

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Potencial terapéutico de los fármacos antidiabéticos en la enfermedad de Alzheimer

Revisión sistemática de la eficacia y seguridad de la insulina intranasal y los hipoglucemiantes orales

Egilea /Autor:
Ane Larrazabal Maruri
Zuzendaria / Director/a:
Teresa Morera Herreras

RESUMEN

Numerosas evidencias relacionan la DM con el deterioro de las funciones cognitivas. Aunque la interacción molecular precisa entre ambas enfermedades no se conoce aún, se ha sugerido que la hiperglucemia periférica crónica y la resistencia a insulina podrían ser mecanismos subyacentes de las alteraciones cognitivas en pacientes geriátricos con DM. Así, se ha sugerido que fármacos antidiabéticos podrían ser una potencial herramienta terapéutica en el tratamiento de la EA.

El principal objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia y seguridad de la insulina intranasal y antidiabéticos orales en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) o deterioro cognitivo leve amnésico (aMCI) en términos de mejora cognitiva y de incidencia de eventos adversos, respectivamente.

Para realizar la revisión sistemática se llevó a cabo la búsqueda de ensayos clínicos en la base de datos PubMed sobre fármacos antidiabéticos y EA. Se extrajeron las variables previamente establecidas a partir de los textos completos de los ensayos seleccionados y considerados de calidad según las directrices del grupo CONSORT. En esta búsqueda sistemática se obtuvieron un total de 16 ensayos, 8 sobre insulina, 1 sobre metformina, 5 sobre rosiglitazona y 2 sobre pioglitazona. Asimismo, se el trabajo fue completado con otro tipo de publicaciones, dos libros y la página web National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS).

Como conclusión de los ensayos clínicos analizados podría decirse que la actuación farmacológica a nivel de la resistencia cerebral a insulina puede producir una mejoría cognitiva o un enlentecimiento del deterioro cognitivo asociado a la EA. De hecho, la insulina administrada por vía intranasal se muestra como un fármaco eficaz y seguro que podría emplearse como tratamiento prometedor en la mejoría del deterioro cognitivo. Por otro lado, los hipoglucemiantes orales muestran un buen perfil de seguridad, obteniéndose efectos beneficiosos en términos de eficacia con metformina y PGZ.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Diabetes Mellitus	1
1.1.1. Concepto y epidemiología	1
1.1.2. Complicaciones de la Diabetes Mellitus.....	2
1.2. Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo asociados a la Diabetes Mellitus.....	3
1.2.1. Epidemiología.....	4
1.2.2. Mecanismos fisiopatológicos que relacionan enfermedad de Alzheimer y Diabetes Mellitus	5
1.2.2.1. Señalización alterada de insulina	5
1.2.2.2. Otros mecanismos	7
1.2.3. Tratamiento actual de la enfermedad de Alzheimer	7
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVO	8
3. METODOLOGÍA	8
3.1. Estrategia de búsqueda.....	8
3.2. Criterios de selección.....	9
3.3. Criterios de exclusión	10
3.4. Extracción de los datos y valoración de calidad	10
3.5. Síntesis y análisis de datos.....	10
4. RESULTADOS	11
4.1. Insulina.....	11
4.2. Metformina	20
4.3. Glitazonas	21
4.3.1. Rosiglitazona	21

4.3.2. Pioglitazona	29
5. DISCUSIÓN.....	31
5.1. Insulina.....	33
5.1.1. Insulina intravenosa	33
5.1.2. Insulina intranasal	33
5.1.3. Insulina intranasal, APO-E4 y diferencias de género	34
5.1.4. Seguridad	35
5.2. Metformina	36
5.3. Rosiglitazona.....	36
5.3.1. Monoterapia con RSG	36
5.3.2. Monoterapia con RSG vs. RSG+donepezilo	37
5.3.3. Seguridad	37
5.4. Pioglitazona.....	38
5.4.1. Monoterapia con PGZ.....	38
5.4.2. Seguridad	38
5.5. Comparación de insulín intranasal, metformina, RSG y PGZ en términos de eficacia y seguridad	38
6. CONCLUSIONES	41
7. BIBLIOGRAFÍA	42

ANEXOS

Anexo 1: Principales características de los fármacos actuales para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Anexo 2: Diagrama del proceso de búsqueda y selección de los ensayos clínicos

Anexo 3: Criterios de McKhann para el diagnóstico clínico de la EA

Anexo 4: Criterios de Petersen para diagnosticar deterioro cognitivo leve

Anexo 5: CONSORT 2010. Lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado

Anexo 6: Adaptación española del Mini Mental State Examination (MMSE)

Anexo 7: Dementia Severity Rating Scale (DSRS)

Anexo 8: The Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog)

Anexo 9: ADAS-Jcog

Anexo 10: The Clinician's Interview Based Impression of Change with Caregiver Input CIBIC+

Anexo 11: The Disability Assessment for Dementia (DAD)

Anexo 12: Clinician's Global Impression scale (CGI)

Anexo 13: WMS-R logical memory I

Anexo 14: Tabla resumen de los artículos incluidos en el presente trabajo

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DIABETES MELLITUS

1.1.1. Concepto y epidemiología

La Diabetes Mellitus (DM) abarca a un grupo de enfermedades metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambas (OMS, 1999). Se distinguen dos tipos de DM: la DM de tipo 1 (DM1), correspondiente a la entidad anteriormente denominada DM insulino-dependiente o juvenil, en la que la destrucción de las células del páncreas conduce a una deficiencia absoluta de insulina; y la DM de tipo 2 (DM2), denominada no insulino-dependiente o de inicio en la edad adulta, que constituye el tipo más común de DM (89-90% de los casos), en la que existe una utilización ineficaz de la insulina.

La prevalencia mundial de la DM en adultos (mayores de 18 años) ha aumentado considerablemente en las últimas décadas (del 4,7% en 1980 al 8,5% en 2014). Según datos del año 2014, el número de personas con DM era de 422 millones. En el año 2015, la DM fue la causa directa de 1,6 millones de muertes y, en 2012, otros 2,2 millones murieron a causa de la hiperglucemia, la mitad de los cuales eran personas <70 años (OMS, 2017). Las predicciones a futuro no son muy alentadoras, ya que, según la OMS, la DM será la séptima causa de mortalidad en 2030¹.

A la vista de estos datos es incuestionable que esta patología constituye un importante problema de salud pública en el siglo XXI, especialmente la DM2, que afecta ya a aproximadamente a un 6% de los adultos en todo el mundo y se está volviendo más común entre los jóvenes (<30 años). Esta mayor prevalencia, sumado al envejecimiento, la concurrencia de factores de riesgo asociados con el estilo de vida moderno en países desarrollados y en desarrollo (longevidad, obesidad, sedentarismo, hipertensión) y la crisis mundial (con un impacto negativo en el estilo de vida y sistemas de salud), hace de la DM2 una pesada carga socioeconómica (en España en 2002, entre el 6,3 y 7,4% del gasto sanitario era atribuible a la DM2)¹. Por otra parte, su carácter crónico y sus complicaciones a largo plazo (neuropatía

periférica y autonómica, accidente cerebrovascular, retinopatía, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal) hacen que tenga también un impacto significativo en la calidad de vida, así como en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes².

1.1.2. Complicaciones de la Diabetes Mellitus

Los pacientes con DM desarrollan complicaciones a largo plazo, en las que la intensidad y duración de la hiperglucemia no es el único factor determinante, interviniendo también la hipertensión arterial, la dislipemia y el tabaquismo³. Las complicaciones crónicas de la diabetes se clasifican en microangiopáticas (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y macroangiopáticas (ateromatosis)⁴.

La retinopatía diabética (RD) es la segunda causa de ceguera en el mundo occidental y es la complicación crónica más frecuente que presentan los diabéticos, estando su prevalencia relacionada con la duración de la diabetes³.

La nefropatía diabética es la causa principal de insuficiencia renal en el mundo occidental y una de las complicaciones más importantes de la diabetes de larga evolución, presentando un 20-30% de los pacientes evidencias de nefropatía³.

La neuropatía está presente en el 40-50% de los diabéticos después de 10 años del comienzo de la enfermedad, aunque menos del 50% presentan síntomas. Su prevalencia aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad y con la edad del paciente, relacionándose su extensión y gravedad con el grado y duración de la hiperglucemia³. La neuropatía sensitiva tiene una prevalencia del 65% a los 25 años de evolución de la DM. Suele ser simétrica e insidiosa y afectar a las extremidades inferiores, con una distribución denominada «en calcetín». En cuanto a la neuropatía autonómica, ésta afecta al 20- 40% de los diabéticos, aunque sólo el 5% presenta síntomas³. La afección aislada del sistema vegetativo es rara y suele acompañarse de manifestaciones de neuropatía sensitiva⁴.

Por otro lado, la macroangiopatía es la afectación arterioesclerótica de los vasos de mediano y gran calibre. Las enfermedades cardiovasculares suponen la principal causa de morbilidad y mortalidad entre las personas con DM³, siendo el riesgo de padecer enfermedad cerebrovascular o coronaria o de fallecer por su causa de 2 a 3 veces superior al de la población general, y el riesgo de presentar enfermedad

vascular periférica 5 veces mayor. Se estima que el 5% de la población diabética desarrollará una lesión de pie diabético y el riesgo acumulativo a lo largo de su vida puede llegar al 25% y entre el 5%-15% requerirá una amputación⁴.

Por último, se ha descrito que los pacientes con DM2 tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia, tanto de origen vascular como enfermedad de Alzheimer (EA). Por lo tanto, el aumento de incidencia de EA que se produce en la población con DM2 podría atribuirse a la neurodegeneración provocada o acelerada por la propia diabetes⁵.

1.2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DETERIORO COGNITIVO ASOCIADOS A LA DIABETES MELLITUS

La EA es una enfermedad degenerativa fatal y progresiva del cerebro². Se caracteriza clínicamente por un comienzo insidioso y un deterioro progresivo de la función cognitiva, la cual generalmente comienza con un declive en las funciones de la memoria⁶, adquiriendo proporciones epidémicas a medida que la población mundial envejece. Actualmente es la causa más común de demencia y representa el 50-70% de todos los casos diagnosticados⁷.

En la fisiopatología de la EA se han descrito dos características principales: placas -amiloides extracelulares compuestas principalmente por una pequeña proteína, amiloide- (A β), y marañas neurofibrilares compuestas de proteína tau hiperfosforilada y agregada. Considerable evidencia genética, bioquímica, molecular y patológica respalda la "hipótesis A β ", postulando que la acumulación excesiva de esta proteína es el evento patológico primario, que aumenta los niveles de tau fosforilada y la formación de ovillos neurofibrilares, seguido de disfunción sináptica, neuroinflamación, neurodegeneración y, en última instancia, demencia⁸.

Por otro lado, la obesidad, la resistencia a insulina, la dislipemia aterogénica, la hipertensión y estados protrombóticos y proinflamatorios pueden ser predictores de enfermedad cerebrovascular, infarto isquémico y disminución cognitiva y demencia acelerada⁹.

1.2.1. Epidemiología

Según el World Alzheimer Report (2015), se estima que 47 millones de personas en todo el mundo padecen demencia. Se espera que el número de casos sea, al menos, el doble cada 20 años, llegando a casi 132 millones de casos en 2050. El impacto económico asociado con la demencia es enorme y está en aumento⁶. Debido a ello, existe una necesidad urgente de encontrar intervenciones que prevengan, retrasen el inicio, disminuyan la progresión o mejoren los síntomas de la EA¹⁰.

Asimismo, los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes diabéticos tienen una mayor incidencia de discapacidad cognitiva y un mayor riesgo de desarrollar EA¹¹, incrementándose ésta en un 50-60% en la DM2¹² (riesgo relativo de 1,46)¹³. De hecho, se ha estimado que un 6-10% de los casos de demencia son directamente atribuibles a la DM¹⁴. Además, el aumento de las pruebas ha arrojado luz sobre la resistencia a la insulina celular o la insuficiencia de insulina en los cerebros de pacientes con EA, incluidos los que no tienen diabetes, por lo que la EA a menudo se conoce como "diabetes tipo 3"¹¹.

Dentro de los factores de riesgo, solamente concentraciones muy altas de hemoglobina glicosilada (HbA1c >10% o >86 mmol/mol) están asociadas con un aumento moderado del riesgo de demencia. Además, complicaciones microvasculares periféricas, desarrolladas como resultado de una exposición prolongada a hiperglucemia; la albuminuria, como marcador de nefropatía, la retinopatía y la incidencia de episodios severos de hipoglucemia se han asociado con un deterioro cognitivo acelerado y un riesgo incrementado de demencia en pacientes con DM2. Esto último también se ha asociado con la enfermedad cerebral y macrovascular periférica (derrame cerebral, infarto miocárdico, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial periférica) y la depresión¹⁵.

Por otra parte, se ha observado que los portadores del alelo del gen que codifica para la apolipoproteína E, APOE-E4, tienen menor capacidad de reparación neuronal y actividad antioxidante¹⁶, lo que aumenta aún más el riesgo de demencia asociado a DM (un 50-90% en el caso de los homocigotos), describiéndose también un aumento del riesgo en las personas de mediana edad con hiperglucemia o en los individuos con intolerancia a la glucosa¹².

1.2.2. Mecanismos fisiopatológicos que relacionan Enfermedad de Alzheimer y Diabetes Mellitus

1.2.2.1. Señalización alterada de insulina

Se ha comprobado que entre las funciones de la insulina se encuentran el control de los procesos de liberación de neurotransmisores en la sinapsis y la activación de vías de señalización asociadas con el aprendizaje y la memoria a largo plazo. Así, tanto la insulina, como el factor de crecimiento insulínico (IGF), regulan la supervivencia neuronal, el metabolismo de la energía y la plasticidad requeridos en el aprendizaje y la memoria¹⁷.

Debido a ello, se ha sugerido que la resistencia a la insulina y la deficiencia de la misma funcionan como mediadores del deterioro cognitivo y de la neurodegeneración. De manera similar a lo que ocurre en la DM2, la función deteriorada de la insulina también se ha demostrado en la EA, lo que sugiere que la disminución de los niveles y/o acción de la insulina en el cerebro puede constituir el eslabón perdido entre ambas patologías².

Una resistencia o deficiencia de insulina llevaría a una situación de hiperglucemia. La hiperglucemia aguda puede afectar a la memoria de trabajo, la atención e incluso al ánimo del paciente, debido a alteraciones del flujo sanguíneo y osmóticas a nivel neuronal². Por otro lado, aumenta la producción de radicales libres y reduce el poder antioxidante, produciendo daño a los tejidos. El cerebro resulta especialmente sensible a este estrés oxidativo, condición que se ve empeorada debido a que induce una disfunción mitocondrial, con una mayor producción de especies reactivas de oxígeno. Como consecuencia se produce inflamación, defectos en la autofagia y apoptosis o necrosis neuronal¹⁶.

Por tanto, la falta de insulina en el cerebro y la consecuente hiperglucemia, dejan a las neuronas “indefensas” contra el estrés oxidativo, la toxicidad por A β y la apoptosis inducida por altos niveles de glucosa. El A β es especialmente peligroso para las neuronas, ya que reduce aún más la señalización de la insulina y puede alterar los niveles de enzimas protectoras que participan en su degradación¹⁷,

provocando muerte neuronal y favoreciendo la formación de depósitos extracelulares de A^β.

En cuanto a la hipótesis propuesta por De la Monte y Wands (2005) sobre la interrupción en la señalización de la insulina del cerebro como base de la neurodegeneración asociada a la EA y el deterioro cognitivo, ésta se ve apoyada por los siguientes hallazgos: 1) Se ha descrito una disminución de los niveles de insulina y expresión de receptor de insulina (IR) en el cerebro de pacientes con EA^{18,19}, 2) existe una correlación inversa entre el estadio Braak de EA y los niveles de insulina, IGF-1 y -2 y sus receptores²⁰, 3) se ha encontrado una disminución del aclaramiento de insulina y aumento de los niveles de A^β en pacientes con EA^{21,22}, 4) existe una alteración de la función cerebral de insulina tras la inyección intracerebroventricular de estreptozotocina (un modelo animal de EA) que resultó en varias características de EA humana^{23,24} y 5) se ha restaurado la memoria en pacientes con EA con terapia de insulina-glucosa²⁵.

Por otra parte, otro de los mecanismos patogénéticos principales que se plantea es la hiperinsulinemia¹⁶, la cual asociada a la DM2 también ha demostrado aumentar la acumulación de péptido A^β, debido a la competición entre la insulina y A^β por la enzima degradadora de insulina (IDE, la mayor enzima degradadora de A^β) y su subsiguiente inhibición². Asimismo, produce una disminución de la sensibilidad a la insulina de la barrera hematoencefálica (BHE), afectando al metabolismo cerebral de glucosa¹³.

Además de regular los niveles de A^β, la insulina también controla el otro sello neuropatológico de la EA: la proteína tau fosforilada (P-Tau), lo que refuerza su papel como posible eslabón perdido entre la diabetes y la EA. De hecho, se ha demostrado ampliamente que tanto la hiperinsulinemia periférica como la resistencia a la insulina del SNC modulan la fosforilación de tau².

Finalmente, Querfurth y LaFerla (2010) mostraron que, además de la expresión reducida de IDE, los cerebros de pacientes con demencia e hiperglucemia también mostraban daño en el hipocampo, aumento de la proteína P-Tau y aumento de la glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3). Junto con la degradación de A^β mediada por IDE, también se ha demostrado que la insulina modula la actividad de γ -secretasa

y mejora el tráfico de A β desde el retículo endoplásmico y la red trans-Golgi (los sitios principales para la formación de A β) a la membrana plasmática, aumentando así sus niveles extracelulares².

