T pareada (al EEMM y pruebas neuropsicoógicas), para la EDG se utilizaría una prueba de evaluación de los signos de Wilcoxon y una prueba de comparación por pares. Las evaluaciones de carga al cuidador se interpretaron por los cambios presentados en las diferentes evaluaciones.

RESULTADOS

Se evaluaron 17 pacientes con diagnóstico de probable Enfermedad de Alzheimer, de estos sólo 9 cumplieron con criterios de inclusión. Los casos correspondieron a 7 mujeres y 2 hombres, con un promedio de edad de 71 años (rango 59-86) y con un promedio de evolución de la enfermedad de 5.5 años (rango 4-10). El grado de demencia fue moderado en los 9 pacientes. En la Tabla 1 se muestran las enfermedades concomitantes.

Dos pacientes fueron eliminados del estudio debido a que no aceptaron continuar en el mismo debido a la presencia de eventos adversos durante la etapa de titulación, observándose en este período un notable aumento en la escala de carga al cuidador. Estos casos correspondieron al paciente 3 que estaba con dosis de 9 mg/día y al que tuvo que disminuirse a 6 mg/día y aún así continuaba con eventos adversos (náusea, diarrea); el otro paciente eliminado fue la paciente 7, la cual desarrolló descontrol de su hipertensión arterial a las dosis de 6 y 9 mg/día necesitando aumentar dosis de antihipertensivo e incluso añadir otro, esta paciente además presentó cambios conductuales como agresividad verbal y física con su cuidador.

De los 7 pacientes restantes, 4 han concluido el estudio (pacientes 1,2,4,5), 3 de estos con dosis de mantenimiento de 12 mg/día (pacientes 1,2,5) y el cuarto paciente (paciente 4) quedó con dosis de 6 mg/día. De los restantes 3 pacientes, 2 pacientes (paciente 6 y 8) están con dosis de mantenimiento de 12 mg/día de ENA 713, les faltan las valoraciones de la visita 8 por no llegar aún a la semana 31, y el otro paciente (paciente 9) está en dosis de titulación de 6 mg /día, sin tener hasta el momento eventos adversos.

VALORACION DE LA EFICACIA

En la Tabla 3 se muestran los valores de las pruebas cognoscitivas y neuropsicológicas de los pacientes, como a los pacientes 6 y 8 no se les ha realizado sus evaluaciones de la visita 8, se analizaron los datos

tomando sólo en cuenta la visita basal y la visita 6 dando una $n=6$. Con la prueba de la T pareada, se encontró una diferencia significativa sólo en el Examen Minimal ($p=0.015$) (Tabla 4). En lo que se refiere a la Escala de observación del cuidador (Nosger) hubo tendencia a mejoría moderada en 2 pacientes (pacientes 2 y 4) y leve en los pacientes 5 y 8 (en la conducta social y las actividades instrumentales de la vida cotidiana) no siendo significativa la diferencia por medio de la prueba de Wilcoxon y siendo la muestra insuficiente para la valoración de la visita 8 (sólo 4 pacientes). La carga al cuidador (Tabla 5) mostró en la evaluación individual notable mejoría en el paciente 4, leve mejoría en el paciente 6 y 8, aumento en el paciente 5 y ningún cambio en 2 pacientes (pacientes 1 y 2) en las evaluaciones de la visita 6, siendo los datos insuficientes para la prueba de Wilcoxon.

VARIABLES DE SEGURIDAD

No se encontraron cambios relevantes en los signos vitales, (a excepción de descontrol de hipertensión arterial en la paciente eliminada), tampoco hubo cambios en los exámenes de laboratorio ni en el examen físico. En un paciente (paciente 1) hubo cambios de la repolarización de localización anteroseptal durante la dosis de 9 mg/día, lo que fue considerado como dato inespecífico, el cual no se presentó en electrocardiogramas subsecuentes. En la Tabla 6 se muestra el total de eventos adversos presentados entre los 9 pacientes incluidos inicialmente, la mayoría de los eventos adversos se presentaron a dosis de 9 mg/día, 5 pacientes (55.5%) de los 9 pacientes incluidos al inicio, tuvieron eventos adversos directamente relacionados con ENA 713 (siendo el motivo de abandono del estudio en dos pacientes), 2(22.2%) de los pacientes no tuvieron eventos adversos. Hubo 3 eventos adversos que se consideraron serios en 3 pacientes, pero no relacionados con la droga en estudio: gastroenteritis infecciosa que requirió internamiento para manejo hidroelectrolítico y medicamentoso en la paciente 1, fractura de cadera con reemplazo de la misma en el paciente 5 y cirugía de catarata de ojo izquierdo de manera electiva en la paciente 2.

Hubo retraso en la captación de pacientes e inicio del estudio debido a que no todos los pacientes evaluados cumplían con los criterios de inclusión para este protocolo, así de que hubo que esperar para obtener nuevos candidatos, motivo por el que el reporte actual es un reporte preliminar.