1.2.2.2. Otros mecanismos

Existe una hipótesis vascular de la EA, la cual postula que un primer daño en la microcirculación cerebral (p.e., infarto) no solo contribuye a la patología amiloidea, sino que inicia una vía no amiloidogénica de disfunción y daño neuronal mediada vascularmente, la cual implica un compromiso de la BHE, incrementando la permeabilidad de los vasos sanguíneos, produciendo el derrame de componentes sanguíneos en el cerebro, y, consecuentemente, neurotoxicidad. La disfunción vascular se acompaña a su vez de una disminución de la circulación capilar cerebral, causando múltiples isquemias focales o microlesiones hipóxicas, disminuyendo el aclaramiento de A β , y por tanto contribuyendo a su acumulación en el parénquima y en los vasos sanguíneos., y formando oligómeros neurotóxicos que conducen a disfunción neuronal²⁶.

1.2.3. Tratamiento actual de la EA

Actualmente no existe una terapia que pueda modificar o detener con éxito la progresión de la enfermedad. Los agentes farmacológicos actuales para la EA leve incluyen los inhibidores de la acetilcolinesterasa y los antagonistas del receptor NMDA (ver anexo 1). Sin embargo, no afectan a la patología subyacente de la EA ya que no curan ni modifican el curso de la enfermedad para prevenir la patogénesis de la demencia⁶. Por tanto, solo proporcionan un beneficio sintomático leve y temporal (Alzheimer's Association, 2015). Existe, por tanto, una necesidad médica urgente de agentes terapéuticos eficaces que detengan el progreso de la enfermedad⁶, así como de identificar medidas preventivas y estrategias para retrasar el deterioro cognitivo⁸, ya que se ha visto que los resultados obtenidos en la línea de la hipótesis amiloide no resultan concluyentes. Teniendo en cuenta la relación entre EA y DM2, el uso de fármacos antidiabéticos podría constituir una prometedora herramienta terapéutica¹¹.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVO

Numerosas evidencias relacionan la DM con el deterioro de las funciones cognitivas, de hecho, se estima que el riesgo de desarrollar EA es hasta dos veces mayor en pacientes diabéticos, independientemente de los factores de riesgo vascular. Aunque la interacción molecular precisa entre ambas enfermedades no se conoce aún, se ha sugerido que la hiperglucemia periférica crónica y la resistencia a insulina podrían ser mecanismos subyacentes de las alteraciones cognitivas en pacientes geriátricos con DM.

Actualmente, el tratamiento farmacológico de la EA incluye inhibidores de la acetilcolinesterasa en los primeros estadios y memantina para los pacientes con cuadros más avanzados. Estos fármacos ofrecen una mejora sintomatológica de corta duración y no detienen la progresión de la enfermedad. En este sentido, estudios recientes sugieren que algunos fármacos antidiabéticos podrían ser una potencial herramienta terapéutica en el tratamiento de la EA.

El principal objetivo de este trabajo fue la revisión sistemática a partir de ensayos clínicos del posible potencial terapéutico de los fármacos antidiabéticos en el tratamiento de la EA atendiendo a criterios de eficacia y seguridad.

3. METODOLOGÍA

3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de estudios (ver anexo 2) en la base de datos PubMed empleando los términos MeSH (*Medical Subject Headings*): “*hypoglycemics*” AND “*Alzheimer*”. Asimismo, se delimitó la búsqueda aplicando los siguientes filtros: ensayos clínicos, últimos 10 años y seres humanos.

Se obtuvieron un total de 32 artículos potencialmente relevantes para este trabajo. Tras la realización de cribado fueron excluidos 11 artículos basándose en su título o tras la lectura del resumen, obteniéndose finalmente un total de 21 artículos para su revisión de texto completo. El artículo de liraglutida se descartó por no presentar los resultados del ensayo.

En cuanto a las publicaciones relacionadas con la insulina, se obtuvieron 11 artículos para su revisión de texto completo. De ellos, 2 fueron excluidos por no centrarse en el objetivo de este trabajo y 1 por el tipo de diseño del estudio. Por tanto, se incluyeron un total de 8 ensayos en esta revisión que cumplían los criterios de elegibilidad establecidos.

En el caso de metformina se obtuvo 1 artículo que fue incluido en el estudio ya que cumplía los criterios establecidos, mientras que en el caso de liraglutida el único artículo que se obtuvo de la búsqueda fue excluido del estudio por ausencia de resultados.

Por último, se obtuvieron 8 artículos relacionados con el grupo de las glitazonas, 6 sobre rosiglitazona de los que se excluyó uno por no facilitar información sobre los efectos del tratamiento, y 2 sobre pioglitazona, ambos incluidos en el trabajo por cumplir los criterios de elegibilidad establecidos.

Posteriormente, se realizó otra búsqueda tanto en PubMed como en otras bases de datos (Biblioteca Cochrane) y en páginas como Elsevier y ScienceDirect con el objetivo de encontrar artículos y publicaciones que aportasen información respecto a la Diabetes Mellitus y la enfermedad de Alzheimer. Las citas bibliográficas de los artículos seleccionados también fueron revisadas para la obtención de una información más amplia. Estas búsquedas se realizaron tanto en inglés como en castellano. Se completó el trabajo con los libros "*Harrison. Manual de medicina*"²⁷ y "*Farreras. Rozaman. Medicina Interna*"²⁸, así como con la consulta de la página web National Institute of Neurological Disorders and Stroke²⁹.

3.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

-Población: adultos con EA o deterioro cognitivo leve amnésico (aMCI) (de acuerdo a los criterios diagnósticos de Mckhann y Petersen, anexos 3 y 4) con o sin DM2.

-Intervención: tratamiento con insulina intranasal *versus* comparador (placebo), tratamiento con metformina *versus* comparador (placebo), tratamiento con rosiglitazona *versus* comparador (placebo), tratamiento con pioglitazona *versus* comparador (placebo).

-Resultados: Se consideró como variable de eficacia/respuesta la mejoría cognitiva o enlentecimiento del deterioro cognitivo. Como variable de seguridad/tolerabilidad se tuvo en cuenta la aparición o no de efectos adversos (EA) expresados en valor absoluto o su equivalencia en porcentaje.

-Diseño del estudio: ensayos clínicos aleatorizados.

3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

En este trabajo se excluyeron ensayos no controlados, ensayos en fase I, ensayos que incluyeran a sujetos con demencia vascular, sujetos con otras causas de demencia distintas de EA o aMCI que pudieran interferir en la evaluación del fármaco a estudio (traumatismo craneoencefálico grave, enfermedades psiquiátricas), así como sujetos con enfermedades graves concomitantes (enfermedades cardiovasculares, enfermedades hepáticas y renales).

3.4. EXTRACCIÓN DE DATOS Y VALORACIÓN DE LA CALIDAD

Las variables establecidas se extrajeron a partir de los textos completos de los ensayos clínicos seleccionados y considerados de calidad de acuerdo con la actualización del 2010 de las directrices recomendadas por el grupo CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)³⁰ para ensayos clínicos que se muestra en el Anexo 5.

3.5. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE DATOS

La eficacia fue valorada en términos de mejoría cognitiva o enlentecimiento del deterioro cognitivo mediante las escalas MMSE, DSRS, ADAS-Cog, ADAS-Jcog, CIBIC+, DAD, CBI, WMS-R logical memory-I, CDR, ADCS-ADL, ASL-MRI, RBANS, CGI, WAIS-IV, BNT y SMT (anexos 6-13). La seguridad fue expresada en valores absolutos según la presencia de EA atribuibles a los fármacos estudiados. Para la valoración de los resultados de seguridad, se tuvo en cuenta las directrices emitidas por el grupo CONSORT para ensayos clínicos, en las que indican que aquellos análisis que evalúan la seguridad de un fármaco deben hacerse con intención de tratar y no por protocolo, ya que el hecho de que un paciente abandone un tratamiento puede estar relacionado con la aparición de una reacción adversa.

4. RESULTADOS

4.1. INSULINA

Effects of Insulin and Octreotide on Memory and Growth Hormone in Alzheimer's Disease. Watson G, Baker L, Cholerton B, Rhoads K, Merriam G, Schellenberg G et al. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2009;18(3):595-602.

Ensayo clínico (estudio en fase II) de 6 semanas de duración, aleatorizado, paralelo, doble ciego y controlado en adultos con EA o aMCI y adultos sanos, estratificados según alelo APOE-E4.

Un total de 35 adultos, 16 con problemas de memoria (AD = 7, aMCI= 9) y 19 cognitivamente intactos fueron aleatorizados a 4 grupos diferentes de tratamiento: 1) insulina + dextrosa (20% para mantener los niveles de glucosa en plasma en 100 mg/dL), 2) octreotida (150µg/h), 3) insulina, dextrosa y octreotida y 4) solución salina (placebo), siendo el recuerdo de la historia la medida principal de evaluación de la eficacia.

En la semana 6, se observó que el grupo tratado con insulina mostraban mejor recuerdo tardío de la historia independientemente del genotipo APOE-E4 ($p = 0,0140$), siendo a su vez moderado por el genotipo APOE-E4 ($p = 0,0012$) y mejorando el recuerdo diferido solo en pacientes APOE-E4- ($p = 0,0225$). Por otro lado, la administración de la insulina con la octreotida facilitó el recuerdo de la historia casi en el mismo grado que la insulina sola y tendieron a reducir los niveles de insulina para controles sanos ($p = 0,0636$). En el caso de la octreotida, en los pacientes APOE-E4- las puntuaciones en DRS más altas se asociaron con un mayor grado de facilitación de la memoria inducida ($p = 0,0298$), mientras que los APOE-E4 + tendían a tener una menor facilitación de memoria ($p = 0,0835$). Asimismo, fue el único que aumentó los errores de SOPT ($p = 0,0073$) y que facilitó la memoria en adultos sanos ($p = 0,0122$). Por último, la hiperinsulinemia en ausencia de hipoglucemia aumentó significativamente los niveles de GH en controles sanos ($p = 0,0299$).

Estos autores concluyen que, tanto la insulina como la octreotida modulan la memoria en pacientes con EA y describen una mejora en la memoria inducida por

octreotida en adultos mayores sanos. Además, sugieren que el genotipo APOE-E4 puede modular los efectos cognitivos de la octreotida.

Intranasal Insulin Therapy for Alzheimer Disease and Amnestic Mild Cognitive Impairment: a pilot clinical trial. Craft S, Baker L, Montine T, Minoshima S, Watson D, Claxton A et al. Archives of Neurology. 2012;69(1):29-38

Ensayo clínico (estudio en fase III) de 16 semanas de duración, aleatorizado, paralelo, doble ciego y controlado con placebo, en adultos con aMCI o EA leve a moderada.

Un total de 104 adultos con aMCI (n=64) o EA (n=40) fueron aleatoriamente asignados a 3 grupos de tratamiento para recibir: 1) 20 UI de insulina (n=36 participantes, 10 UI de insulina dos veces al día), 2) 40 UI de insulina (n=38 participantes, 20 UI dos veces al día) o 3) placebo (n=30 participantes solución salina dos veces al día) durante 16 semanas, después del desayuno y la cena con un dispositivo de administración nasal de medicamentos (ViaNase). Los participantes fueron estratificados según si eran o no portadores del alelo APOE-E4. Los participantes que recibieron 40 UI de insulina eran más jóvenes que los participantes asignados a placebo ($p=0,02$). Las medidas primarias de eficacia fueron “Delayed story recall score” y “Dementia Severity Rating Scale (DSRS) score”, y las medidas secundarias the “Alzheimer’s Disease Assessment Scale-cognitive subscale” (ADAS-Cog) y “Alzheimer’s Disease Cooperative Study-activities of daily living (ADCS-ADL) scale”. Asimismo, un subconjunto de participantes fue sometidos antes y después del tratamiento a punción lumbar (n=23) y tomografía de emisión de positrones con fluordesoxiglucosa F18 (n=40).

El tratamiento con 20 UI de insulina mejoró la memoria diferida ($p<0,05$), y ambas dosis de insulina (20 y 40 UI) conservaron la capacidad funcional calificada por el cuidador ($p<0,01$). Ambas dosis de insulina también fueron capaces de preservar la cognición general en los participantes más jóvenes y las habilidades funcionales para adultos con EA ($p <0,05$).

Los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo no cambiaron para los participantes tratados con insulina como grupo, pero en los análisis exploratorios, los cambios en la memoria y la función se asociaron con cambios en el nivel de A 42 y en la

relación de proteína tau a A 42. Los participantes asignados a placebo mostraron una disminución de la captación de fluorodesoxiglucosa.

La media del número total de EA fue mayor para el grupo de 20IU en comparación con el grupo placebo ($p=0,04$), observándose una tendencia similar en la comparación entre el grupo insulina 40 UI y placebo ($p=0,10$). No se produjo ninguno grave relacionado con el tratamiento, siendo la mayoría de ellos menores, como la rinitis leve.

Por lo tanto, la administración de la insulina intranasal estabilizó o mejoró la cognición, la función y el metabolismo cerebral de la glucosa en adultos con aMCI o EA.

Long-acting intranasal insulin detemir improves working memory for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's dementia. Claxton A, Baker L, Hanson A, Cholerton B, Trittschuh E, Morgan A et al. Journal of Alzheimer's Disease. 2015;44:897-906.

Ensayo clínico (estudio en fase II) de 3 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en adultos diagnosticados de aMCI y EA y con estudio del alelo APOE-E4.

Un total de 60 participantes (aMCI $n=39$ y EA $n=21$) fueron asignados aleatoriamente en 3 grupos para recibir 1) 1 dosis diaria de 20 UI de insulina detemir (10 UI detemir b.i.d.), 2) 40 UI de insulina detemir (20 UI b.i.d.) o 3) placebo (salino b.i.d.) durante 21 días. La insulina o el salino se administraron vía intranasal tras el desayuno o la cena con un ViaNase. La medida primaria de evaluación de la eficacia fue la memoria verbal compuesta.

En la tercera semana, se observó una mejoría significativa en el grupo tratado con 40 UI en comparación con el grupo placebo. Esta mejoría sólo se observó en los portadores APOE-E4 ($p=0,02$), mientras que en los no portadores se observó un empeoramiento significativo ($p=0,02$). Asimismo, en la medida de resultado cognitivo se observó una mejoría significativa para el grupo 40 UI en ambas tareas de memoria de trabajo, tanto en la memoria de trabajo verbal ($p=0,03$) como en la memoria visuoespacial ($p=0,04$). El número total de EA fue menor para el grupo en tratamiento con 20 UI que para el grupo placebo ($p<0,05$), siendo estos de carácter

leve (mareo, rinitis leve). No se detectaron episodios de hipoglucemia en el transcurso del estudio.

En conclusión, el tratamiento diario con 40 UI de insulina detemir intranasal modulan la cognición en adultos con deterioro cognitivo y podría ser un tratamiento efectivo para los individuos diagnosticados de aMCI y EA, y en particular para los portadores de APOE-E4.

A Single-Dose Pilot Trial of Intranasal Rapid-Acting Insulin in Apolipoprotein E4 Carriers with Mild–Moderate Alzheimer’s Disease.

Rosenbloom M, Barclay T, Pyle M, Owens B, Cagan A, Anderson C et al. CNS Drugs. 2014;28(12):1185-1189.

Ensayo clínico (estudio en fase II), de 2 semanas \pm 3 días de duración, aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado en pacientes adultos con EA de leve a moderada y portadores del alelo APOE-E4.

Un total de 12 sujetos fueron aleatorizados para recibir insulina intranasal glulisina (20 UI) (n=12) o placebo (n=12). La dosis fue administrada en dos visitas separadas por 7 ± 3 días. Los sujetos inicialmente designados a insulina glulisina recibieron posteriormente el placebo en la siguiente visita 1 semana más tarde, y viceversa. La batería de test para la evaluación de la función cognitiva realizada consistió en “Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)”, “Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition (WAIS-IV) digit span subtest”, “Trail-Making Test and the Boston Naming Test (BNT)”, midiéndose también la función olfatoria mediante el test “Sniff Magnitude Test (SMT)”.

En el análisis por intención de tratar (ITT), la administración de insulina intranasal glulisina mejoró los resultados en el test de orientación RBANS ($p<0,05$) y en el test de pistas B ($p<0,05$), pero no se encontraron diferencias significativas en los test neuropsicológicos de aprendizaje, memoria, función ejecutiva, lenguaje y función visoespacial

En lo que respecta a los eventos adversos, la insulina fue bien tolerada, reduciendo de manera aguda los niveles séricos de insulina en un 18% en relación con placebo en el análisis por intención de tratar, sin mantenerse el cambio tras los análisis no paramétricos.

Los autores de este trabajo concluyen que la insulina intranasal glulisina, aunque es bien tolerada, no tiene efecto agudo significativo en la cognición en portadores de APOE-E4 con EA leve- moderada.

Sex and ApoE genotype differences in treatment response to two doses of intranasal insulin in adults with mild cognitive impairment or AD. Claxton A, Baker L, Wilkinson C, Trittschuh E, Chapman D, Watson G et al. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013;35(4):789-797.

Ensayo clínico (estudio en fase II) de 16 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado, en adultos con EA leve-moderada o aMCI.

Un total de 104 adultos (aMCI n=64 y EA n=40) fueron aleatorizados en 3 grupos para recibir 1) una dosis diaria de 20 UI de insulina (n=36), 2) 40 UI de insulina (n=38) o 3) placebo (n=30) administrados por vía intranasal durante 16 semanas. Se administró solución salina o insulina después del desayuno y de la cena con un dispositivo de administración nasal de fármacos (ViaNase). Asimismo, los participantes fueron estratificados según si eran o no portadores del alelo APOE-E4. Las medidas primarias de evaluación de la función cognitiva fueron “Delayed story recall” y DSRS y las secundarias ADAS-Cog y ADCS-ADL.

Los resultados indicaron que hombres y mujeres con deterioro cognitivo respondían de manera diferente al tratamiento con insulina intranasal. Así, aunque en ambos se observaba una mejora cognitiva en la memoria de la historia tardía tras la administración de 20 UI de insulina intranasal, sólo los hombres mostraron mejoría cognitiva para la dosis de 40 UI. La diferencia de sexo fue más evidente para los individuos negativos a APOE-E4. Para la dosis de 40 UI, los hombres APOE-E4- mejoraron mientras que las mujeres APOE-E4- empeoraron. Sus homólogos positivos de APOE-E4 permanecieron cognitivamente estables. Este efecto sexual no se detectó en medidas funcionales. Sin embargo, las habilidades funcionales se conservaron relativamente para las mujeres en cualquier dosis de insulina intranasal en comparación con los hombres. A diferencia de estudios previos con adultos jóvenes, ni los hombres ni las mujeres que tomaron insulina intranasal mostraron un cambio significativo en el peso durante los 4 meses de tratamiento.

La insulina intranasal fue bien tolerada, no detectándose ningún efecto adverso grave relacionado con el tratamiento, y siendo la mayoría de los EA leves, como rinitis leve y hemorragias nasales poco frecuentes.

En resumen, la insulina intranasal parece un tratamiento seguro y eficaz para la pérdida de memoria asociada a aMCI y EA, aunque la respuesta al tratamiento puede variar según el sexo y ser o no portador de APOE-E4.

Effects of insulinic therapy on cognitive impairment in patients with Alzheimer disease and Diabetes Mellitus type-2. Plastino M, Fava A, Pirritano D, Cotronei P, Sacco N, Sperli T et al. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010;288(1-2):112-116.

Estudio prospectivo, abierto y observacional de 48 semanas de duración en adultos con EA leve-moderada y DM2 en tratamiento con terapia antidiabética para evaluar su efecto en la disfunción cognitiva, mediante las escalas “Mini Mental State Examination” (MMSE) y “Clinician’s Global Impression (CGI)” con un seguimiento de 12 meses.

Un total de 104 pacientes (57 mujeres y 47 hombres) fueron reclutados y asignados en dos grupos observacionales: grupo A, tratados con medicación antidiabética oral (49 pacientes) y grupo B, tratados con insulina y medicación antidiabética oral (55 pacientes). Durante el estudio se mantuvo el tratamiento de la demencia (donezepilo, rivastigmina y galantamina, y N-metil-d-aspartato). La media de edad del grupo B fue significativamente mayor que la del A ($p=0.005$) por lo que cualquier comparación estadística entre ambos grupos tuvo en cuenta este factor.

Tras 12 meses, la puntuación MMSE disminuyó significativamente en el 56,5% de los pacientes del grupo A y en el 23,2% de los pacientes del grupo B. También las puntuaciones del CGI-C mostraron un empeoramiento significativo en todos los dominios con respecto al basal en el mes 6 y 12 en el grupo A frente al grupo B, habiendo entre los pacientes del grupo A más sujetos que refirieron empeoramiento que del grupo B. En el dominio de estado de ánimo permaneció inalterado el 55,9% de los pacientes en el grupo A y el 74,5% en el grupo B.

En cuanto a los EA, 7 pacientes en el grupo A y 14 en el grupo B fueron afectados de cardiopatía isquémica, siendo significativa la diferencia tras ajustarla por edad

($p=0.002$). También se detectó hipertensión en 18 pacientes del grupo A y 26 del B, significativa tras ajuste de edad ($p=0.002$), siendo mayor en el grupo con la terapia combinada.

Estos resultados sugieren que la utilización conjunta de insulina y medicación antidiabética oral produce un enlentecimiento significativo del deterioro cognitivo tras 6 y 12 meses de tratamiento, así como una mejoría en el estado de ánimo en los pacientes con EA y DM2.

Intranasal insulin improves cognition and modulates beta--amyloid in early AD.

Reger M, Watson G, Green P, Wilkinson C, Baker L, Cholerton B et al. *Neurology*. 2007;70(6):440-448.

Ensayo clínico (estudio en fase II) de 3 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en adultos con EA temprana o su pródrómo, aMCI.

Un total de 25 adultos con EA ($n=11$) o aMCI ($n=14$) fueron asignados aleatoriamente en 2 grupos para recibir 1) 20 UI de insulina intranasal ($n=13$) o 2) placebo ($n=12$). El salino o la insulina fueron administrados con un atomizador electrónico vía nasal. El tratamiento intranasal fue administrado 2 veces al día, inmediatamente después del desayuno y la cena durante 21 días, siendo la medida de evaluación primaria de eficacia sobre la función cognitiva el test de "Story recall".

En la semana 3, se observó una mejoría en la cognición en el grupo tratado con insulina, mostrando estos sujetos mejor memoria que los asignados a placebo ($p=0,0374$). Además también se obtuvieron mejores resultados en este grupo en el test de atención selectiva (actuación media más rápida). Por otro lado, los sujetos tratados con insulina mostraron una importante mejoría funcional en el DSRS calificado por parte de los cuidadores los pacientes con una discapacidad funcional basal más severa ($p=0,0196$), no observándose cambios significativos en el grupo tratado con placebo. Asimismo, los niveles en ayunas de A 40 así como el ratio A 40/42 aumentaron en los adultos tratados con insulina ($p=0,0207$), mientras que en los asignados a placebo se mostró una ligera disminución no significativa ($p=0,0444$). Por último, en el grupo tratado con insulina se observó una reducción de los niveles de cortisol ($p=0,0157$), siendo esta reducción mayor en aquellos que tuvieron un mayor aumento de los niveles de A 40 ($p=0,0215$). Además, la insulina

intranasal redujo los niveles plasmáticos de insulina postprandial, mostrando que la manipulación de los niveles plasmáticos de insulina en el SNC afecta a la sensibilidad insulínica periférica.

En cuanto a los EA, por lo general la insulina fue bien tolerada, mostrando solo efectos adversos de carácter leve: dolor de cabeza (1 insulina), rinitis (2 placebo y 1 insulina), debilidad (1 insulina), estornudos (1 placebo) y glucosa sanguínea entre 60-70 mg/dL (1 insulina).

En conclusión, la administración diaria de insulina intranasal durante 3 semanas mejoró la memoria y la atención selectiva en pacientes con EA temprana, modulando asimismo los marcadores periféricos de la patología de la enfermedad.

Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: Modulation by APOE-E4 genotype. Reger M, Watson G, Frey W, Baker L, Cholerton B, Keeling M et al. *Neurobiology of Aging*. 2006;27(3):451-458.

Ensayo clínico (estudio en fase II) de un día, aleatorizado, doble ciego, controlado, en adultos con EA temprana o aMCI y controles clasificados en función del alelo APOE-E4.

35 adultos normales y 26 sujetos con probable EA (n= 13) o aMCI (n=13) fueron aleatorizados en 3 grupos para recibir 1) salino, 2) 20 UI insulina intranasal o 3) 40 UI de insulina intranasal. Se les administró 100 mcl de insulina/salino alternando los orificios nasales con un volumen total administrado de 400 mcl (100=10 UI). La función cognitiva fue testada 15 minutos después del tratamiento y se obtuvo sangre tanto basal como 45 minutos después del tratamiento.

La insulina produjo una mejoría significativa para el recuerdo de memoria en el grupo APOE-E4- a ambas dosis de 20 y 40 UI ($p=0,0006$ y $0,0013$, respectivamente), siendo la mejoría mayor con la dosis de 20 UI en comparación con el grupo control ($p=0,0069$) o el grupo APOE-E4+ ($p=0,0105$) y observándose un patrón similar con la dosis de 40 UI ($p=0,0051$ normal, APOE-E4+ $p=0,0252$). El grupo APOE-E4- también tuvo una mejor actuación en el test Buschke de recuerdo selectivo para la dosis 40 UI ($p=0,0323$), donde mostró una mejoría mayor que el grupo APOE-E4+ ($p=0,0005$).

En cuanto a la seguridad, la insulina fue, por lo general, bien tolerada. 1 sujeto experimentó una hemorragia nasal menor que duró varios minutos la tarde después de recibir 40 UI de insulina y otro sujeto experimentó dolor de nariz durante 24 horas que empezó cuando la jeringa fue insertada en la cavidad nasal.

En definitiva, se observó que la administración de insulina intranasal a ambas dosis de 20 y 40 UI mejoró la memoria verbal en sujetos con EA sin el alelo APOE-E4, siendo por lo general bien tolerada.

Insulin dose–response effects on memory and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer’s disease: interactions with apolipoprotein E genotype. Craft S, Asthana S, Cook D, Baker L, Cherrier M, Purganan K et al. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(6):809-822.

Ensayo clínico (estudio en fase II) de 5 administraciones de insulina, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en adultos con y sin EA.

Un total de 22 sujetos con EA y 17 sujetos sanos fueron divididos en 3 grupos: 1) pacientes con EA homocigotos para el alelo APOE-E4 (n= 5), 2) EA no APOE-E4 homocigotos (n=17) y 3) adultos normales, ninguno de los cuales era APOE-E4 homocigoto (n=17).

Los participantes fueron aleatorizados para recibir salino o una de las cuatro dosis de infusión de insulina, resultando en los niveles plasmáticos de insulina de 10 (basal), 25, 35, 85 y 135 $\mu\text{U}/\text{ml}$. La administración de insulina se acompañó de infusión variable de dextrosa (20%) para mantener los niveles plasmáticos de glucosa aproximadamente en 100 mg/dl. Tras la administración de los tratamientos correspondientes se aplicó un protocolo para evaluar la función cognitiva y se obtuvieron 3 muestras sanguíneas.

En comparación con el basal, los pacientes con EA que no eran homocigotos APOE-E4 tenían memoria mejorada a niveles de insulina superiores de 35 y 85 $\mu\text{U} / \text{ml}$, mientras que los adultos normales y los pacientes con EA que eran homocigotos E4 mostraron una memoria mejorada a niveles de insulina de 25 $\mu\text{U} / \text{ml}$. La memoria de los adultos normales también mejoró a niveles de insulina de 85 $\mu\text{U} / \text{ml}$. La APP plasmática se redujo para adultos con EA sin el alelo E4 a niveles más altos (85 $\mu\text{U} / \text{ml}$) que para adultos normales y homocigotos E4, que mostraron una proteína

precursora del amiloide (APP) disminuida a un nivel de 35 μ U / ml. Los pacientes con EA con un único alelo E4 mostraron un patrón diferente de efectos de la insulina sobre la APP que otros sujetos.

En conclusión, la insulina facilitó el recuerdo de memoria y redujo los errores en el test de atención selectiva para los pacientes con EA pero no para los adultos normales, y disminuyó los niveles plasmáticos de APP de una manera dosis-dependiente. Por otro lado, la facilitación de la memoria precisó la menor dosis de insulina en APOE-E4 homocigotos y adultos normales, mientras que fue necesaria la mayor dosis testada en los APOE-E4 no homocigotos para obtener beneficio terapéutico.

4.2. METFORMINA

Effects of the Insulin Sensitizer Metformin in Alzheimer Disease: Pilot Data From a Randomized placebo-controlled Crossover Study. Koenig A, Mechanic-Hamilton D, Xie S, Combs M, Cappola A, Xie L et al. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2017;31(2):107-113.

Ensayo clínico (estudio en fase II) de 16 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo en pacientes adultos con EA leve o aMCI.

Un total de 20 pacientes no diabéticos (9 mujeres y 11 hombres) fueron aleatorizados a 2 grupos de tratamiento en una ratio de 1:1 para recibir 2.000 mg al día de metformina durante 8 semanas seguido de placebo durante 8 semanas ó viceversa. Se administraron 500 mg de metformina o placebo oral al día durante 1 semana, aumentándose la dosis diaria en 500 mg cada semana hasta alcanzar una dosis máxima de 2.000 mg/día (1.000 mg dos veces al día). En caso de experimentar poca tolerancia, se permitió la máxima dosis tolerada. Las pruebas realizadas para valorar la eficacia fueron la recogida de LCR y pruebas de neuroimagen (Arterial Spin Label MRI) para análisis de biomarcadores así como pruebas cognitivas.

En la semana 16, se observó una mejora estadísticamente significativa en la función ejecutiva en el test Trails-B ($p < 0,05$) tras el tratamiento con metformina, así como tendencias estadísticas en el aprendizaje y la memoria (test de Paired Associates Learning (PAL) errores totales: $p = 0,06$) y en la atención (DMS Percent Correct

Simultaneous: $p=0,07$). Por último, en lo que respecta a la imagen funcional, no se observaron cambios significativos en el flujo sanguíneo cerebral, aunque los análisis post hoc sugirieron un aumento en la zona orbitofrontal tras la exposición a metformina. En cuanto a los EA, los más comunes fueron efectos gastrointestinales (anorexia, náuseas, diarrea), acidosis láctica e hipoglucemia. Asimismo, en los tratados con metformina se produjo una disminución del índice de masa corporal ($p<0,05$) y un incremento en los niveles plasmáticos de lactato ($p<0,05$).

En resumen, la administración de 2000 mg al día de metformina durante 8 semanas se asoció con una mejoría de la función ejecutiva y con una tendencia a mejorar las habilidades de aprendizaje, memoria y atención en comparación con placebo, manteniendo un buen perfil de seguridad.

4.3. GLITAZONAS

4.3.1. Rosiglitazona

A Multi-Center Randomized Proof-of-Concept Clinical Trial Applying [18F]FDG-PET for Evaluation of Metabolic Therapy with Rosiglitazone XR in Mild to Moderate Alzheimer's Disease. Tzimopoulou S, Cunningham V, Nichols T, Searle G, Bird N, Mistry P et al. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;22(4):1241-1256.

Ensayo clínico multicéntrico (estudio en fase II) de 48 semanas de duración, aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado, en sujetos con EA leve- moderada.

80 sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir Rosiglitazona (RSG-XR) o placebo. Los sujetos en el grupo tratamiento recibieron 4 mg al día de RSG-XR durante el primer mes, para pasar posteriormente a 8 mg al día durante los 11 meses restantes de estudio. Como medidas de resultado primarias se utilizaron la tomografía por emisión de positrones de fluorodeoxiglucosa ($[^{18}\text{F}]$ FDG-PET) para evaluar el metabolismo de glucosa cerebral, y se incluyeron pruebas para evaluar la reducción en la progresión de la atrofia cerebral y la mejora en la cognición.

El tratamiento activo se asoció con una tendencia sostenida pero no estadísticamente significativa desde el primer mes para valores medios más altos en liberación a tejidos de $[^{18}\text{F}]$ FDG y la concentración de glucosa plasmática e índice de la

proporción de glucosa, nuevos índices cuantitativos relacionados con la constante de velocidad para la captación de [18F] FDG y la tasa de utilización de glucosa cerebral, respectivamente. Sin embargo, ninguno de los parámetros analizados en este trabajo indicó que el tratamiento activo disminuyese la progresión del declive en el metabolismo de la glucosa cerebral. Las tasas de atrofia cerebral fueron similares entre los pacientes tratados con RSG-XR o con placebo y las medidas de la cognición tampoco sugirieron diferencias claras entre los grupos.

En resumen, este estudio sugiere que la RSG-XR se asocia con un aumento temprano en el metabolismo de la glucosa del cerebro, pero no muestra ninguna evidencia biológica o clínica de ralentización de la progresión de la enfermedad durante un seguimiento de 1 año en las etapas sintomáticas de la EA.

Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, Egginton S, Saunders A, Irizarry M et al. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2010;30(2):131-146.

REFLECT-1

Ensayo clínico internacional (estudio en fase III) de 24 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, doble simulación, paralelo, controlado con placebo en sujetos con EA leve- moderada.

Los sujetos recibieron placebo 1 vez al día durante un periodo de cuatro semanas. A continuación, fueron estratificados en base al estado APOE-E4 y posteriormente asignados aleatoriamente en una ratio 2:2:2:1 en 4 grupos para recibir 1) placebo (n=166), 2) 8 mg de RSG-XR (n=165), 3) 2 mg RSG XR (n=166) o 4) 10 mg de donezepilo (n=84). Los sujetos del grupo de 8 mg de ROSG-XR recibieron una dosis de 4 mg de RSG XR al día durante las primeras 4 semanas y 8 mg al día durante el resto del estudio. Los sujetos en el grupo donezepilo recibieron 5 mg al día durante las primeras 4 semanas y 10 mg al día durante el resto del estudio. Las medidas primarias de evaluación de la eficacia fueron los cambios en la semana 24 respecto al basal en "ADAS-Cog" y "Clinicians's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input Global scores" (CIBIC+).

En la semana 24, se observó una disminución en el resultado total del ADAS-Cog para todos los grupos excepto en el grupo tratado con 2 mg de RSG-XR con APOE-E4- y en el grupo tratado con donezepilo, excepto APOE-E4 homocigotos, los cuales mostraron una mínima mejoría en la puntuación media. En cuanto al CIBIC+, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo donezepilo y el placebo en la población ITT ($p=0,009$) y en todos los grupos menos en los APOE-E4 homocigotos ($p=0,025$). En lo que respecta a las medidas de resultados secundarias, en el subgrupo APOE-E4- tratado con 2 mg de RSG-XR se observó una mejoría estadísticamente significativa ($p=0,037$) en la evaluación de la memoria a corto plazo. En el caso de donezepilo, se vio en todos los sujetos excepto en los APOE-E4 homocigotos y en la población ITT, una tendencia hacia la significancia ($p=0,0067$, $p=0,078$) en Disability Assessment of Dementia test (DAD) y un efecto estadísticamente significativo en MMSE ($p=0,023$, $p=0,030$). Por último, tanto en el grupo 2 mg ($p=0,026$) como en la población ITT del grupo donezepilo ($p=0,034$) se observó que el tiempo empleado por los cuidadores en asistir a los sujetos en las actividades básicas de la vida diaria se redujo 1 hora al día.