TABLA I CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS Y ANTECEDENTES

VARIABLE	TOTAL 9 (100%)
Sexo.....Masculino	2 (22.2%)
.....Femenino	7 (77.7%)
Origen Mexicano	9 (100%)
Educación.....Elemental	4 (44.4%)
.....Medio-superior	3 (33.3%)
.....Profesional	2 (22.2%)
Alcoholismo.....Intenso	1 (11.1%)
Tabaquismo.....Intenso	3 (33.3%)
Antecedente familiar de EA.....	0 (0%)
Terapia estrogénica	2 (22.2%)
Antecedente de uso de anticolinesterásico.....	0 (0%)

TABLA 2 ENFERMEDADES CONCOMITANTES

ENFERMEDAD	TOTAL (n=9) (%)	
Hipertensión arterial sistémica	5	(55.5%)
Hipercolesterolemia*	2	(22.2%)
Enfermedad pulmonar obstructiva	1	(11.1%)
Antecedentes quirúrgicos	4	(44.4%)

**TABLA 3 PRUEBAS COGNOSCITIVAS Y NEUROPSICOLOGICAS
(EFICACIA DE ENA 713)**

Paciente	Prueba	Basal	Visita 6	Visita 8
1	EEMM	17	21	18
	Recuerdo de palabras	6,7,8	7,7,5	7,6,5
	Nominación	1	1	0
	Orientación	3	3	4
2	EEMM	13	15	17
	Recuerdo de palabras	8,7,8	8,4,6	8,6,7
	Nominación	2	2	2
4	EEMM	16	24	18
	Recuerdo de palabras	7,6,7	5,2,5	8,5,3
	Nominación	1	1	2
5	EEMM	13	16	13
	Recuerdo de palabras	8,8,6	8,8,7	88,9
	Nominación	1	1	1
6	EEMM	13	15	
	Recuerdo de palabras	6,7,6	6,8,6	
	Nominación	1	1	
8	EEMM	12	14	
	Recuerdo de palabras	10,9,10	10,10,10	
	Nominación	3	3	
	Orientación	6	3	

TABLA 4 RESULTADOS DE LAS PRUEBAS ESTADISTICAS (n=6)

<u>Prueba realizada</u>	<u>Valor de "p"</u>
Examen Minimental	0.015 (S)
Recuerdo de palabras	0.253 (NS)
Nominación	Muestra insuficiente
Orientación	0.253 (NS)

TABLA 5 ESCALA DE OBSERVACION DEL CUIDADOR

ASPECTOS EVALUADOS	PACIENTE					
	1	2	4	5	6	8
Memoria	x					
Actividades instrumentales	x	x	x			
Autocuidado						
Estado animico mejor			x			
Conducta social	x	x		x	x	
Conducta perturbada						

TABLA 6

EVENTOS ADVERSOS CON ENA 713

EVENTO	3	6	9	12
	Dosis (mg/día)			
Náuseas		2	2	
Vómito	1	1	2	
Diarrea		1	2	
Cefalea	1			
Vértigo		1	2	
Agresividad			1	
Ansiedad	1		1	
Anorexia			1	
Hipertensión		1		
Gastroenteritis infecciosa (ESA)=		1		
Fractura de cadera (ESA)		1		
Cirugía de catarata (ESA)		0		
ESA= Evento adverso serio				

DISCUSION

De los resultados obtenidos se observa que al evaluar la eficacia de ENA 713 en pacientes con probable Enfermedad de Alzheimer, hay significancia estadística en la diferencia obtenida de los valores basales del Examen Minimental con los valores de la visita 6 (a los 2 meses de tratamiento a dosis de mantenimiento), más sin embargo, no podríamos concluir certeramente en asegurar la eficacia ya que fue la única prueba que resultó con significancia estadística, la muestra fue muy pequeña ($n=6$) y sólo se aplicó la prueba estadística a una evaluación del Examen Minimental post-tratamiento, debido a que sólo contamos con evaluación de la visita 8 en 4 pacientes, una muestra mucho más pequeña para análisis estadístico. En cuanto a la observación del cuidador y la carga al cuidador, el tamaño pequeño de la muestra también limita la evaluación y sólo observamos mejoría en ambas en el paciente 4. Se observó que éste último paciente también tuvo mejoría en el Examen Minimental y sobre todo en la visita 6. El segundo paciente que mostró mejoría en el Examen Minimental y en la observación del cuidador fue el paciente 2.

Los resultados de la seguridad revelan una alta frecuencia de eventos adversos en relación a lo reportado (55.5% vs 17%) y su mayor frecuencia a la dosis reportada (9 mg/día), (15,16). También los eventos adversos serios fueron mayores (33.3% vs 10%), siendo el aparato digestivo el más involucrado, como lo reportado, (16). Por lo encontrado, necesitamos un tamaño de muestra mayor para poder concluir certeramente sobre la eficacia. Lo que es más notorio es que una vez que el paciente llegó a dosis de 12 mg/día, no hubo eventos adversos en ningún paciente y esto es debido quizá a que los pacientes presentan adaptación al medicamento, como lo sugieren otros autores. (16).