En cuanto a los EA, estos predominaron en el grupo donezepilo, siendo la proporción de sujetos con al menos 1 EA similar en el grupo tratado con 2 mg de RSG-XR en comparación con placebo y algo mayor en el grupo tratado con 8 mg de RSG-XR. El mareo y el edema periférico, experimentados por 2 sujetos del grupo 8 mg, fueron los únicos EA que llevaron a la suspensión de >1 sujeto en el tratamiento RSG-XR. En relación a los EA graves relacionados con el tratamiento, se produjo 1 fractura de cadera en el grupo placebo, 1 fallo cardíaco congestivo e infarto de miocardio en los tratados con 2 mg de RSG-XR, 1 sujeto con espasmos musculares en donezepilo y un infarto agudo de miocardio en el grupo tratado con 8 mg de RSG-XR. Asimismo, se produjeron 2 muertes durante el estudio, 1 fallo cardíaco en el grupo placebo y 1 aspiración y un fallo respiratorio en el grupo tratado con 8 mg de RSG-XR. Por último, los EA más comunes fueron, edema periférico dosis-dependiente en el grupo 8 mg y nasofaringitis e hiperlipidemia en el grupo tratado con 2 mg de RSG-XR.

En conclusión, los mejores resultados a nivel cognitivo se observaron en el grupo tratado con 10 mg de donezepilo, sin embargo, este grupo también fue el que se

asoció con un mayor número de eventos adversos, aunque ninguno de ellos llegase a ser de carácter grave.

REFLECT-5

Ensayo clínico (estudio en fase III) de 52 semanas de duración, aleatorizado, abierto, controlado, extensión del REFLECT-1.

331 sujetos recibieron 4 mg de RSG-XR una vez al día durante las primeras 4 semanas, seguido de 8 mg RSG-XR una vez al día durante el resto del estudio.

Los sujetos no experimentaron cambios apreciables en comparación con sus puntuaciones basales de REFLECT-1 en los test cognitivos evaluados (MMSE, DAD o Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI)) en la semana 24 o 48.

En cuanto a la seguridad, se produjeron 3 muertes aproximadamente un mes después de la última dosis de RSG-XR, estando sólo una de ellas por colapso circulatorio, posiblemente relacionada con la medicación. 5 sujetos experimentaron EA graves no fatales durante el tratamiento. Los EA más frecuentes fueron: edema periférico en 44 sujetos (13%), dolor de cabeza y anemia en 9 (3%), mareo en 8 (2%), nasofaringitis en 6 (2%), tos, dislipemia e hiperlipidemia en 5 (2%) y diarrea en 2 (<15). AESI ocurrieron en 79 sujetos (24%): edema en 44 (13%), anemia en 16 (5%), dislipemia en 15 (5%) y fracturas en 7 (2%).

En resumen, no se produjeron efectos beneficiosos significativos con el tratamiento con RSG-XR.

Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Risner M, Saunders A, Altman J, Ormandy G, Craft S, Foley I et al. *The Pharmacogenomics Journal*. 2006;6(4):246-254.

Ensayo clínico internacional (estudio en fase III) de 24 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo en adultos con EA leve-moderada para comprobar la eficacia y tolerabilidad de RSG en monoterapia. 511 pacientes fueron asignados aleatoriamente en una ratio 1:1:1:1 en 4 grupos para recibir RSG (2,4 y 8 mg 1 vez al día) o placebo idéntico durante 24 semanas, siendo evaluada la eficacia mediante los test cognitivos "ADAS-Cog" y "CIBIC+". Los resultados fueron estratificados por el genotipo APOE-E4.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los puntos finales primarios entre el placebo y cualquier dosis de RSG. En la semana 24, hubo una interacción significativa entre el estado APOE-E4 y el tratamiento en la escala ADAS-Cog ($p=0,014$). Los pacientes APOE-E4- mostraron una mejoría significativa en la función cognitiva con la dosis 8 mg de RSG en comparación con placebo ($p=0,024$), mientras que los APOE-E4+ no mostraron mejoría, mostrando incluso un descenso en el grupo tratado con 2 mg de RSG ($p=0,012$). Por otro lado, se vio una interacción significativa entre el grupo APOE-E4+ y el test DAD ($p=0,006$).

Se evaluó además el potencial impacto de la resistencia a insulina en los resultados obtenidos. Así, se observó interacción significativa ($p=0,023$) entre el tratamiento y el estado APOE-E4 para el cambio de la insulina plasmática en ayunas en comparación con el basal.

En cuanto a los EA, RSG fue por lo general bien tolerada. Se informaron de EA en un 35% de los pacientes en el grupo placebo, 28% en el grupo de 2 mg, 31% en el de 4 mg y 34% en el de 8 mg. Se observó un pequeño número de casos de edema en el grupo RSG y ninguno en el grupo placebo. El número de sujetos con EA graves fue de un 6% en el grupo placebo, un 5% en el de 2 mg, un 2% en 4 mg (incluyendo una muerte a causa de un fallo cardiaco serio sin relación con la medicación a estudio) y un 7% en 8 mg, donde se informó de una fibrilación auricular y un fallo cardiaco en un único sujeto.

En conclusión, el tratamiento con 2, 4 y 8 mg diarios de RSG no tuvo efectos estadísticamente significativos en la cognición medida mediante ADAS-Cog. Sin embargo, se los pacientes APOE-E4- mostraron mejoría en la función cognitiva con la dosis de 8 mg en comparación con los APOE-E4+.

Preserved Cognition in Patients With Early Alzheimer Disease and Amnestic Mild Cognitive Impairment During Treatment With Rosiglitazone: A preliminary study. Watson G, Cholerton B, Reger M, Baker L, Plymate S, Asthana S et al.. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2005;13(11):950-958.

Ensayo clínico (estudio en fase II) de 24 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con EA leve o aMCI.

Un total de 30 sujetos fueron aleatorizados a 2 ramas de tratamiento: 1) una dosis oral diaria de RSG (4 mg, n=20) o 2) el correspondiente placebo (n=10) durante 24 semanas, siendo las variables principales de evaluación la función cognitiva y los niveles plasmáticos de A β .

En la semana 24, los niveles de insulina plasmática en ayunas fueron significativamente menores en el grupo RSG en comparación con placebo ($p=0,0026$). El grupo RSG mejoró de manera significativa la memoria entre las semanas 8 y 24 ($p=0,0899$), asociándose niveles más bajos de insulina con un mayor incremento en la memoria tardía de Buschke ($p=0,0390$). Mientras que el ratio de errores en el test Stroop se incrementó significativamente en el grupo placebo ($p=0,0126$), el grupo RSG tuvo significativamente menos errores ($p=0,0061$), preservando así la atención selectiva y asociándose esta reducción de errores con niveles menores de insulina, indicativo de una mejor respuesta al tratamiento ($p=0,0544$), relación que también se observó en la fluencia verbal ($p=0,0184$). Por último, los niveles plasmáticos de A β 40 y A β 42 disminuyeron en el grupo placebo, mientras que permanecieron estables en el grupo RSG, hecho que está de acuerdo a estudios recientes que muestran disminución de los niveles plasmáticos de A β 42 junto con la progresión de la EA.

La RSG fue por lo general bien tolerada, ocurriendo 2 EA graves, 1 infarto de miocardio en el grupo placebo y un evento cerebrovascular en el grupo RSG. El resto de EA incluyeron efectos secundarios ya conocidos de RSG, como anemia leve (1 en placebo, 3 en RSG) y edema leve (1 en RSG).

Estos resultados demuestran que el tratamiento con 4 mg de RSG al día durante 24 semanas es capaz de mejorar la memoria retardada y la atención selectiva en pacientes con aMCI y EA temprana, pudiendo representar una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento del declive cognitivo asociado a EA.

Rosiglitazone Does Not Improve Cognition or Global Function when Used as Adjunctive Therapy to AChE Inhibitors in Mild-to-Moderate Alzheimers Disease: Two Phase 3 Studies. Harrington C, Sawchak S, Chiang C, Davies J, Donovan C, M. Saunders A et al. Current Alzheimer Research. 2011;8(5):592-606.

REFLECT-2

Ensayo clínico internacional (estudio en fase II) de 48 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en pacientes con EA leve-moderada en tratamiento con donezepilo.

1496 sujetos fueron estratificados según si eran APOE-E4+ o APOE-E4- y asignados aleatoriamente en un ratio 1:1:1 en 3 grupos para recibir una dosis diaria de 1) placebo, 2) 2 mg de RSG-XR o 3) 8 mg de RSG-XR durante 48 semanas, siendo la eficacia evaluada mediante cambios respecto al basal en las escalas de evaluación de la función cognitiva “ADAS-Cog” y “Clinical Dementia Rating scale-Sum of Boxes (CDR-SB)”. En el análisis se tuvieron en cuenta 3 poblaciones: APOE-E4-, todos los pacientes excepto los homocigotos APOE-E4 y la población completa siguiendo el análisis ITT.

En la semana 48, se observó una diferencia significativa entre los tratados con 2 mg de RSG-XR y los tratados con placebo en la escala ADAS-Cog para las 3 poblaciones de análisis (APOE-E4-, $p=0,049$, todos los pacientes excepto los homocigotos APOE-E4, $p=0,035$, y toda la población, $p=0,02$) y para la escala CRD-SB en todos excepto los homocigotos ($p=0,004$) y población ITT ($p=0,02$). En cuanto a las medidas secundarias, se encontró un beneficio discreto con 2 mg RSG-XR comparado con placebo en la población ITT en la escala DAD ($p=0,061$) y la escala NPI ($p=0,043$).

En cuanto a los eventos adversos, la proporción de sujetos con al menos 1 EA durante el tratamiento fue menor en el grupo de 2 mg de RSG-XR en comparación con placebo y mayor en el grupo tratado con 8 mg de RSG-XR, siendo el edema periférico el más común en los grupos tratados con RSG-XR, observándose una relación dosis-respuesta. Hubo 26 muertes durante el estudio, 12 en el grupo placebo, 6 en el grupo 2 mg y 8 en el grupo 8 mg de RSG-XR, tres de las cuales fueron resultado de EA graves relacionados con la medicación: disección de aorta (placebo), paro cardiorrespiratorio (placebo) y un fallo cardiaco agudo (8 mg de RSG-XR). La incidencia de EA graves fue del 9% y del 10% en los grupos de 2 mg y 8 mg de RSG-XR, respectivamente, y de 13% en el grupo placebo. El EA grave de fractura fue considerado relacionado con la medicación en 2 sujetos del grupo 2 mg, igual

que 1 fallo cardiaco en el grupo 2 mg y 1 en el grupo 8 mg, y 1 infarto de miocardio en el grupo 2 mg y otro en el grupo 8 mg.

REFLECT-3

Ensayo clínico internacional (estudio en fase II) de 48 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en pacientes con EA leve-moderada en tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa.

1485 sujetos fueron estratificados si eran APOE-E4+ o APOE-E4- y asignados aleatoriamente en un ratio 1:1:1 en 3 grupos para recibir una dosis diaria de 1) placebo, 2) 2 mg de RSG-XR o 3) 8 mg de RSG-XR durante 48 semanas, siendo la eficacia evaluada mediante cambios respecto al basal en las escalas de evaluación cognitiva “ADAS-Cog” y “CDR-SB”. Al igual que en el REFLECT-2, en el análisis se tuvieron en cuenta 3 poblaciones: APOE-E4, todos los pacientes excepto los homocigotos APOE-E4 y la población completa siguiendo el análisis ITT. En la semana 48, no se observaron diferencias significativas entre 2 mg u 8 mg de RSG-XR y placebo con respecto al basal en la escala ADAS-Cog y la escala CDR-SB.

En cuanto a los EA, su incidencia fue menor en el grupo placebo y similar en ambos grupos RSG-XR, siendo el edema periférico el más común en los grupos RSG-XR, observándose una relación dosis-respuesta. Hubo 31 muertes durante el estudio, 9 en placebo, 11 en el grupo 2 mg y 1 en el grupo 8 mg de RSG-XR, una de las cuales fue el resultado de un EA grave relacionado con la medicación: edema agudo de pulmón en el grupo 8 mg RSG-XR. La incidencia de EA graves fue del 12%, 13% y 12% en los grupos 2 mg de RSG-XR, 8 mg de RSG-XR y placebo, respectivamente. El EA grave de fractura fue considerado relacionado con la medicación en 1 sujeto en el grupo 2 mg y en otro en el grupo 8 mg, así como 3 fallos cardiacos y 1 infarto de miocardio en el grupo 8 mg.

REFLECT-4

Ensayo clínico internacional (estudio de fase II) de 52 semanas de duración, aleatorizado, abierto, extensión del REFLECT-3.

1461 sujetos recibieron 4 mg de RSG-XR qd durante las primeras 4 semanas, independientemente de las dosis asignadas en el estudio anterior, seguido de 8 mg de

RSG-XR qd para el resto de la participación. En el caso de que los sujetos no tolerasen 8 mg de RSG-XR, la dosis podía ser descendida a 2 mg de RSG-XR qd.

En la semana 52 no se observó ningún efecto significativo de RSG-XR qd.

En cuanto a los EA, de entre los 1461 sujetos, se produjeron 20 muertes por encima del mes 20 de duración del estudio, y 106 (7%) sujetos experimentaron EA graves no fatales. Ninguna de las muertes fue atribuida a la medicación de estudio. La incidencia de EA fue del 50% (724 sujetos). Los EA graves más comunes fueron: edema periférico en 130 (9%) sujetos, caídas en 46 (3%), nasofaringitis en 38 (3%) y anemia en 37 (3%).

En conclusión, los tres estudios realizados en sujetos con EA leve-moderada que estaban siendo tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa, no mostraron una mejoría significativa de la cognición y función global tras 48 semanas de tratamiento con 2 mg u 8 mg de RSG-XR. Además, no se detectó interacción entre el tratamiento con RSG-XR y el estado APOE-E4.

4.3.2. Pioglitazona

Efficacy of PPAR- agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. *Neurobiology of Aging*. 2011;32(9):1626-1633.

Ensayo clínico (estudio en fase II) de 24 semanas de duración, aleatorizado, abierto, controlado, en adultos con EA y DM2 para estudiar la eficacia de la pioglitazona (PGZ) en la mejora de la cognición, flujo sanguíneo cerebral y niveles plasmáticos de A 40 y A 42.

Un total de 42 pacientes fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos diferentes en un ratio 1:1 para recibir 1) 15-30 mg de pioglitazona al día (15 mg n=19 pacientes y 30 mg n=2 pacientes) o 2) placebo (n=21 pacientes), además del tratamiento previo prescrito para el tratamiento de su DM (sulfonilureas, biguanidas e inhibidores alfa-glucosidasa). La evaluación de la eficacia se valoró mediante las escalas “MMSE”, “ADAS-Jcog”, “Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R) logical memory-I” y “Frontal Assessment Battery (FAB)”, y como medidas adicionales se empleó

“fasting plasma glucose (FPG)”, HbA1c, “fasting immunoreactive insulin (FIRI)” y “the homeostasis model assessment ratio (HOMA-R)”.

En la semana 24 se produjo una disminución significativa de FPG y HbA1c en ambos grupos en comparación con lo basal, mientras que FIRI y HOMA-R solamente disminuyeron significativamente en el grupo PGZ. Por otro lado, MMSE, ADAS-Jcog y WMS-R logical memory-I mejoraron significativamente en el grupo PGZ, empeorando ADAS-Jcog de manera significativa en el grupo control. En cuanto a los niveles de A 40 y A 42, se observó una tendencia hacia el descenso de A 42 en el grupo control, lo que produjo un aumento significativo del ratio A 40/A 42 en este grupo, no mostrando diferencias en PGZ. Por último, el grupo PGZ mostró una mejoría del flujo sanguíneo cerebral en el lóbulo parietal izquierdo y derecho y en algunas regiones del lóbulo frontal.

Por lo general, PGZ fue bien tolerada, produciendo edema periférico leve únicamente en tres pacientes, no siendo necesario detener el estudio.

En conclusión, el tratamiento con PGZ resultó en una mejoría de la cognición, del flujo sanguíneo cerebral y en la estabilización de la enfermedad en pacientes diabéticos con EA. Además, la PGZ mejoró no solo la glucosa plasmática en ayunas y la HbA1c, también FIRI y HOMA-R, indicando un aumento de la sensibilidad a insulina.

Pioglitazone improved cognition in a pilot study on patients with AD and mild cognitive impairment with diabetes mellitus. Hanyu H, Sato T, Kiuchi A, Sakurai H, Iwamoto T. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(1):177-179.

Ensayo clínico (estudio en fase II) de 24 semanas de duración, aleatorizado, abierto y controlado, realizado en pacientes adultos con EA leve-moderada o aMCI con DM2 controlada con hipoglucemiantes orales o dieta.

Un total de 32 pacientes, 26 con EA y 6 con aMCI, fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos para recibir: 1) 15-30 mg al día de PGZ (n=15) o 2) placebo (n=17), además de su tratamiento previo para el control de la DM2. Para ello, se evaluó el cambio del basal al 6º mes en las escalas “MMSE”, “ADAS-Jcog” y “WMS-R logical memory-I”. Asimismo, se emplearon medidas adicionales como FPG, HbA1c, FIRI y HOMA-R.

En la semana 24 se produjo una disminución significativa ($p<0,05$) de FIRI y de HOMA-R en el grupo PGZ respecto a los niveles basales, así como una disminución significativa ($p<0,05$) de ADAS-Jcog en comparación con el grupo control, en el cual se observó un aumento significativo. Asimismo, en el grupo PGZ se produjo un incremento significativo ($p<0,01$) en la escala WMS-R logical memory-I, no habiendo modificaciones en el grupo control.

En cuanto a los EA, únicamente tres pacientes del grupo PGZ tuvieron un edema periférico leve, siendo tolerado sin necesidad de interrumpir el estudio.