Un resultado que llama la atención es el motivo de discontinuación del estudio en nuestros dos pacientes, los eventos adversos directamente relacionados con ENA 713, lo que secundariamente llevó a

aumento en la carga al cuidador y por consiguiente negativa del cuidador a continuar en el estudio, y esta es una situación que debe considerarse en cuenta en la evaluación global de ENA 713 una vez concluido el estudio multicéntrico, ya que con una muestra mucho mayor, quizá los resultados sean diferentes o de mayor apoyo.

En cuanto al grado de demencia, cabe mencionar que si bien uno de los objetivos del estudio fue evaluar pacientes con probable Enfermedad de Alzheimer leve o moderada, no incluimos pacientes con el grado leve de demencia debido a que todos los pacientes que evaluamos caían en el grado de moderada y severa y para fines del estudio sólo nos quedamos con las formas moderadas; esto es debido quizá a la falta de detección de las formas leves por falta de sospecha, lo que lleva a un retraso en el diagnóstico. Por motivo de tiempo, no fue posible concluir nuestra evaluación con 10 pacientes y con las evaluaciones de la visita 6 y 8, pero de cualquier forma reportamos los resultados encontrados.

CONCLUSIONES

- Existe tendencia a la mejoría en el déficit cognoscitivo y la carga al cuidador en pacientes con probable Enfermedad de Alzheimer tratados con ENA 713
- El Examen Minimental mostró mejoría significativa con $p=0.015$ a dos meses de tratamiento con ENA 713
- Existe tendencia a alta frecuencia de eventos adversos directamente relacionados con ENA 713 a dosis de 9 mg/día, siendo el aparato digestivo el más involucrado
- Los eventos adversos, con el aumento secundario de la carga al cuidador, tienden a ser causa frecuente de abandono del estudio.

BIBLIOGRAFIA:

1. Fleming K, Adams A and Petersen R. **DEMENTIA: DIAGNOSIS AND EVALUATION.** Mayo Clin proc 1995;70:1093-1107.
2. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. **PRACTICE PARAMETER FOR DIAGNOSIS AND EVALUATION OF DEMENTIA.** Neurology 1994;44:2203-2206.
3. Adams D, Victor M. **PRINCIPLES OF NEUROLOGY.** 5th de 1993:364.
4. American Psychiatric Association. **DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS.** 4th de, Washington (DC): American Psychiatric Association, 1994:129-133.
5. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, et al. **CLINICAL DIAGNOSIS OF ALZHEIMER DISEASE: REPORT OF THE NINCDS-ADRDA WORK GROUP UNDER THE AUSPICES OF THE DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES TASK FORCE ON ALZHEIMER DISEASES.** Neurology 1984;34:939-944.
6. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. **THE "MINI-MENTAL STATE": a practical method for grading the cognitive state of patients for clinicians.** J Psychiatr Res 1975; 12:189-198.
7. Tedeschi G, Bertolino A, Lundbom N, Bonavita S et al. **CORTICAL AND SUBCORTICAL CHEMICAL PATHOLOGY IN ALZHEIMER'S DISEASE AS ASSESSED BY MULTISLICE PROTON MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPIC IMAGING.** Neurology 1996;47:696-704.
8. Bowen JD, Malter AD, Sheppard L, Kukull WA et al. **PREDICTORS OF MORTALITY IN PATIENTS DIAGNOSED WITH PROBABLE ALZHEIMER'S DISEASE.** Neurology 1996;47:433-439.

9. Fleming K and Evans J. PHARMACOLOGIC THERAPIES IN DEMENTIA. Mayo Clin Proc 1995;70:1116-1123.
10. Farlow M, Gracon SL, Hershey LA et al. A 12-WEEK, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY OF TACRINE IN PATIENTS WITH PROBABLE ALZHEIMER'DISEASE. JAMA 1992;268:2523-2529
11. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR et al. A 30-WEEK RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF HIGH-DOSE TACRINE IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'DISEASE. JAMA 1994;271:985-991
12. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ et al. HEPATOTOXICITY OF TACRINE IN PATIENTS WITH PROBABLE ALZHEIMER'DISEASE. JAMA 1994;271:992-998.
13. Schneider L, Tariot P: FARMACOS PROMISORIOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER; 1994, volumen 4:931-953.
14. Enz A, Boddeke H, Gray J, Spiegel R. PHARMACOLOGIC AND CLINICOPHARMACOLOGIC PROPERTIES OF SDZ ENA 713, A CENTRALLY SELECTIVE ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITOR. Ann-N-Y-Acad_Sci 1991; 640:272-275.
15. Sramek JJ, Anand R, Wardle TS, Hartman RD, Cutler NR. SAFETY/TOLERABILITY TRIAL OF SDZ ENA 713 IN PATIENTS WITH PROBABLE ALZHEIMER'DISEASE. Life Sci. 1996;58(15):1201-1207.
16. Enz A, Amstutz R, Boddeke H, Gmelin G, Malanowski J. BRAIN SELECTIVE INHIBITION OF ACETYLCHOLINESTERASE: A NOVEL APPROACH TO THERAPY FOR ALZHEIMER'S DISEASE. Prog Brain Res 1993;98:431-8

17. Enz A, Boddeke H, Gray J, Spiegel R. PHARMACOLOGIC AND CLINICOPHARMACOLOGIC PROPERTIES OF SDZ ENA 713, A CENTRALLY SELECTIVE ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITOR. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 640:272-5.
18. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, EFFECTS OF TACRINE ON BEHAVIORAL SYMPTOMS IN ALZHEIMER'S DISEASE: An open-label study. *J Geriatr Psychiatric Neurol* 1996;9:1-6.
19. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ et al. THE GLOBAL DETERIORATION SCALE FOR ASSESSMENT OF PRIMARY DEGENERATIVE DEMENTIA. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-1139.
20. Saxton J, Swihart A. NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT OF THE SEVERELY IMPAIRED ELDERLY PATIENT. *Clin Geriatr Med* 1989;5:531-543.
21. Pearlin LI, Millan JT, Simple ST et al. LAS PERSONAS A CARGO DEL ENFERMO Y EL PROCESO DE ESTRES: Consideraciones generales acerca de los conceptos y sus medidas. *El Gerontologo* 1990;30(5):583-594.
22. Larson EB, Reifler BV, Sumi SM et al. DIAGNOSTIC TESTS IN THE EVALUATION OF DEMENTIA: A prospective study of 200 elderly out patients. *Arch Intern Med* 1986;146:197-1922.
23. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. CEREBRAL BLOOD FLOW IN DEMENTIA. *Arch Neurol* 1975;32:632-637.

ANEXO I

CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DSM-IV PARA LA DEMENCIA DEL TIPO ALZHEIMER.

A. El desarrollo de déficits cognoscitivos múltiples manifestados por:

1. Pérdida de la memoria
2. Una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:
 - a) Afasia (trastornos del lenguaje)
 - b) Apraxia (disminución en la capacidad para desarrollar actividades motrices aunque la función motriz esté intacta)
 - c) Agnosia (incapacidad para reconocer o identificar objetos aunque la función sensorial esté intacta)
 - d) Alteraciones en el funcionamiento ejecutivo (es decir, planificación, organización, secuencia, abstracción)

B. Los déficits cognoscitivos en los Criterios A1 y A2 producen una reducción importante en el funcionamiento social u ocupacional y representan una regresión importante con respecto a un nivel de funcionamiento anterior.

C. Después de que se manifiesta la enfermedad, el déficit cognoscitivo va aumentando gradual y continuamente.

D. Los déficits cognoscitivos de acuerdo a los Criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes motivos:

1. Otras condiciones del Sistema Nervioso Central que pueden producir déficits progresivos en la memoria y el conocimiento
2. Condiciones sistémicas que dan lugar a la demencia (por ejemplo hipotiroidismo, déficit de ácido fólico o vitamina B12, infección de HIV)
3. Condiciones inducidas por la sustancia

E. Los déficits no se producen exclusivamente durante el curso de un delirio

F. La alteración no está descrita mejor por otra alteración del Eje I (por ejemplo, trastornos depresivos graves o esquizofrenia)

ANEXO II

CRITERIOS DEL DIAGNOSTICO NINCDS/ADRDA PARA UNA PROBABLE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

I. Los criterios diagnósticos NINCDS/ADRDA para una probable enfermedad de Alzheimer incluyen:

1. Demencia establecida por un examen clínico
2. Déficit en una o más áreas del conocimiento o un único déficit cognoscitivo de progresión gradual, grave
3. Deterioro gradual de la memoria y otras funciones cognoscitivas
4. Ausencia de alteraciones de conciencia
5. Inicio entre los 40 y los 90 años
6. Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que podrían ser la causa de los déficits graduales en la memoria y el conocimiento

II. Información de soporte diagnóstico

A. La prueba siguiente confirma el diagnóstico de una probable Enfermedad de Alzheimer, pero no será una condición previa para incluir al paciente en el estudio:

1. Deterioro gradual de funciones cognoscitivas específicas, tales como afasia, apraxia y agnosia.
2. Deterioro en las actividades de la vida diaria y alteración en las pautas de conducta
3. Antecedentes familiares de alteraciones similares, en particular las confirmadas patológicamente
4. Antecedentes de punción lumbar normal
5. Evidencia de un ritmo normal o cambios no específicos en el EEG, como por ejemplo una actividad incrementada de la onda lenta
6. Evidencia de atrofia cerebral en la tomografía computada (TC) con registros médicos que indican una progresión documentados por una observación en serie

B. Las siguientes condiciones concuerdan con el diagnóstico de probable Enfermedad de Alzheimer, después de excluir las demás causas de demencia:

1. Mesetas en el curso de la progresión de la enfermedad
2. Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, delirios, ilusiones, alucinaciones, exabruptos catastróficos verbales, emocionales o físicos, alteraciones sexuales y pérdida de peso
3. Otras anomalías neurológicas, en particular con la enfermedad avanzada, incluyendo los signos motrices tales como un aumento en la tonicidad muscular, mioclónicas o alteraciones en la marcha
4. Descargas epileptógenas en la enfermedad avanzada
5. TC normal para la edad
6. Variaciones en el inicio, la presentación o el curso clínico del síndrome de la demencia
7. Una segunda alteración cerebral o sistémica suficiente para producir la demencia pero que no se considera la causa de la misma

C. Las siguientes condiciones hacen que el diagnóstico de una probable Enfermedad de Alzheimer sea incierto o improbable y hará que los pacientes sean excluidos del estudio:

1. Ataque apopléctico repentino de demencia
2. Hallazgos neurológicos focales (por ejemplo hemiparesia, pérdida sensorial, déficit de campo visual e incoordinación temprana en el curso de la enfermedad)
3. Descargas epileptógenas o alteraciones en la marcha al comienzo o en las primeras etapas del curso de la enfermedad.