En definitiva, el tratamiento con PGZ durante 24 semanas mostró una mejoría cognitiva y metabólica en pacientes con EA leve-moderada o aMCI con DM2 en comparación con placebo, y demostró un perfil de seguridad tolerable.

5. DISCUSIÓN

A pesar de que la asociación entre la DM2 y la EA es un descubrimiento relativamente novedoso, son varios los ensayos clínicos que se han realizado para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con fármacos hipoglucemiantes orales (metformina, liraglutida, rosiglitazona y pioglitazona) e insulina intranasal en pacientes afectados de EA en etapas tempranas o de sus pródromos o en aquellos con aMCI (ver resumen de los estudios analizados en anexo 14). Aunque se han realizado estudios preclínicos en animales con resultados prometedores, los ensayos clínicos de los que actualmente disponemos en humanos tienen varias limitaciones. Entre ellas, el corto periodo de tiempo de los estudios, el pequeño tamaño muestral y que en la actualidad no se dispone de ningún tratamiento efectivo para esta enfermedad y se desconoce gran parte de su fisiopatología. Así, aunque en algunos de ellos no se llega a un resultado satisfactorio, en otros sí se observan resultados que pueden llegar a ser prometedores, sugiriendo que estos fármacos podrían convertirse en una potente arma terapéutica para hacer frente a esta patología y haciendo necesario la realización de más ensayos clínicos que corroboren estos resultados. Además, a día de hoy existen pocos estudios que comparen tanto la eficacia como la seguridad de los novedosos fármacos para el tratamiento de la EA entre sí, objetivo que se lleva a cabo en este trabajo.

Aunque existe una actualización reciente de los criterios diagnósticos de la EA (criterios NIA-AA del 2011)⁴⁷, en todos los estudios, excepto en el estudio de metformina, se han empleado los criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association criteria⁴⁸ para el diagnóstico de EA y los criterios modificados de Petersen⁴⁹ para el diagnóstico de aMCI. Esto es debido a que 11 de los 16 estudios incluidos son anteriores al año de actualización, y que, además, como ocurre con los nuevos criterios, se requiere un tiempo de aceptación y adaptación para su uso sistemático. En el caso del estudio metformina, los criterios para el diagnóstico de EA fueron la CDR (*escala clínica de demencia*) y el MMSE. En cuanto a la medicación concomitante durante los ensayos, en algunos sí se permitió el empleo de inhibidores de la colinesterasa, donezepilo entre otros, siempre y cuando la dosis se hubiese mantenido estable entre unos 2 y 6 meses antes del estudio.

En cuanto a la medida de eficacia primaria en los ensayos, en la mayor parte de ellos fue valorar la mejora cognitiva de los pacientes en la semana 3 o 16 en los estudios de insulina y metformina, en la 24 en los de PGZ y en la 24 y 48 en los de RSG. Para ello se emplearon diferentes pruebas en las que destacan el estudio de la memoria verbal declarativa (“story recall” y “selective reminding Word list talk”, “Buschke selective reminding test”), de la memoria de trabajo visual (“self ordered pointing task”, SOPT) y de la atención selectiva (“stroop color-word test”) en los estudios de insulina y escalas como “ADAS-Jcog”, “WMS-R logical memory-I” y “CIBIC+” en el resto de estudios. Además, la gravedad de la EA fue clasificada en función de la puntuación del MMSE y la escala DSRS, ya que los resultados pueden variar en función de si la enfermedad se halla en las primeras etapas o está más avanzada, empleándose también, en algunos casos, técnicas de neuroimagen funcional como el SPECT. Debido a que a día de hoy no existe ningún tratamiento curativo de la EA, estos estudios son importantes ya que pretenden hallar alternativas que, si bien no curan la enfermedad, restauran o evitan la progresión del deterioro cognitivo en estos pacientes.

La determinación del perfil de seguridad de los fármacos estudiados se basó en la aparición o no de EA, los cuales se clasificaron en base al código MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), definiéndose EA como aquellos efectos

indeseados que ocurrían después de la primera administración del fármaco del estudio y hasta 12 semanas después de la dosis final, y EA grave como aquellos que produjeron la muerte, amenazaron la vida del paciente, requirieron hospitalización prolongada, resultaron en incapacidad o discapacidad significativa o provocaron anomalías congénitas.

En todos los ensayos se realizó la comparación del fármaco a estudio con placebo, dado que actualmente no existe ningún tratamiento curativo en la EA, si bien es cierto que se emplean los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina como tratamiento sintomático, y solo en un estudio se compara el donezepilo con el fármaco a estudio⁴¹.

5.1. INSULINA

5.1.1. Insulina intravenosa

Únicamente en dos de los estudios seleccionados la insulina es administrada por vía intravenosa, acompañándose de dextrosa variable para el mantenimiento de los niveles de glucosa en 100 mg/dl.

En ambos estudios se demuestra que el genotipo APOE modula los efectos cognitivos de la insulina sobre la atención selectiva y la memoria en pacientes con EA y adultos mayores sanos, observándose el mismo efecto con la octreotida.

Mientras que en el estudio en el que se comparan los efectos de la octreotida con el de la insulina ambos facilitaron la memoria verbal declarativa y la memoria diferida en los pacientes APOE-E4-, en el estudio de insulina vs. salino, la menor dosis de insulina fue la que se asoció con una mejoría en la memoria y en la atención selectiva en los pacientes E4 homocigotos, mientras que fue la dosis de 35 μ U/ml la que mejoró la memoria en los E4 no homocigotos. Además, las dosis de insulina de 25 y 85 μ U/ml facilitaron la memoria diferida en adultos sanos, resultado únicamente observado por el tratamiento con octreotida en el primer estudio.

5.1.2. Insulina intranasal

En los dos estudios en los que se testó el efecto de la insulina intranasal a una dosis de 20 UI, se observó una mejoría de la memoria, sin embargo, en uno de ellos, esta

dosis de insulina fue insuficiente para superar el “efecto APOE” en la capacidad de respuesta a insulina. Asimismo, todos los efectos potenciales de la insulina se consideraron transitorios, ya que los niveles retornaron al basal en las visitas sucesivas. Por el contrario, en otro estudio, se produjo mejoría tanto en la memoria como en la atención selectiva en los pacientes con EA temprana, modulando asimismo los marcadores patológicos de la enfermedad.

Por último, cabe destacar que ambos ensayos comparten la no afectación de los niveles periféricos de glucosa tras la administración de insulina intranasal a una dosis de 20 UI, así como numerosas limitaciones, como la imposibilidad de generalizar los resultados a pacientes con enfermedad en estadios más avanzados. En cuanto a los resultados de los estudios en los que se emplean dosis mayores de insulina (40 UI), se observó una mejoría significativa en la memoria verbal y en ambas tareas de memoria de trabajo, tanto en la memoria de trabajo verbal como en la memoria visuoespacial. Estos resultados varían en función del sexo y ser o no portador del alelo APOE-E4, obteniéndose resultados contradictorios en lo que respecta a la eficacia en APOE-E4+ o APOE-E4-.

Por último, en el estudio de Plastino *et al.* (2010), el único estudio en el que se compara antidiabéticos orales e insulina, se observó que la utilización conjunta de insulina y medicación antidiabética oral produce un enlentecimiento significativo del deterioro cognitivo tras 6 y 12 meses de tratamiento, así como una mejoría en el estado de ánimo en los pacientes con EA y DM2.

5.1.3. Insulina intranasal, genotipo APOE-E4 y diferencias de género

Tanto en el estudio Baker *et al.* (2013) como en el de Reger *et al.* (2006), se observó una mejoría de la memoria diferida con 20UI de insulina, independientemente del sexo en los APOE-E4-. En cambio, mientras que en el estudio de Reger *et al.* (2006), también se produjo mejoría en los APOE-E4- con 40UI en ambos sexos, esta mejoría únicamente se produjo en los varones en el estudio de Baker *et al.* (2013) observándose un empeoramiento en las mujeres. Asimismo, en el estudio de Reger *et al.* (2006), se produjo una mejoría de la memoria selectiva con 40UI de insulina en APOE4-. Por último, mientras que en el estudio Baker *et al.* (2013) los pacientes APOE+ permanecieron estables en la memoria diferida, en el estudio de Reger *et al.*

(2006), disminuyó su actuación en el recuerdo selectivo con 40UI, probablemente debido a que estos pacientes requieren una menor dosis de insulina para producir una respuesta favorable.

Sin embargo, los resultados del estudio Claxton *et al.* (2015) difieren de los otros dos. En este estudio se observó una mejoría de la memoria visuoespacial y memoria de trabajo verbal para todos los participantes tratados con 40UI, así como una mejoría de la memoria verbal en los APOE4+ y una disminución de la resistencia periférica a insulina en comparación con los APOE4- en lo que se produjo un aumento. No se obtuvo ningún efecto con 20UI, a diferencia del estudio de Reger *et al.* (2006), en el que esta dosis produjo una mejoría significativa en la memoria retardada, asociándose en ambos estudios la dosis de 20UI con un mayor número de EA.

En el estudio Baker *et al.* (2013) también se hallaron diferencias de sexo en lo que respecta al metabolismo periférico de insulina, siendo los hombres más sensibles a las consecuencias cognitivas de las anomalías periféricas de la insulina, por lo que los beneficios de los varones APOE4- pueden ser mayores con 40UI debido a una mayor sensibilidad a la insulina y mayor anormalidad de insulina preexistente.

5.1.4. Seguridad

En general, la insulina fue bien tolerada por los participantes de los diversos estudios, siendo la mayor parte de los EA registrados de carácter leve, entre ellos, la más frecuente sin ninguna duda, la rinitis leve.

Tanto en el estudio de Baker *et al.* (2013) como en el de Reger *et al.* (2006), se notificaron casos de hemorragias nasales leves, registrándose en este último, un caso de dolor nasal tras la dispensación intranasal de insulina, así como EA de carácter leve como dolor de cabeza, debilidad y glucosa sanguínea entre 60-70 mg/dl.

En cuanto a resultados de los estudios de Reger *et al.* (2006) y de Claxton *et al.* (2015) se obtienen datos contradictorios, indicando el primero de ellos que la media total de EA fue mayor con la dosis de 20 UI de insulina en comparación con el placebo, mientras que en el segundo estudio se indica lo contrario.

Por último, en ninguno de los estudios analizados hubo casos de hipoglucemia. Si bien es cierto, que en los dos únicos estudios en los que se administró insulina intravenosa ésta se acompañó de infusión variable de dextrosa para mantener los niveles plasmáticos de glucosa aproximadamente en 100 mg/dl.

5.2. METFORMINA

A la dosis de 2.000 mg/día, metformina se mostró eficaz en la mejoría de la función ejecutiva y mostró potencial en la mejora de habilidades de aprendizaje, memoria y atención.

El perfil de seguridad de la metformina durante el estudio fue bueno, siendo los EA más comunes efectos gastrointestinales (anorexia, náuseas y diarrea), acidosis láctica e hipoglucemia. Además, en los pacientes en tratamiento con metformina se produjo una disminución del índice de masa corporal y un incremento en los niveles plasmáticos de lactato, no considerándose ninguno de ellos un EA grave.

5.3. ROSIGLITAZONA

5.3.1. Monoterapia con RSG

Todos los estudios analizados tienen una serie de limitaciones que podrían explicar que no se hayan obtenido resultados significativos con el tratamiento con RSG. De hecho, en ninguno de los estudios se observó mejora significativa en la cognición y función global, ni con la dosis de 8 mg de RSG en los cuatro estudios, ni con la dosis de 2 mg de RSG en los estudios REFLECT. Asimismo, en los tres estudios REFLECT se observó ausencia de interacción entre RSG y el estado APOE.

Por último, en el estudio de Tzimopoulou *et al.* (2011) la RSG mejoró las disfunciones del metabolismo cerebral de glucosa y ralentizó su continua disminución asociada a la progresión de la neurodegeneración de la enfermedad, sugiriendo reversibilidad parcial de los déficits del metabolismo de glucosa cerebral en EA.

5.3.2. Monoterapia con RSG vs RSG+donezepilo

En el caso del estudio con donezepilo, fue este fármaco quien mostró los mejores resultados a nivel cognitivo, sin embargo, también fue el grupo en que se notificaron un mayor número de EA.

Por otro lado, mientras que en el estudio de Watson *et al.* (2005) se observó una mejoría de la memoria retardada y la atención selectiva con 4 mg de RSG tanto en pacientes con aMCI como EA temprana, asociándose unos menores niveles de insulina plasmática con una mejor actuación cognitiva, en el estudio de Risner *et al.* (2006) únicamente se observó mejoría en la función cognitiva en los pacientes APOE-E4- con la dosis 8 mg de RSG, no observándose mejoría significativa ni con 2 mg ni con 4 mg de RSG.

5.3.3. Seguridad

Por lo general, la RSG fue bien tolerada, siendo el edema periférico el EA más común, observándose una relación dosis-dependiente para este efecto.

En la mayoría de los estudios la proporción de sujetos con al menos un EA durante el tratamiento fue menor en el grupo tratado con 2 mg de RSG en comparación con placebo y algo mayor en el grupo tratado con 8 mg de RSG. En el estudio en el que se incluyó 4 mg de RSG, el porcentaje de EA fue algo mayor que en el grupo de 2 mg pero menor que en el de 8 mg de RSG.

En cuanto a los EA graves, la incidencia varía de unos estudios a otros, siendo en todos ellos menor en el grupo tratado con 2 mg. En total, se produjeron 1 fractura de cadera y 1 infarto de miocardio en placebo, 3 fracturas, 2 fallos cardiacos congestivos y 2 infartos de miocardio en el grupo de 2 mg, 3 infartos agudos de miocardio, 4 fallos cardiacos y 1 fractura en el grupo de 8 mg y 1 ACV en el grupo de 4 mg de RSG.

En el estudio en el que se incluyó el donezepilo, fue en este donde predominaron los EA, produciéndose como EA grave espasmos musculares en un sujeto.

En cuanto al número de muertes, hubo 3 muertes en el estudio REFLECT-2 y 1 en el estudio REFLECT-3 que fueron resultado de EA graves relacionados con la

medicación. Por último, en el estudio de Gold *et al.* (2010) se produjeron en REFLECT-1 2 muertes, y en REFLECT-5 1 relacionada con la medicación.

5.4. PIOGLITAZONA

5.4.1. Monoterapia con PGZ

En ambos estudios con PGZ se observó una disminución significativa de FIRI y de HOMA-R en el grupo experimental respecto a los niveles basales en la semana 24. Asimismo, en ambos se produjo una mejoría significativa en el grupo PGZ en el MMSE, ADAS-Jcog y WMS-R logical memory-I en comparación con el grupo control.

Por último, en el estudio de Hanyu *et al.* (2009) se produjo una disminución significativa de FPG y HbA1c en ambos grupos y el grupo PGZ mostró una mejoría del flujo sanguíneo cerebral en el lóbulo parietal izquierdo y derecho y en algunas regiones del lóbulo frontal.

5.4.2. Seguridad

En ambos estudios la PGZ fue por lo general bien tolerada, produciendo únicamente edema periférico leve en tres pacientes en cada uno de los estudios, lo que no produjo la necesidad de interrumpir el estudio.

5.5. COMPARACION DE INSULINA INTRANASAL, METFORMINA, RSG Y PGZ EN TÉRMINOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD

A lo largo de los últimos años números estudios se han llevado a cabo para intentar averiguar la etiopatogenia de la EA, los mecanismos fisiopatológicos sobre los que hay que actuar para hacerle frente, así como las medidas preventivas que habría que llevar a cabo para evitar o disminuir la incidencia de esta enfermedad. Si bien es cierto que actualmente no existe un tratamiento eficaz, se ha hallado una relación entre la DM2 y la EA, proponiendo la resistencia cerebral a insulina como uno de los factores favorecedores y progresivos de la EA y promoviendo, por tanto, el estudio de los fármacos empleados en la DM2, como los hipoglucemiantes orales y la

insulina, como una potencial futura terapia innovadora que podría mejorar o, al menos, frenar el deterioro cognitivo experimentado por estos pacientes.

Además de valorar la eficacia de cada uno de ellos de manera aislada es importante realizar estudios comparativos, tanto para concluir cuales pueden llegar a ser más eficaces y por tanto centrarse en futuros estudios, como para averiguar si pueden tener efectos sinérgicos, tanto entre ellos, como con la medicación que actualmente se emplea como tratamiento sintomático, los inhibidores de la colinesterasa (donezepilo, rivastigmina y galantamina) y la memantina. Son pocos los estudios comparativos de los que disponemos, en esta revisión únicamente el estudio de Gold *et al.* (2010) compara el donezepilo con RSG, debido a que es un descubrimiento relativamente reciente y los ensayos clínicos llevan su tiempo, sin embargo, hay que incidir en su importancia ya que servirá para orientar al profesional hacia un tratamiento u otro.

En este trabajo, tras analizar los resultados de eficacia obtenidos en los estudios con insulina, metformina, RSG y PGZ, se observa que los resultados difieren mucho unos de otros. En el caso de RSG, mientras que en algunos estudios no se obtienen resultados significativos, en otros sí se describe una mejoría de la función cognitiva con las dosis de 4 mg y 8 mg. La metformina únicamente mejora la función ejecutiva y en ambos ensayos con PGZ se observa mejoría en MMSE, ADAS-Jcog y WMS-R logical memory-I. Son los estudios con insulina en los que se obtienen unos resultados más pormenorizados y relevantes. En estos estudios se observa que tanto el sexo como el genotipo APOE-E4 modulan los efectos cognitivos de la insulina, y que los pacientes APOE-E4+ necesitan menores dosis de insulina para observar mejoría en los resultados cognitivos. Asimismo, en el estudio Plastino *et al.* (2010) se observa que la combinación de insulina y antidiabéticos orales produce un enlentecimiento significativo del deterioro cognitivo y una mejoría en el estado de ánimo en los pacientes con EA y DM2. Por último, se observa que la asociación de insulina con octreotida no obtiene efectos significativos.