ANEXO III EXAMEN MINIMENTAL

¿Fué realizada esta prueba?

Si

No

1. Orientacion

Codigo 1 = correcto
0 = incorrecto

¿Qué años es?

¿Qué hora es?

¿Qué día es hoy?

¿Qué día de la semana es hoy?

¿En qué mes estamos?

¿Qué país es este?

¿Qué ciudad es esta?

¿Qué colonia es esta?

¿Como se llama este hospital?

¿En qué piso/dto. estamos ahora?

2. Recordar el nombre de tres objetos

Preguntar al sujeto si puede memorizar esta prueba. Después preguntar los nombres de 3 objetos no relacionados, claramente y despacio, acerca de un segundo para cada uno, "papel, bicicleta, cuchara". Después tiene que decir las palabras, preguntar si las puede repetir. La primera repetición determina su escala (0-3), pero esperar hasta que pueda repetir las, hasta 5 pruebas. Si no aprende eventualmente las palabras, no se puede repetir la prueba.

Escala 0-3

3. Atencion y Calculo

Preguntar al sujeto empezando con 100 y restar 7 a 100 y guardar la sustracción de 7. Parar después de 5 sustracciones (93,86,79,72,65). El número total de la escala son las respuestas correctas. Preguntar al sujeto los días de la semana hacia atrás a partir del domingo (domingo, sábado, viernes, jueves, miércoles, martes, lunes=5). El número más alto es el anotado.

Escala 0-5

4. Recordar los objetos del punto 2

Preguntar al sujeto si puede repetir las 3 palabras que antes se le había hecho recordar.

Escala 0-3

5. Denominar

- a. Mostrar al sujeto un reloj y preguntarle que es.
- b. Repetir con un lápiz.

Escala 0-2

6. Repetición de la frase

Preguntar al sujeto que repita la frase "El mundo es redondo". No se debe decir "ni no, ni si, ni pero" Hacer solo una prueba.

Escala 0-1

7. Compresión verbal

El sujeto tiene que seguir esta orden "Tome este papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad y déjelo en el suelo".

La escala es un punto por cada parte ejecutada correctamente.

Escala 0-3

8. Compresión escrita

En una pieza de papel, escribir la oración - "Cierra tus ojos" lo suficientemente grande y entendible para que el sujeto pueda leer claramente. Preguntarle que la lea y que haga lo que dice.

La escala es un punto solo si el cierra sus ojos.

Escala 0-1

9. Escritura de una frase

Dar al sujeto un hoja blanca y decirle que escriba una oración. No dictar la oración, el tiene que escribir espontáneamente. Debe contener un sujeto, un verbo y un complemento. La gramática y puntuación no son evaluadas

Escala 0-1

10. Copia un dibujo

En una hoja blanca, dibujar un pentágono, decirle que la copie exactamente. Todos los ángulos deben ser representados. El temblor y rotación son ignorados

Escala 0-1

Total

Firma

ANEXO IV ESCALA DE DETERIORO GLOBAL

NIVELES DE FUNCIONAMIENTO COGNOSCITIVO DEL PACIENTE:

- | | |
|--|---|
| 1. Ningún decline cognoscitivo | Ninguna queja subjetiva de déficit de memoria , ni evidencia al interrogatorio |
| 2. Muy leve decline cognoscitivo | Queja subjetiva de déficit de memoria (olvido de objetos situados en sitios familiares u olvido de nombres), ninguna evidencia objetiva de déficit de memoria |
| 3. Leve decline cognoscitivo | Manifestaciones en más de uno de lo siguiente:
perdersse en un lugar no familiar, quienes lo rodean se dan cuenta del pobre desempeño, poca retención del material leído, pierde objetos de valor, déficit de concentración. Déficit objetivo de memoria. |
| 4. Moderado decline cognoscitivo | Poco conocimiento de eventos recientes, algún déficit de memoria de la historia personal, habilidad disminuída para viajar, negociar, incapacidad de realizar tareas complejas, reconoce personas, caras y lugares que son familiares. Negación es el mecanismo de defensa. |
| 5. Moderadamente severo decline cognoscitivo | Incapaz de recordar aspectos relevantes de la vida diaria (nombres de familiares cercanos, el nombre de la escuela a la que asistió, desorientación en tiempo y lugar, requieren asistencia para vestirse. |
| 6. Severo decline cognoscitivo | Olvidan el nombre del cónyuge, son completamente dependientes para sobrevivir, pueden ser incontinentes, cambios de personalidad y emocionales |
| 7. Muy severo | Se pierden todas las habilidades verbales, no habla, incontinencia de orina, requiere asistencia para bañarse y alimentarse, pierde habilidad para caminar |