En general, tanto la insulina como la metformina, la RSG y la PGZ fueron bien tolerados por los pacientes. Hay que destacar que la insulina se administró tanto de manera intravenosa como de forma intranasal. Una de las principales preocupaciones

de la administración intravenosa fue que se produjesen episodios de hipoglucemia, sin embargo, en ambos estudios ésta se acompañó de administración de dextrosa para mantener los niveles plasmáticos de glucosa en 100mg/dl, no produciéndose ningún episodio de hipoglucemia. Por otro lado, en el caso de la administración intranasal, se observó que ésta accedió directamente a la circulación cerebral sin acceder a la circulación plasmática, evitándose de esta manera alteraciones que produjesen riesgo de hipoglucemia y obteniendo resultados en los que únicamente se valorase el efecto de la insulina sobre el cerebro y no a nivel sistémico. En los estudios con insulina y metformina, la mayor parte de los EA fueron menores. En el caso de la RSG y la PGZ el efecto adverso más común relacionado con la medicación fue el edema periférico leve, en el cual se observó una relación dosis-dependiente. Por último, en el estudio de Gold *et al.* (2010), el único que compara donezepilo con RSG, se observó que fue en este grupo donde se produjeron el mayor número de efectos adversos.

En los estudios, las muertes relacionadas con el tratamiento fueron poco frecuentes, siendo la RSG la que se asoció con un mayor número de muertes en REFLECT-2 Y REFLECT-3 del estudio Harrington *et al.* (2011) y REFLECT-1 Y REFLECT-5 del estudio de Gold *et al.* (2010)

En resumen, los datos sugieren que la insulina intranasal podría ser un fármaco seguro y eficaz en la modulación del deterioro cognitivo experimentado por los pacientes con aMCI o EA leve- moderada, aunque son necesarios más estudios que avalen estos resultados y que tengan en cuenta el genotipo APOE-E4 como modulador de la respuesta a insulina, además de verificar la seguridad a largo plazo del tratamiento con insulina intranasal. En cuanto a los hipoglucemiantes orales, se requieren más estudios para llegar a conclusiones sólidas, si bien es cierto que los resultados con RSG son contradictorios, que PGZ parece ser efectiva y con un buen perfil de seguridad y que metformina podría ser un tratamiento prometedor.

La principal limitación de este trabajo es que actualmente se disponen de resultados de pocos ensayos clínicos, ya que gran parte de ellos se están llevando a cabo en este momento, puesto que se trata de un descubrimiento reciente. Además, excepto uno de los estudios, el resto no compara los fármacos que se emplean actualmente en el

tratamiento de la EA o estos fármacos estudiados entre sí, sino que se limitan a realizar las comparaciones con placebo. Otra limitación importante es que el tamaño muestral de la mayoría de los ensayos es pequeño, lo que promueve a que en muchos de ellos no se llegue a resultados estadísticamente significativos. En cuanto a la eficacia, utilizan los mismos criterios de evaluación lo que permite compararlos, sin embargo, en el caso de la seguridad, al tratarse en la mayoría de los casos de estudios de corta duración evitan realizar una valoración de certeza a pesar de que los fármacos hayan sido por lo general bien tolerados, requiriendo estudios más amplios y duraderos para evaluar mejor el perfil de seguridad de estos fármacos.

6. CONCLUSIONES

1. La actuación farmacológica a nivel de la resistencia cerebral a insulina puede producir una mejoría cognitiva o un enlentecimiento del deterioro cognitivo asociado a la EA.
2. La insulina intranasal podría ser un tratamiento prometedor en la mejoría del deterioro cognitivo sin afectar a los niveles plasmáticos de glucosa.
3. Los resultados de los estudios con hipoglucemiantes orales son muy variables, mostrando eficacia en los estudios con metformina y PGZ en lo que se refiere a mejoría cognitiva, y no obteniéndose resultados significativos con RSG.
4. Insulina, metformina, RSG y PGZ muestran un buen perfil de seguridad, siendo los EA más frecuentes rinitis leve en el primer caso, afectación gastrointestinal en el segundo, y edema periférico en los dos últimos.
5. El alelo APOE-E4 además de ser un conocido factor de susceptibilidad para el desarrollo de EA, influye en la respuesta al tratamiento, requiriendo en algunos casos menores dosis para una respuesta eficaz.
6. Es fundamental la realización de ensayos clínicos de mayor duración, con mayor tamaño muestral y comparativos en pos de establecer la eficacia de estos compuestos y su potencial uso como futuro tratamiento en la EA.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care*. 2004;27(11):2616-21.
2. Duarte A, Candeias E, Correia S, Santos R, Carvalho C, Cardoso S et al. Crosstalk between diabetes and brain: Glucagon-like peptide-1 mimetics as a promising therapy against neurodegeneration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2013;1832(4):527-541.
3. Mediavilla Bravo J. Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2001;27(3):132-145.
4. Rozman C, Farreras Valentí P, Agustí García-Navarro A. *Medicina interna*. Barcelona: Elsevier; 2012.
5. Ciudin A. Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad de Alzheimer: una relación para no olvidar. *Endocrinología y Nutrición*. 2016;63(5):191-193.
6. Use it or lose it! Cognitive activity as a protective factor for cognitive decline associated with Alzheimer's disease. *Swiss Medical Weekly*. 2017;147(0910).
7. Simonsen A, Herukka S, Andreasen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K et al. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. *Alzheimer's & Dementia*. 2017;13(3):274-284.
8. Zhang C. *Developing Effective Therapeutics for Alzheimer's Disease- Emerging Mechanisms and Actions in Translational Medicine*. 2017.
9. Biessels G, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2006;5(1):64-74.
10. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, Egginton S, Saunders A, Irizarry M et al. Rosiglitazone Monotherapy in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2010;30(2):131-146.
11. Kang S, Lee Y, Lee J. Metabolism-Centric Overview of the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Yonsei Medical Journal*. 2017;58(3):479.

12. Mittal K, Katare D. Shared links between type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2016;10(2):S144-S149.
13. Formiga F, Reñe R, Pérez-Maraver M. Demencia y diabetes: ¿relación casual o causal?. *Medicina Clínica*. 2015;144(4):176-180.
14. Wennberg A, Hagen C, Gottesman R, Zipunnikov V, Kaufmann C, Albert M et al. Longitudinal association between diabetes and cognitive decline: The National Health and Aging Trends Study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2017;72:39-44.
15. Koekkoek P, Kappelle L, van den Berg E, Rutten G, Biessels G. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *The Lancet Neurology*. 2015;14(3):329-340.
16. A. G, Degen C, Schröder J, E. P. DIABETES MELLITUS Y SU ASOCIACIÓN CON DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(2):266-270.
17. La Enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus - Universidad Veracruzana [Internet]. Uv.mx. 2018 [cited 16 March 2018]. Available from: <https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2014/10/Mestizo/HTML.html>.
18. Frolich L, Blum-Degen D, Bernstein H.G, Engelsberger S, Humrich J, Laufer S, Muschner D et al. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J. Neural Transm*. 1998;105:423-438.
19. Steen E, Terry B, Rivera E, Cannon J, Neely T, Tavares R et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type 3 diabetes? *J. Alzheimers Dis*. 2005;7: 63-80.
20. Rivera E, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands J, de la Monte S. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J. Alzheimers Dis*. 2005;8: 247-268.

21. Watson G, Craft S. Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2004;490: 97–113.
22. Li L, Holscher C. Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review. *Brain Res.Rev.* 2007;56:384–402.
23. Grunblatt E, Salkovic-Petrisic M, Osmanovic J, Riederer P, Hoyer S. Brain insulin system dysfunction in streptozotocin intracerebroventricularly treated rats generates hyperphosphorylated tau protein. *J. Neurochem.* 2007;101:757–770.
24. Salkovic-Petrisic M, Hoyer S. Central insulin resistance as a trigger for sporadic Alzheimer-like pathology: an experimental approach. *J. Neural Transm. Suppl.* 2007:217–233.
25. Manning C, Ragozzino M, Gold P. Glucose enhancement of memory in patients with probable senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol. Aging.* 1993;14:523–528.
26. Janota C, Lemere C, Brito M. Dissecting the Contribution of Vascular Alterations and Aging to Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology.* 2015;53(6):3793-3811.
27. Harrison., Longo D. Manual de medicina. México, etc.: McGraw Hill Education; 2013.
28. Rozman Borstnar C. Compendio de Medicina Interna. Barcelona: Elsevier Health Sciences Spain; 2014.
29. Alzheimer's Disease Information Page | National Institute of Neurological Disorders and Stroke [Internet]. Ninds.nih.gov. 2018 [cited 29 March 2018]. Available from: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Alzheimers-Disease-Information-Page>
30. Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Medicina Clínica.* 2011;137(5):213-215.

31. Watson G, Baker L, Cholerton B, Rhoads K, Merriam G, Schellenberg G et al. Effects of Insulin and Octreotide on Memory and Growth Hormone in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2009;18(3):595-602.
32. Craft S, Baker L, Montine T, Minoshima S, Watson D, Claxton A et al. Intranasal Insulin Therapy for Alzheimer Disease and Amnestic Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*. 2012;69(1):29-38
33. Claxton A, Baker L, Hanson A, Cholerton B, Trittschuh E, Morgan A et al. Long-acting intranasal insulin detemir improves working memory for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;44:897-906.
34. Rosenbloom M, Barclay T, Pyle M, Owens B, Cagan A, Anderson C et al. A Single-Dose Pilot Trial of Intranasal Rapid-Acting Insulin in Apolipoprotein E4 Carriers with Mild-Moderate Alzheimer's Disease. *CNS Drugs*. 2014;28(12):1185-1189.
35. Claxton A, Baker L, Wilkinson C, Trittschuh E, Chapman D, Watson G et al. Sex and ApoE genotype differences in treatment response to two doses of intranasal insulin in adults with mild cognitive impairment or AD. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013;35(4):789-797.
36. Reger M, Watson G, Green P, Wilkinson C, Baker L, Cholerton B et al. Intranasal insulin improves cognition and modulates β -amyloid in early AD. *Neurology*. 2007;70(6):440-448.
37. Reger M, Watson G, Frey W, Baker L, Cholerton B, Keeling M et al. Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: Modulation by APOE genotype. *Neurobiology of Aging*. 2006;27(3):451-458.
38. Craft S, Asthana S, Cook D, Baker L, Cherrier M, Purganan K et al. Insulin dose-response effects on memory and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease: interactions with apolipoprotein E genotype. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(6):809-822.
39. Koenig A, Mechanic-Hamilton D, Xie S, Combs M, Cappola A, Xie L et al. Effects of the Insulin Sensitizer Metformin in Alzheimer Disease: Pilot Data

- From a Randomized placebo-controlled Crossover Study. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2017;31(2):107-113.
40. Tzimopoulou S, Cunningham V, Nichols T, Searle G, Bird N, Mistry P et al. A Multi-Center Randomized Proof-of-Concept Clinical Trial Applying [18F]FDG-PET for Evaluation of Metabolic Therapy with Rosiglitazone XR in Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011;22(4):1241-1256.
 41. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, Egginton S, Saunders A, Irizarry M et al. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2010;30(2):131-146.
 42. Risner M, Saunders A, Altman J, Ormandy G, Craft S, Foley I et al. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *The Pharmacogenomics Journal*. 2006;6(4):246-254.
 43. Watson G, Cholerton B, Reger M, Baker L, Plymate S, Asthana S et al.. Preserved Cognition in Patients With Early Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment During Treatment With Rosiglitazone: A preliminary study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2005;13(11):950-958.
 44. Harrington C, Sawchak S, Chiang C, Davies J, Donovan C, M. Saunders A et al. Rosiglitazone Does Not Improve Cognition or Global Function when Used as Adjunctive Therapy to AChE Inhibitors in Mild-to-Moderate Alzheimers Disease: Two Phase 3 Studies. *Current Alzheimer Research*. 2011;8(5):592-606.
 45. Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Efficacy of PPAR- agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*. 2011;32(9):1626-1633.
 46. Hanyu H, Sato T, Kiuchi A, Sakurai H, Iwamoto T. Pioglitazone improved cognition in a pilot study on patients with AD and mild cognitive impairment with diabetes mellitus. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(1):177-179.

47. López-Álvarez J, Agüera-Ortiz L. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría* 2015;5(1):3-14.
48. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan E. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-939.
49. Petersen R, Doody R, Kurz A, Mohs R, Morris J, Rabins P et al. Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*. 2001;58(12):1985.
50. López Miquel J, Martí Agustí G. Mini-Examen Cognoscitivo (MEC). *Revista Española de Medicina Legal*. 2011;37(3):122-127.
51. Clark C, Ewbank D. Performance of the Dementia Severity Rating Scale: A Caregiver Questionnaire for Rating Severity in Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 1996;10(1):31-39.
52. Rose W, Mohs R, Davis K. A New Rating Scale For Alzheimer's Disease. *Journal Psychiatry*. 19984;141:1356-1364.
53. Yoshii F, Kawaguchi C, Kohara S, Shimizu M, Onaka H, Ryo M et al. Characteristic deterioration of ADAS-Jcog subscale scores and correlations with regional cerebral blood flow reductions in Alzheimer's disease. *Neurological Sciences*. 2018.
54. Reisberg B, Monteiro I, Torossian C, Auer S, Shulman M, Ghimire S et al. The BEHAVE-AD Assessment System: A Perspective, A Commentary on New Findings, and A Historical Review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2014;38(1-2):89-146.
55. Sánchez-Pérez A, López-Roig S, Pampliega Pérez A, Peral Gómez P, Pastor M, Hurtado-Pomares M. Translation and adaptation of the Disability Assessment for Dementia scale in the Spanish population. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2017;149(6):248-252.

56. Busner J, Targum S. The Clinical Global Impressions Scale. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007; 4(7): 28–37.
57. Leonberger, F. Timothy, Nicks, Sandra D., Larrabee, Glenn J., Goldfader et al. Factor structure of the Wechsler Memory Scale—Revised within a comprehensive neuropsychological battery. *Neuropsychology*. 1992;6(3): 239-249.

ANEXOS

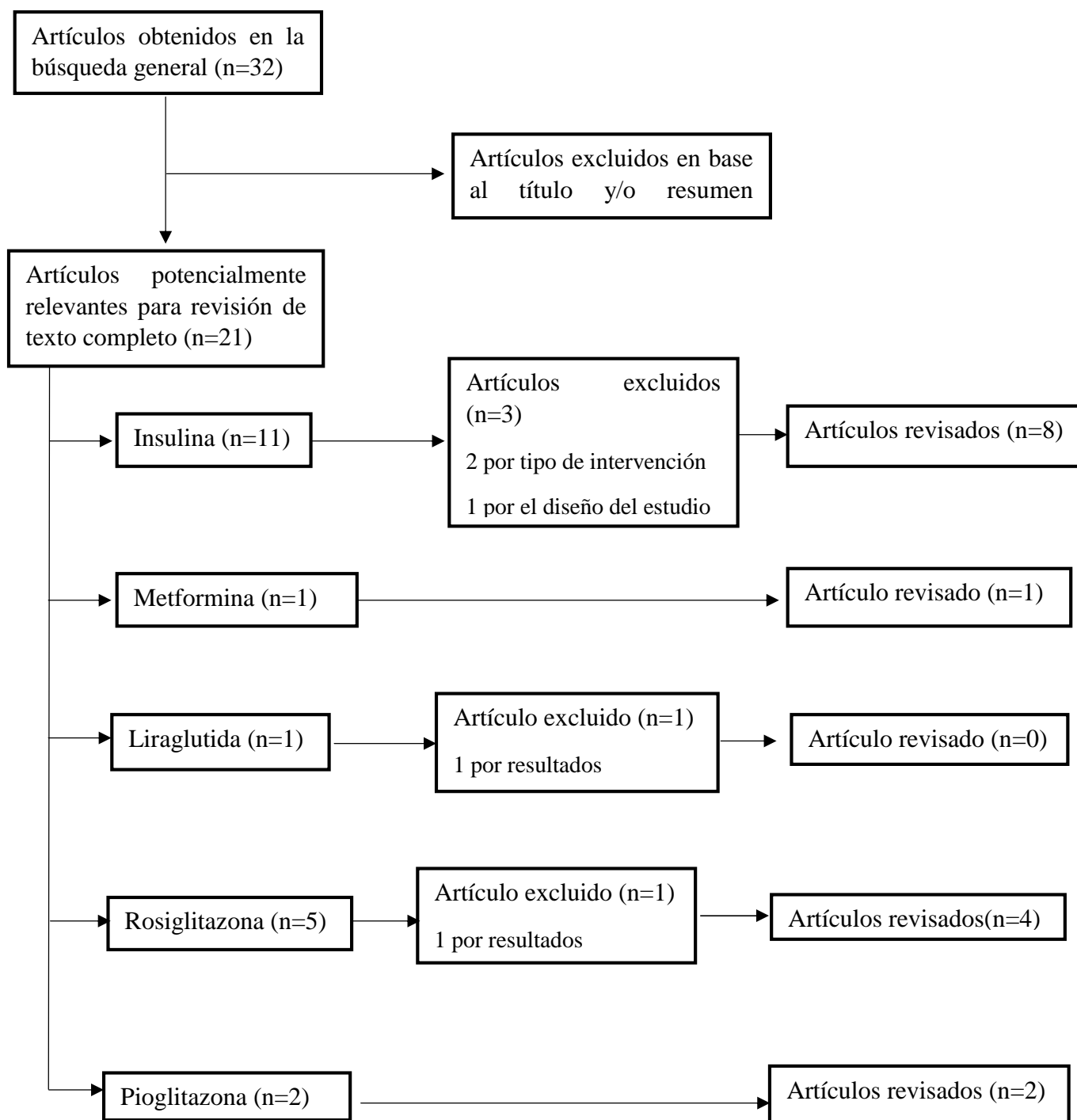
Anexo 1. Principales características de los fármacos actuales para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