Número _____

ANEXO V PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

1. PRUEBA DE RECORDATORIO DE PALABRAS

Al empezar la primera prueba, el entrevistador dará las siguientes instrucciones:

"Yo voy a mostrarte algunas palabras, una por una. Por favor lee cada palabra en voz alta y trata de recordarla, porque después yo te preguntaré que trates de recordar todas las palabras que yo te mostre"

El sujeto lee en voz alta las 10 palabras expuestas por 2 segundos cada una. El sujeto después las repetirá en voz alta. Se darán tres ensayos de lectura y repeticiones

		No			No			No
	Recordado	Recordado		Recordado	Recordado		Recordado	Recordado
Mesa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Lápiz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Manzana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Silla	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ventana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manzana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Puerta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pluma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mesa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Puerta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ventana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lápiz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Manzana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Silla	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pluma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Lápiz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puerta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Silla	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mesa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ventana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pluma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Total			Total			Total		
no recordado			no recordado			no recordado		

Indicar el número de palabras que no recordó en cada ensayo

2. NOMBRAR OBJETOS Y DEDOS DE LA MANO

El paciente dirá el nombre de 12 objetos que se le mostrarán, si no responde, entonces el examinador le dirá para que sirve cada objeto, si aún así no responde, entonces pasar al siguiente objeto.

OBJETOS	AYUDA DEL PACIENTE EN DIFICULTAD	CORRECTO	INCORRECTO
Flores	Crecen en el jardín	_____	_____
Cama	Se usa para dormir	_____	_____
Lápiz	Sirve para escribir	_____	_____
Máscara	Cubre tu cara	_____	_____
Tijeras	Cortan papel	_____	_____
Peine	Se usa para peinar	_____	_____
Armónica	Instrumento musical	_____	_____
Estetoscopio	Se usa para oír el corazón	_____	_____
Cartera	Para guardar monedas	_____	_____
Tenazas	Para recoger objetos	_____	_____
Silbato	Lo usan los árbitros	_____	_____
campana	Suena en la iglesias	_____	_____

El paciente debe nombrar los dedos de la mano dominante:

DEDO	CORRECTO	INCORRECTO
Pulgar	_____	_____
Índice	_____	_____
Medio	_____	_____
Anular	_____	_____
Meñique	_____	_____

Total de incorrectos (objetos y dedos) _____

Calificación: 0=0-2 incorrectos
 1= 3-5 incorrectos
 2=6-8 incorrectos
 3=9-11 incorrectos
 4=12-14 incorrectos
 5=15-17 incorrectos

Calificación: _____

3. ORIENTACION: Preguntar lo siguiente, el total de incorrectos es la calificación
 Nombre completo, día, fecha, mes, año, estación, hora del día, lugar

ESTA TAREA NO DEBE
 SER REALIZADA EN LA
 SALA DE LA BIBLIOTECA

ANEXO VI

ESCALA DE OBSERVACION POR EL CUIDADOR (Nosger versión ii)

Instrucciones: Estamos interesados en ver como ha estado actuando este paciente en las últimas dos semanas. Para esto hay 30 declaraciones las cuales deben coincidir con el grado observado en el paciente. Leer cada declaración y asegurar que en cada cuadro marcado corresponda al comportamiento del paciente lo mejor posible.

	Todo el tiempo	Mayor parte del tiempo	A menudo	Algunas veces	Nunca
1 Se rasura, maquilla o peina sin ayuda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Sigue su programas favoritos de radio y T.V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Refiere haberse sentido triste	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Inquieto durante la noche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Interesado en los que ocurra a su alrededor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Trata de mantener su cuarto y pertenencia arregladas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Controla su defecación.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 Recuerda un punto de la conversación tras ser interrumpido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Va de compras menores (diario, abarrotes, etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 Refiere que nada la importa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 Continúa con su entrenamiento preferido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 Repite el mismo punto de la conversación una y otra vez	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13 Apariencia triste y llorosa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 Apariencia limpia y arreglada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15 Se la pasa vagando	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Todo el tiempo	Mayor parte del tiempo	A menudo	Algunas veces	Nunca
16 Recuerda los nombres de amigos o familiares cercanos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17 Ayuda a otros hasta donde le es físicamente posible	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18 Sale vestido inapropiadamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19 Esta orientado en ambientes habituales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20 Al abordárselo parece molesto o irritable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21 Establece contacto con la gente que lo rodea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22 Recuerda donde se pone la ropa y otras cosas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23 Es verbal o físicamente agresivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24 Controla sus emociones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25 Parece alegre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26 Mantiene contacto con familiares y/o amigos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27 Confunde la identidad de algunas personas con otras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28 Disfruta con los eventos (fiestas, visitas, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29 Se muestra positivo y amistoso al conversar con familiares y/o amigos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30 Se muestra atento, no sigue instrucciones y/o reglas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Comentarios: _____

Relación de Contacto (e.g., esposa, hijo, etc.): _____

ANEXO VI Continuación

CARGA AL CUIDADOR

**Por favor contestar las siguientes preguntas con estos puntos
0 = Nunca, 1 = Raro, 2 = Algunas Veces, 3 =Frecuentemente, 4 =Siempre.**

- 1.- Siente usted que su salud haya sufrido por cuidar a su paciente

- 2.- Siente que no tiene tanta privacidad como deseara por cuidar a su paciente

- 3.- Siente que su vida social ha sufrido por cuidar a su paciente

- 4.- Siente o ha sentido que no podrá cuidar a su paciente ya por mucho tiempo.

- 5.- Siente que ha perdido el control de su vida desde que cuida a su paciente

- 6.- Desaría usted dejarle el cuidado de su paciente a otra persona.

- 7.- Se siente alguna vez sobrecargado por cuidar a su paciente.

Que tanto se alteran las siguientes actividades por cuidar a su paciente.

A = Para nada B = Un poco C = Mucho

- 1.- Sueño _____
- 2.- Preparación de la comida _____
- 3.- Tiempo de recreo _____
- 4.- Labores del hogar _____

Paciente: _____ Fecha: _____

Cuidador: _____

ANEXO VII

LISTA DE MEDICAMENTOS CONCOMITANTES NO PERMITIDOS DURANTE LA ADMINISTRACION DE ENA 713

ANTICOLINERGICOS.....	Escopolamina, belladona, benztropina, ciproheptadina, dicitlomine, difenhidramina, dramamine, flavoxato, prometazina, trihexifenidilo, trimetobenzamida, meclozine, oxibutinina, proclorperazina.
ANTINEOPLASICOS.....	Tamoxifén
ANTIPARKINSONICOS.....	Amantadina, bromocriptina, deprenil, levodopa pergolide, selegiline
ANTIVIRALES.....	Aciclovir
COLINOMIMETICOS.....	Betanecol, piridostigmina, tacrina
ESTIMULANTES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	Anfetaminas, metilfenidato, pemolina
ESTIMULANTES DE MEMORIA.....	Acetil levocarnitina, aniracetam, buflomedil, alfoscerato de colina, cinarizina, citicolina, ciditina deanoli, dihidroergocristina, flunarizina, levoglutamide, nafdrofuril, nicergolina, alfoscerato de olamina, oxiracetam, fosfatidilserina, piracetam, pirisudanol, pramiracetam, protirelin, alfoscerato de serina, vinvurnine, vincamina.
HEMORREOLOGICOS.....	Pentoxifilina
MESILATOS ERGOLOIDES.....	Mesilatos ergoloides
QUELANTES.....	Penicilamina
SUPLEMENTOS DIETETICOS.....	Bitartrato de colina, coenzima Q10, ginko biloba L-triptofano, lecitina y asociados.
USO GASTROINTESTINAL.....	Difenoxilato, atropina

ANEXO VIII.

ESCALA ISQUEMICA DE HACHINSKI MODIFICADA

Marcar según corresponde "presente" o "ausente" y sumar los valores correspondientes solamente a los marcados como "presentes". La suma total de los puntos dará la Escala isquémica. Escala menor o igual a 4 es consistente con probable Enfermedad de Alzheimer.

CARACTERISTICA	AUSENTE	PRESENTE	VALOR
<i>Inicio súbito</i> por ejem. reporte de inicio rápido con conocimiento de que cambios graduales también ocurrieron	_____	_____	2
<i>Deterioro progresivo</i> por ejem. deterioro cognoscitivo desde el inicio, ocurriendo durante días a semanas seguido por una fase de meseta	_____	_____	1
<i>Síntomas somáticos</i> por ejem. cefalea, tinnitus, dolor de pecho, malestar general	_____	_____	1
<i>Labilidad emocional</i> por ejem. llanto y risa incontinentes	_____	_____	1
<i>Historia de Hipertensión</i> por ejem. presión arterial mayor de 160/110 mmHg en tres lecturas sucesivas, requiriendo modificación dietética	_____	_____	1
<i>Historia de EVC</i> por ejem. hemiparesia o afasia	_____	_____	2
<i>Síntomas neurológicos focales</i> por ejem. ceguera monocular transitoria debilidad o pérdida sensorial unilateral, diplopia que persista horas, convulsiones	_____	_____	2
<i>Signos neurológicos focales</i> por ejem. rigidez asimétrica, respuesta plantar extensora, nistagmus, hiperreflexia asimétrica.	_____	_____	2

Yo _____, acepto participar en el estudio "SEGURIDAD Y EFICACIA DE ENA 713 EN PACIENTES AMBULATORIOS CON PROBABLE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER DEL HECMN SXXI" y declaro que se me ha informado (a) por el (la) Doctor (a) _____, acerca de los potenciales beneficios y riesgos del tratamiento con ENA 713

El beneficio del estudio consistirá principalmente en una aportación al conocimiento de nuevas alternativas para tratar los síntomas de mi enfermedad. Los posibles riesgos y efectos secundarios del uso de ENA 713 son principalmente: náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal e hipotensión. Con motivo del presente estudio NO se me realizarán procedimientos de diagnósticos ni terapéuticos diferentes a los habituales para mi enfermedad o requeridos para el estudio, así mismo se me ha informado de la posibilidad de discontinuar medicamentos que habitualmente ingiero si estos interfieren con los objetivos del estudio siempre y cuando la suspensión de estos medicamentos no representen riesgo para mí; además se me ha informado sobre la posibilidad de instalar medicamentos adicionales si se presentan efectos colaterales con ENA 713. Se me ha informado de los lineamientos del estudio y motivos por los cuales podría ser discontinuado del mismo.