PRINCIPIO ACTIVO	MODO DE ACCIÓN	POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	EVENTOS ADVERSOS	NOMBRE COMERCIAL
DONEZEPILO	Inhibidor específico y reversible de acetilcolinesterasa	- Dosis: 5 a 10 mg/día - Vía: oral - Frecuencia: una vez al día.	Tratamiento de la demencia moderada asociada a la enfermedad de Alzheimer.	- Alergia al principio activo o excipientes. - Embarazo (categoría C) y lactancia.	MF: diarrea, calambres musculares, anorexia, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio. F: dolor de cabeza, dolor, accidentes, resfriado común, trastorno abdominal y mareos. PF: síncope, equimosis, bradicardia, bloqueo sinoauricular y auriculoventricular. R: anomalías psiquiátricas (alucinaciones, agitación y conducta agresiva).	ARICEPT 5 mg ARICEPT Comp. recub. 10 mg
RIVASTIGMINA	Inhibidor de la acetilcolinesterasa de tipo carbamato.	- Dosis: oral → 1,5 mg que se podrá aumentar a 3 mg, 4,5 mg y 6 mg Parche → Comienzo con 4,6 mg y mantenimiento con 9,5 mg. - Vía: oral o transdérmica. - Frecuencia: cada 12 h (oral), cada 24 h (parche)	- Tratamiento sintomático de enfermedad de Alzheimer leve a moderadamente grave. - Tratamiento sintomático de demencia ligada enfermedad de Parkinson leve a Moderadamente grave	- Alergia al principio activo o excipiente - Historia previa de dermatitis alérgica de contacto en el lugar de aplicación con parches. - Daño hepático severo.	- MF: Mareo, náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de apetito. - F: Ardor y dolor de estómago, dolor de cabeza, agitación, confusión, debilidad, fatiga, sudoración, malestar general, pérdida de peso y temblor. - PF: depresión, dificultad para dormir, cambios en la función hepática, desmayos o caídas ccidentales.-R: Dolor torácico, crisis epilépticas (ataques o convulsiones) erupción cutánea, úlceras gástricas o intestinales.	EXELON PROMETAX

GALANTAMINA	Inhibidor selectivo, competitivo y reversible de acetilcolinesterasa. Además estimula la acción intrínseca de acetilcolina sobre los receptores nicotínicos.	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 4 mg. Si es bien tolerada, tras 4 semanas subir a 8mg. Si bien tolerado, tras cuatro semanas, aumentar hasta 12 mg, - Vía: oral - Frecuencia: 2 veces al día. 	Tratamiento de los síntomas de la demencia leve a moderada asociada a la enfermedad de Alzheimer.	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes. -Disfunción hepática o ictericia. - Embarazo (categoría C). 	<ul style="list-style-type: none"> - MF: síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, dispepsia y náuseas/ vómitos). -anorexia y la pérdida de peso -efectos sobre el sistema nervioso central que se producen comúnmente con la galantamina incluyen mareos (9%), dolor de cabeza (8%) y el temblor (3%). Los eventos psiquiátricos incluyen depresión (7%), fatiga (5%), insomnio (5%) y somnolencia (4%) y sedación. 	REMINYL
MEMANTINA	Antagonista de los receptores NMDA.	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 5 mg aumentando cada semana la dosis en 5 mg hasta llegar a la dosis de mantenimiento de 20 mg. - Vía: oral - Frecuencia: 2 tomas al día. 	Tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de Moderadamente grave a grave	<ul style="list-style-type: none"> - Alergia al principio activo o excipientes. - Embarazo (categoría B) - Lactancia. 	<ul style="list-style-type: none"> - MF: agitación, daño producido, incontinencia urinaria, diarrea, insomnio, vértigo, dolor de cabeza, alucinación, caída, estreñimiento y Tps. 	<p>Ebixa, comp. 10 mg. LUNDBECK PHARMA</p> <p>NAMENDA 2 mg/mL solución oral</p>

Efectos adversos: MF= muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes), F= frecuentes (afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes), PF= poco frecuentes (afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes), R= raros (afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)

Anexo 2. Diagrama del proceso de búsqueda y selección de los ensayos clínicos



Anexo 3. Criterios de McKhann para el diagnóstico clínico de la EA

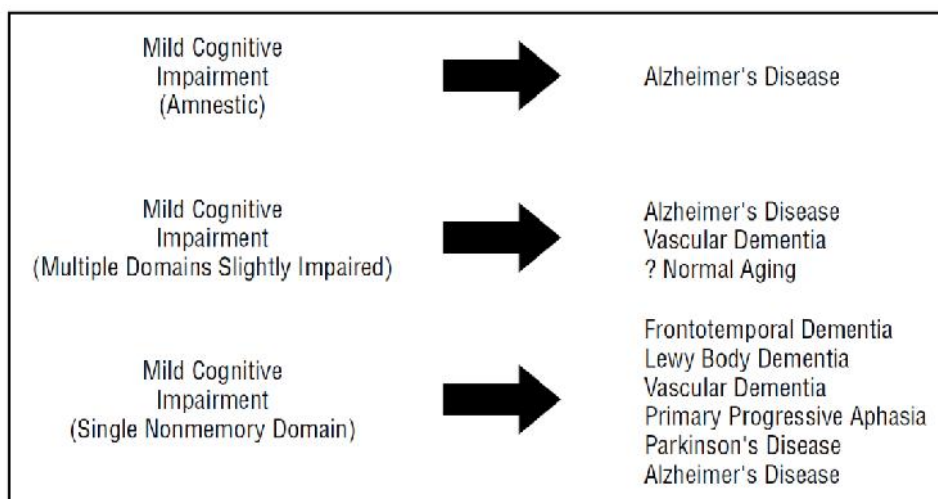
- I. The criteria for the clinical diagnosis of PROBABLE Alzheimer's disease include:
- dementia established by clinical examination and documented by the Mini-Mental Test,¹ Blessed Dementia Scale,² or some similar examination, and confirmed by neuropsychological tests;
 - deficits in two or more areas of cognition;
 - progressive worsening of memory and other cognitive functions;
 - no disturbance of consciousness;
 - onset between ages 40 and 90, most often after age 65; and
 - absence of systemic disorders or other brain diseases that in and of themselves could account for the progressive deficits in memory and cognition.
- II. The diagnosis of PROBABLE Alzheimer's disease is supported by:
- progressive deterioration of specific cognitive functions such as language (aphasia), motor skills (apraxia), and perception (agnosia);
 - impaired activities of daily living and altered patterns of behavior;
 - family history of similar disorders, particularly if confirmed neuropathologically; and
 - laboratory results of:
 - normal lumbar puncture as evaluated by standard techniques,
 - normal pattern or nonspecific changes in EEG, such as increased slow-wave activity, and
 - evidence of cerebral atrophy on CT with progression documented by serial observation.
- III. Other clinical features consistent with the diagnosis of PROBABLE Alzheimer's disease, after exclusion of causes of dementia other than Alzheimer's disease, include:
- plateaus in the course of progression of the illness;
 - associated symptoms of depression, insomnia, incontinence, delusions, illusions, hallucinations, catastrophic verbal, emotional, or physical outbursts, sexual disorders, and weight loss;
 - other neurologic abnormalities in some patients, especially with more advanced disease and including motor signs such as increased muscle tone, myoclonus, or gait disorder;
 - seizures in advanced disease; and
 - CT normal for age.
- IV. Features that make the diagnosis of PROBABLE Alzheimer's disease uncertain or unlikely include:
- sudden, apoplectic onset;
 - focal neurologic findings such as hemiparesis, sensory loss, visual field deficits, and incoordination early in the course of the illness; and
 - seizures or gait disturbances at the onset or very early in the course of the illness.
- V. Clinical diagnosis of POSSIBLE Alzheimer's disease:
- may be made on the basis of the dementia syndrome, in the absence of other neurologic, psychiatric, or systemic disorders sufficient to cause dementia, and in the presence of variations in the onset, in the presentation, or in the clinical course;
 - may be made in the presence of a second systemic or brain disorder sufficient to produce dementia, which is not considered to be *the* cause of the dementia; and
 - should be used in research studies when a single, gradually progressive severe cognitive deficit is identified in the absence of other identifiable cause.
- VI. Criteria for diagnosis of DEFINITE Alzheimer's disease are:
- the clinical criteria for probable Alzheimer's disease and
 - histopathologic evidence obtained from a biopsy or autopsy.
- VII. Classification of Alzheimer's disease for research purposes should specify features that may differentiate subtypes of the disorder, such as:
- familial occurrence;
 - onset before age of 65;
 - presence of trisomy-21; and
 - coexistence of other relevant conditions such as Parkinson's disease.

Tomado de McKhann *et al.*, (1984)⁴⁸

Anexo 4. Criterios de Petersen para diagnosticar deterioro cognitivo leve

Criteria for Amnesic Mild Cognitive Impairment

Memory complaint, preferably corroborated by an informant
 Impaired memory function for age and education
 Preserved general cognitive function
 Intact activities of daily living
 Not demented



Tomado de Petersen R. (2001)⁴⁹

Anexo 5. CONSORT 2010. Lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado

Sección/tema	Ítem n°	Ítem de la lista de comprobación	Informado en página n°
Título y resumen	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase <i>CONSORT for abstracts</i>)	
Introducción			
<i>Antecedentes y objetivos</i>	2a	Antecedentes científicos y justificación	
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	
Métodos			
<i>Diseño del ensayo</i>	3a	Descripción del diseño del ensayo (por ejemplo, paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (por ejemplo, criterios de selección) y su justificación	
<i>Participantes</i>	4a	Criterios de selección de los participantes	
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	
<i>Intervenciones</i>	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	
<i>Resultados</i>	6a	Especificación <i>a priori</i> de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	
<i>Tamaño muestral</i>	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	
<i>Aleatorización</i>			
<i>Generación de la secuencia</i>	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	
<i>Mecanismo de ocultación de la asignación</i>	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	
<i>Implementación</i>	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	
<i>Enmascaramiento</i>	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (por ejemplo, participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	
<i>Métodos estadísticos</i>	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	
Resultados			
<i>Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)</i>	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	
<i>Reclutamiento</i>	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	
	14a	Fechas que definen los periodos de reclutamiento y de seguimiento	
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	
<i>Datos basales</i>	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	
<i>Números analizados</i>	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	
<i>Resultados y estimación</i>	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	
<i>Análisis secundarios</i>	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados <i>a priori</i> y los exploratorios	
<i>Daños (perjuicios)</i>	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase <i>CONSORT for harms</i>)	
Discusión			
<i>Limitaciones</i>	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	
<i>Generalización</i>	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	
<i>Interpretación</i>	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	
Otra información			
<i>Registro</i>	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	
<i>Protocolo</i>	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	
<i>Financiación</i>	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	

Tomada de Cobos-Carbó y Augustovski (2011)³⁰.

Anexo 6. Adaptacion española del Mini Mental State Examination (MMSE)

¿Tiene algún problema con su memoria?

1. ORIENTACIÓN TEMPORAL

RESPUESTA

PUNTUACIÓN

Dígame, por favor...			
¿En qué año estamos?		0	1
¿En qué estación o época del año estamos?		0	1
¿En qué mes estamos?		0	1
¿Qué día de la semana es hoy?		0	1
¿Qué día del mes es hoy?		0	1

2. ORIENTACIÓN ESPACIAL

Pueden sustituirse los lugares originales por otros alternativos; anótelos si es así

¿En qué país estamos?		0	1
¿En qué provincia/comunidad autónoma estamos?		0	1
¿En qué población estamos?		0	1
¿Dónde estamos ahora? (establecimiento/casa: nombre de la calle)		0	1
¿En qué planta/piso estamos? (casa: piso o número de la calle)		0	1

3. FIJACIÓN

Pueden utilizarse series alternativas de palabras (p. ej., LIBRO, QUESO, BICICLETA) cuando tenga que reevaluarse al paciente; anótelos si es así

Ahora, por favor, escuche atentamente. Le voy a decir tres palabras y deberá repetir las cuando yo termine. ¿Preparado? Estas son las palabras:			
PELOTA		0	1
CABALLO		0	1
MANZANA		0	1
¿Me las puede repetir? (si es necesario, repetir las hasta cinco veces, pero puntuar sólo el primer intento)			
Trate de recordar estas palabras; se las preguntaré de nuevo en unos minutos			

4. ATENCIÓN Y CÁLCULO

<p>Si tiene 30 monedas y me da 3, ¿cuántas monedas le quedan? Siga restando de 3 en 3 hasta que le diga que pare</p> <p>30 menos 3... (27) ... menos 3... (24) ... menos 3... (21) ... menos 3... (18) ... menos 3... (15)</p>		<p>0 1 0 1 0 1 0 1 0 1</p>
---	--	--

5. MEMORIA

<p>¿Recuerda las tres palabras que le he dicho antes? (no facilitar pistas)</p> <p>PELOTA CABALLO MANZANA</p>		<p>0 1 0 1 0 1</p>
--	--	------------------------------

6. NOMINACIÓN

Pueden utilizarse objetos comunes alternativos (p. ej.; gafas, sillas, llaves, etc.); anótelo si es así

<p>¿Qué es esto? (mostrar un lápiz o bolígrafo) Y esto, ¿qué es? (mostrar un reloj)</p>		<p>0 1 0 1</p>
--	--	---------------------

7. REPETICIÓN

<p>Ahora le voy a decir una frase que deberá repetir ¿Preparado?</p> <p>EN UN TRIGAL HABÍA CINCO PERROS</p> <p>¿Me la puede repetir, por favor? (si es necesario, repetirla hasta cinco veces, pero puntuar sólo el primer intento)</p>		<p>0 1</p>
--	--	------------

8. COMPRENSIÓN

Tenga una hoja de papel a mano

<p>Ahora escuche atentamente, voy a pedirle que haga algo siguiendo mis instrucciones ¿Preparado? (facilitar la hoja de papel)</p> <p>Coja este papel con la mano derecha... ... dóblelo por la mitad... ... déjelo en el suelo/mesa...</p>		<p>0 1 0 1 0 1</p>
---	--	------------------------------

9. LECTURA

<p>Ahora le voy a mostrar un papel con una frase; debe leerla y hacer lo que está escrito ¿Preparado? (mostrar la hoja con la frase estímulo)</p> <p>CIERRE LOS OJOS</p>		<p>0 1</p>
--	--	------------

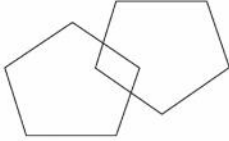
10. ESCRITURA

Tenga una hoja de papel y un lápiz o bolígrafo a mano

<p>Ahora le voy a pedir que escriba una frase; lo que quiera, algo que tenga sentido (facilitar la hoja de papel y el lápiz o bolígrafo)</p> <p>Si la persona no responde, puede decirle, por ejemplo: Escriba algo sobre el tiempo que hace hoy</p>	<p>0 1</p>
--	---------------

11. DIBUJO

Tenga una hoja de papel y un lápiz o bolígrafo a mano

<p>Ahora le voy a pedir que copie este dibujo (facilitar la hoja de papel y el lápiz o bolígrafo y mostrar la hoja con el dibujo estímulo)</p> <div data-bbox="651 757 880 896" style="text-align: center;">  </div>	<p>0 1</p>
--	---------------

<p>PUNTUACIÓN TOTAL</p>	<p>/30</p>
-------------------------	------------

Tomada de López Miquel y Martí Agustí y (2011)⁵⁰.

Anexo 7. Dementia Severity Rating Scale (DSRS)

36

C. M. CLARK AND D. C. EWBANK

DEMENTIA SEVERITY RATING SCALE

PATIENT NAME: _____ ID NUMBER _____

DATE: _____

PERSON COMPLETING FORM: _____

RELATIONSHIP TO PATIENT: _____

In each section, circle the number that most closely applies to the patient. Please circle only one number per section.

MEMORY

- 0 - Normal.
- 1 - Occasional "benign" forgetfulness of no consequence.
- 2 - Mild consistent forgetfulness with partial recollection of events.
- 3 - Moderate memory loss, more marked for recent events and severe enough to interfere with everyday activities.
- 4 - Severe memory loss; only well-learned material retained with newly learned material rapidly lost.
- 5 - Usually unable to remember basic facts such as the day of the week, month and/or year, when last meal was eaten, or the name of the next meal.
- 6 - Unable to test due to speech and language difficulty and/or ability to follow instructions.
- 7 - Makes no attempt to communicate and is no longer aware of surroundings.

ORIENTATION

- 0 - Normal.
- 1 - Some difficulty with time relationships, but not severe enough to interfere with everyday activities.
- 2 - Frequently disoriented in time and sometimes disoriented to new places.
- 3 - Almost always disoriented in time and usually disoriented to place.
- 4 - Unable to answer questions related to time of day or name of present location.
- 5 - Is unaware of questioner and makes no attempt to respond.

JUDGMENT

- 0 - Normal.
- 1 - Only doubtful impairment in problem-solving ability.
- 2 - Moderate difficulty in handling complex problems, but social judgment usually maintained.
- 3 - Severe impairment in handling problems, social judgment usually impaired.
- 4 - Unable to exercise judgment in either problem solving or social situations.

SOCIAL INTERACTIONS/COMMUNITY AFFAIRS

- 0 - No alteration in ability to participate in community affairs.
- 1 - Only mild impairment, of no practical consequence, but clearly different from previous years. Still able to work (if applicable), but performance not up to previous standards.
- 2 - Unable to function independently in community activities, although still able to participate to some extent and, to casual inspection, may appear normal. Unable to hold a job or, if still working, requires constant supervision.
- 3 - No pretense of independent function outside of home. Unable to hold a job but still participates in home activities with friends. Casual acquaintances are aware of a problem.
- 4 - No longer participates in any meaningful way in home-based social activities involving people other than the primary caregiver.