Expreso mi libre consentimiento para recibir el tratamiento antes mencionado, así como a efectuarme los exámenes médicos necesarios. Me reservo el derecho a solicitar, en cualquier momento del estudio, mayor información acerca de los medicamentos de estudio, retirar el consentimiento y terminar la participación en este estudio, sin que esto tenga repercusiones en el cuidado médico que deba tener.

Estoy de acuerdo en que concluido el estudio, el Instituto Mexicano del Seguro Social no se compromete a proporcionarme el medicamento ENA 713 y que los resultados de este estudio se publiquen en revistas médicas, siempre y cuando se guarde en el anonimato mi identidad.

Firma del paciente
(O persona a cargo del paciente)

Fecha

Firma del médico

Nombre o firma del testigo

I. DATOS OBTENIDOS DE LA VISITA BASAL

- 1. Paciente (número): _____
- 2. Iniciales: _____
- 3. Edad (años): _____
- 4. Sexo (M/F): _____
- 5. Origen: _____
- 6. Educación (elemental, superior, profesional): _____
- 7. Antecedente de tabaquismo (sí/no): _____
 Marcar Leve: _____ Moderado: _____ Intenso: _____
 Marcar si continúa: _____
- 8. Antecedente de alcoholismo (si/no): _____
 Marcar Leve: _____ Moderado: _____ Intenso: _____
 Marcar si continúa: _____
- 9. Antecedente de terapia estrogénica (si/no): _____
 Tiempo de tratamiento (años): _____
 Marcar si continúa: _____
- 10. Antecedentes familiares de Enf. De Alzheimer (si/no): _____
 Marcar si es de primer grado (padres, hnos, hijos): _____
- 11. Enfermedades concomitantes y evolución:

<u>Enfermedad</u>	<u>Evolución (años)</u>
-------------------	-------------------------

12. Medicación concomitante:

<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Admón</u>	<u>Indicación</u>	<u>Tiempo de admón.</u>

- 13. Recibió un inhibidor de colinesterasa (si/no): _____
 Especificar nombre y tiempo de admón: _____

- 14. Grado de demencia (marcar)
 Leve: _____ Moderada: _____
- 15. Valor de la Prueba isquémica de Hachinski modificada: _____
- 16. Signos vitales:

- Peso (kg): _____
- TA acostado: _____ TA de pie (1 min): _____
- TA de pie (5 min): _____
- Especificar anormalidades: _____
18. Examen físico (normal/anormal): _____
- Especificar: _____
19. Electrocardiograma (normal/anormal): _____
- Especificar: _____
20. Laboratorio (normal/anormal): _____
- Especificar: _____
21. TAC o IRM de cráneo (normal/anormal): _____
- Especificar: _____
22. Examen Minimental (puntos): _____
23. Escala de deterioro global: _____
24. Pruebas Neuropsicológicas:
- Recuerdo de palabras (valores): _____
- Nominación de objetos y dedos: _____
- Orientación: _____
25. Escala de observación del cuidador (Nosger): _____
26. Carga al cuidador: _____
27. Tiempo y días de trabajo perdidos por el cuidador _____
28. Perfil sociodemográfico del cuidador: _____

II. VISITAS CORRESPONDIENTES A TITULACION Y MANTENIMIENTO DE LA DOSIS.

29. Eventos adversos durante la titulación (si/no):

Si es sí, especificar:

Evento adverso: _____

Marcar si fue considerado serio: _____

Relacionado con el medicamento de estudio (si/no): _____

Tratamiento empleado: _____

Tiempo en que ocurrió: _____

Evolución final del evento adverso: _____

30. Dosis de mantenimiento: _____

31. Cambios en el Electrocardiograma (si/no): _____

Especificar: _____

Tiempo en que ocurrió: _____

A qué se atribuyó _____

Medidas tomadas _____

32. Cambios en el Laboratorio (si/no): _____

Especificar: _____

Tiempo en que ocurrió: _____

A qué se atribuyó _____

Medidas tomadas _____

31. Examen Minimental (valoraciones posteriores): _____

En qué tiempo ocurrieron los cambios: _____

32. Cambios en la Escala de deterioro global (si/no): _____

Especificar: _____

33. Cambios en Pruebas Neuropsicológicas (si/no): _____

Especificar: _____

34. Cambios en Escala de observación del cuidador (si/no) _____

Especificar: _____

35. Cambios en la carga al cuidador (si/no): _____

Especificar: _____

36. Cambios en la medicación concomitantes (si/no): _____

Causas de dicho cambio: _____