HOME ACTIVITIES/RESPONSIBILITIES

- 0 - Normal.
- 1 - Some impairment in activities such as money management and house maintenance, but no effect on the ability to shop, cook or clean. Still watches TV and reads newspaper with interest and understanding.
- 2 - Unable to perform activities related to money management (bill paying, etc.) or complex household tasks (maintenance). Some difficulty with shopping, cooking, and/or cleaning. Losing interest in the newspaper and TV.
- 3 - No longer able to shop, cook, or clean without considerable help and supervision. No longer able to read the newspaper or watch TV with understanding.
- 4 - No longer engages in any home-based activities.

PERSONAL CARE

- 0 - Normal.
- 1 - Needs occasional prompting but washes and dresses independently.
- 2 - Requires assistance with dressing, hygiene, and personal upkeep.
- 3 - Totally dependent for help. Does not initiate personal care activities.

SPEECH/LANGUAGE

- 0 - Normal.
- 1 - Occasional difficulty with word finding, but able to carry on conversations.
- 2 - Unable to think of some words, may occasionally make inappropriate word substitutions.
- 3 - No longer spontaneously initiates conversation but can usually answer questions using sentences.
- 4 - Answers questions, but responses are often unintelligible or inappropriate. Able to follow simple instructions.
- 5 - Speech usually unintelligible or irrelevant. Unable to answer questions or follow verbal instructions.
- 6 - No response, vegetative.

RECOGNITION

- 0 - Normal.
- 1 - Occasionally fails to recognize more distant acquaintances or casual friends.
- 2 - Always recognizes family and close friends but usually not more distant acquaintances.
- 3 - Alert, occasionally fails to recognize family and/or close friends.
- 4 - Only occasionally recognizes spouse or caregiver.
- 5 - No recognition or awareness of the presence of others.

FEEDING

- 0 - Normal.
- 1 - May require help cutting food and/or have limitations as to the type of food, but otherwise, able to eat independently.
- 2 - Generally able to eat independently but may require some assistance.
- 3 - Needs to be fed. May have difficulty swallowing or requires feeding tube.

INCONTINENCE

- 0 - Normal.
- 1 - Rare incontinence. Bladder incontinence (generally less than one accident per month).
- 2 - Occasional bladder incontinence (an average of two or more times a month).
- 3 - Frequent bladder incontinence despite assistance (more than once per week).
- 4 - Total incontinence.

MOBILITY/WALKING

- 0 - Normal.
- 1 - May occasionally have some difficulty driving or taking public transportation, but fully independent for walking without supervision.
- 2 - Able to walk outside without supervision for short distances, but unable to drive or take public transportation.
- 3 - Able to walk within the home without supervision, but cannot go outside unaccompanied.
- 4 - Requires supervision within the home, but able to walk without assistance (may use cane or walker).
- 5 - Generally confined to a bed or chair. May be able to walk a few steps with help.
- 6 - Essentially bedridden. Unable to sit or stand.

Tomada de Clark *et al.* (1996)⁵¹.

Anexo 8. The Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog)

APPENDIX 1. Original 40 Items on the Alzheimer's Disease Assessment Scale

Item

1. Spoken language ability (scale range, 0-5)
2. Comprehension of spoken language (0-5)
3. Recall of test instructions (0-5)
4. Word-finding difficulty (0-5)
5. Excessive talking (0-5)
6. Poverty of speech (0-5)
7. Paraphasia: semantic (0-5)
8. Paraphasia: phonemic (0-5)
9. Palilalia (0-1)
10. Echolalia (0-1)
11. Following commands (0-5)
12. Naming: objects, fingers (0-5)
13. Constructions: drawing (0-5)
14. Ideational praxis (0-5)
15. Orientation (0-8)
16. Word recall (0-10)
17. Word recognition (0-12)
18. Tearful (0-5)
19. Depressed mood (0-5)
20. Concentration/distractibility (0-5)
21. Uncooperative: testing (0-5)
22. Uncooperative: home, unit (0-5)
23. Aggressiveness: verbal (0-5)
24. Aggressiveness: physical (0-5)
25. Lack of initiative (0-5)
26. Socialization (0-5)
27. Delusions (0-5)
28. Hallucinations (0-5)
29. Pacing (0-5)
30. Fidgeting (0-5)
31. Psychic anxiety (0-5)
32. Motor activity: increase (0-5)
33. Motor activity: decrease (0-5)
34. Tremors (0-5)
35. Insomnia: early (0-2)
36. Insomnia: middle (0-2)
37. Insomnia: late (0-2)
38. Nocturnal confusion (0-1)
39. Daytime sleeping (0-2)
40. Appetite change (0-5)

APPENDIX 2. The Alzheimer's Disease Assessment Scale

SCORE SHEET

Subject _____ Rater _____
 Protocol _____ Date _____

Rating Scale

- * = Not assessed
- 0 = Not present
- 1 = Very mild
- 2 = Mild
- 3 = Moderate
- 4 = Moderately severe
- 5 = Severe

Cognitive Behavior

1. Spoken language ability _____
 2. Comprehension of spoken language _____
 3. Recall of test instructions _____
 4. Word-finding difficulty _____
 5. Following commands _____
 6. Naming: objects, fingers _____

High:	1	2	3	4	Fingers: Thumb
Medium:	1	2	3	4	Pinky Index
Low:	1	2	3	4	Middle Ring
 7. Constructions: drawing _____

Figures correct:	1	2	3	4
Closing in: Yes	_____	No	_____	
 8. Ideational praxis _____

Step correct:	1	2	3	4	5
---------------	---	---	---	---	---
 9. Orientation _____

Day	_____	Year	_____	Person	_____	Time of day	_____
Date	_____	Month	_____	Season	_____	Place	_____
 10. Word recall: mean error score _____
 11. Word recognition: mean error score _____
- Cognition total _____

Noncognitive Behavior

12. Tearful _____
 13. Appears/reports depressed mood _____
 14. Concentration, distractibility _____
 15. Uncooperative to testing _____
 16. Delusions _____
 17. Hallucinations _____
 18. Pacing _____
 19. Increased motor activity _____
 20. Tremors _____
 21. Increase/decrease appetite _____
 Noncognition total _____

Total Scores

- Cognitive behavior _____
 Noncognitive behavior _____
 Word recall _____
 Word recognition _____
 Total _____

ADMINISTRATION AND SCORING PROCEDURES

The word recall task is administered first. The next 10 minutes are spent in open-ended conversation in order to assess various aspects of expressive and receptive speech. Then the remaining cognitive tasks are administered. Noncognitive behaviors are evaluated from report of the patient or reliable informant or observed during the interview. If the patient has more than a mild memory impairment, ratings on behavioral items are based on the informant's report.

The rating scale of 0-5 reflects the degree of severity of dysfunction. A rating of 0 signifies no impairment on a task or absence of a particular behavior. A rating of 5 is reserved for the most severe degree of impairment or very high frequency of occurrence of a behavior. A rating of 1 signifies a very mild presence of a behavior or corresponds to a particular performance on a task. Ratings of 2, 3, or 4 correspond to mild, moderate, and moderately severe, respectively. Ratings on many cognitive behaviors correspond to levels of performance on task.

Cognitive Behavior

Language. Language abilities are evaluated throughout the interview and on specific tests. Questions eliciting "yes" and "no" answers assess comprehension on a very basic level. Other questions should require specific information and well-developed communication skills.

- Spoken language ability.** This item is a global rating of the quality of speech, i.e., clarity, difficulty in making oneself understood. Quantity is not rated on this item.
 1=very mild; one instance of lack of understandability
 2=mild
 3=moderate; subject has difficulty 25%-50% of the time
 4=moderately severe; subject has difficulty 50% of the time
 5=severe; one or two word utterances; fluent but empty speech; mute
- Comprehension of spoken language.** This item evaluates the patient's ability to understand speech. Do not include responses to commands.

- 1=very mild; one instance of misunderstanding
 2=mild
 3=moderate
 4=moderately severe; requires several repetitions and rephrasing
 5=severe; patient rarely responds to questions appropriately, not due to poverty of speech

- Recall of test instructions.** The patient's ability to remember the requirements of the recognition task is evaluated. On each recognition trial, the patient is asked prior to presentation of the first two words, "Did you see this word before or is this a new word?" For the third word, the patient is asked, "How about this one?" If the patient responds appropriately, i.e., "yes" or "no," then recall of instructions is accurate. If the patient fails to respond, this signifies that the instructions have been forgotten. Then instruction is repeated. The procedure used for the third word is repeated for words 4-24. Each instance of recall failure is noted.

- 1=very mild; forgets once
 2=mild; must be reminded two times
 3=moderate; must be reminded three or four times
 4=moderately severe; must be reminded five or six times
 5=severe; must be reminded seven or more times

- Word-finding difficulty in spontaneous speech.** The patient has difficulty in finding the desired word in spontaneous speech. The problem may be overcome by circumlocution, i.e., giving explanatory phrases or nearly satisfactory synonyms. Do not include finger and object naming in this rating.

- 1=very mild; one or two instances, not clinically significant
 2=mild; noticeable circumlocution or synonym substitution
 3=moderate; loss of words without compensation on occasion
 4=moderately severe; frequent loss of words without compensation
 5=severe; nearly total loss of content words; speech sounds empty; one-two-word utterances.

- Following commands.** Receptive speech is assessed also on the patient's ability to carry out one- to five-step commands (26).

- Make a fist.
- Point to the ceiling, then to the floor.

Line up a pencil, watch, and card, in that order, on a table in front of the patient.

- Put the pencil on top of the card, then put it back.
- Put the watch on the other side of the pencil and turn over the card.
- Tap each shoulder twice with two fingers, keeping your eyes shut.

Each underlined element represents a single step. The command may be repeated once in its entirety. Each command scored is as a whole. Ratings correspond to the highest level of command correctly performed.

- 0=five steps correct
 1=four steps correct
 2=three steps correct
 3=two steps correct

- 4=one step correct
5=cannot do one step correctly

6. **Naming objects and fingers.** The patient names the fingers of his/her dominant hand. The patient names 12 randomly presented real objects, whose frequency values (27) are high, medium, or low. Objects and their frequency are:


	Frequency	
High	Medium	Low
Flower (plastic)	Rattle	Wallet
Bed (doll-house furniture)	Mask	Harmonica
Whistle	Scissors	Stethoscope
Pencil	Comb	Tongs


0=all correct; one finger incorrect and/or one object incorrect

- 1=two-three fingers and/or two objects incorrect
2=two or more fingers and three-five objects incorrect
3=three or more fingers and six-seven objects incorrect
4=three or more fingers and eight-nine objects incorrect

7. **Constructional praxis.** The ability to copy four geometric forms is assessed. These forms, in the order of presentation, are

1. Circle, approximately 20 cm in diameter.

2. Two overlapping rectangles . The vertical rectangle is 20 cm x 25 cm. The horizontal rectangle is 10 cm x 35 cm.

3. Rhombus . Each side is 20 cm. Acute=50°, obtuse=130°.

4. Cube . Each side is 20 cm. Internal lines are present.

Each form is located in the upper middle of a 5 1/2" x 8 1/2" sheet of white paper. The patient is instructed, "Do you see this figure? Make one that looks like this one anywhere on the paper." Two attempts are permitted.

- 0=all four drawings correct
1=one form incorrect
2=two forms incorrect
3=three forms incorrect
4=closing in (draws over or around model or uses parts of model); four forms incorrect
5=no figures drawn; scribbles; parts of forms; word instead of form

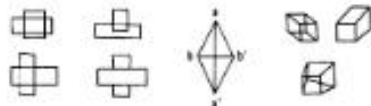
Scoring criteria for each form (examples shown below*):

- Circle. A closed curved figure.
- Two overlapping rectangles. Forms must be four-sided and overlap must be similar to presented form. Changes in size are not scored.
- Rhombus (diamond). Figure must be four-sided, obliquely oriented, and the sides approximately equal length. Four measurements are taken (see

*ac/b'c or a'c/a'c ranges from .75 to 1.00. The ratio of bc/b'c or b'c/bc ranges from .60 to 1.00. The ratio bb'/aa' ranges from 3 to .75. Figure is incorrect if any ratio is outside these ranges.

4. Cube. The form is three-dimensional, with front face in the correct orientation, internal lines drawn correctly between corners. If opposite sides of faces are not parallel by more than 20° it is incorrect.

- *2. Correct Incorrect 3. Model 4. Incorrect



8. **Ideational praxis.** The patient is given an 8 1/2" x 11" sheet of paper and a long envelope. The patient is instructed to pretend to send the letter to himself or herself. The patient is told to put the paper into the envelope, seal it, address it to himself or herself, and stamp it. If the patient forgets part of the task, reconstruction is given. Impairment on this item should reflect dysfunction in executing an overlearned task only and not recall difficulty. The five components to this task are 1) fold letter, 2) put letter in envelope, 3) seal envelope, 4) address envelope, 5) put stamp on envelope.

- 1=difficulty or failure to perform one component
2=difficulty and/or failure to perform two components
3=difficulty and/or failure to perform three components
4=difficulty and/or failure to perform four components
5=difficulty and/or failure to perform five components

9. **Orientation.** The components of orientation are date, month, year, day of the week, season, time of day, place, and person. One point is given for each incorrect response (maximum=8). Acceptable answers include =1 for the date, within 1 hour for the hour, partial name for place, naming of upcoming season within 1 week before its onset, and name of previous season for 2 weeks after its termination.

10. **Word-recall task.** The patient reads 10 high-imagery words exposed for 2 seconds each. The patient then recalls the words aloud. Three trials of reading and recall are given. The score equals the mean number of words not recalled on three trials (maximum=10).

11. **Word-recognition task.** The patient reads aloud 12 high-imagery words. These words are then randomly mixed with 12 words the patient has not seen. The patient indicates whether or not the word was shown previously. Then two more trials of reading the original words and recognition are given. The score equals the mean number of incorrect responses for three trials (maximum=12).

Noncognitive Behavior

The time period for evaluation includes the entire week before the interview for the following items:

- Appears or reports feeling sad, down, hopeless, discouraged
- Tearful

4. Hallucinations
5. Pacing
6. Increased motor activity
7. Increase/decrease in appetite
12. *Tearful*. Patient/informant is asked about the frequency of occurrence of tearfulness.
1=very mild; occurs one time during week or during test session only
2=mild; occurs two-three times during the week
3=moderate
4=moderately severe; frequent crying spells nearly every day
5=severe; frequent and prolonged crying spells every day
13. *Depression*. The patient or informant is asked if the patient has been sad, discouraged, down. If a positive response is given, further inquiry into the severity and pervasiveness of the mood, loss of interest or pleasure in activities, and reactivity in environmental events is made. The interviewer also assesses the patient for depressed facies and the ability to respond to encouragement and jokes.
1=feels slightly dysphoric; clinically significant
2=mild; appears and reports mild dysphoric mood, reactivity present, some loss of interest
3=moderate; feels moderately dysphoric, often
4=moderately severe; feels dysphoric almost all the time with considerable loss of reactivity and interest
5=severe; pervasive and severe degree of dysphoric mood; total lack of reactivity; pervasive loss of interest or pleasure
14. *Concentration/distractibility*. This item rates the frequency with which the patient is distracted by irrelevant stimuli and/or must be reoriented to the ongoing task because of loss of train of thought or the frequency with which the patient appears to be caught up in his or her own thoughts.
1=very mild; one instance of poor concentration
2=mild; two-three instances of poor concentration or distractibility
3=moderate
4=moderately severe; poor concentration throughout much of interview and/or frequent instances of distractibility
5=severe; extreme difficulty in concentration and numerous instances of distractibility
15. *Uncooperative to testing*. This item rates the degree to which the patient objects to some aspects of the interview.
1=very mild; one instance of lack of cooperation
2=mild
3=moderate
4=moderately severe; needs frequent cajoling to complete interview
5=severe; refuses to continue interview
16. *Delusions*. This item rates the extent and conviction of the patient's belief in ideas that are almost certainly not true. In rating severity, consider conviction in delusions, preoccupation, and effect they have on the patient's actions.
1=very mild; one transient delusional belief
2=mild; delusion definitely present but subject questions his or her belief
3=moderate; patient convinced of delusion but it does not affect behavior
4=moderately severe; delusion has effect on behavior
5=severe; significant actions based on delusions
17. *Hallucinations*. Inquiry about visual, auditory, and tactile hallucinations is made. The frequency and degree of disruptiveness of hallucinations are rated.
1=very mild; hears voice saying one word; visual hallucination once
2=mild
3=moderate; hallucinates numerous times during day, which interferes with normal functioning
4=moderately severe
5=severe; nearly constantly hallucinating, which totally disrupts normal functioning
18. *Pacing*. Rating on this item must distinguish between normal physical activity and excessive walking back and forth.
1=very mild; very rare occurrence
2=mild
3=moderate; paces frequently each day
4=moderately severe
5=severe; cannot sit still and must pace excessively
19. *Increased motor activity*. This item is rated relative to the person's normal activity level or previously obtained baseline.
1=very mild; very slight increase
2=mild
3=moderate; significant increase in amount of movement
4=moderately severe
5=severe; person must be moving constantly; rarely sits still
20. *Tremors*. Patient extends both hands in front of body and spreads the fingers, holding this position for approximately 10 seconds.
1=very mild; very slight tremor; barely noticeable
2=mild; noticeable tremor
3=moderate
4=moderately severe
5=severe; very rapid movements with sizable displacements
21. *Increased/decreased appetite*. This item is included because appetite change may be associated with depression and because clinical observations of some Alzheimer patients reveal both increases and decreases in appetite. This item is rated relative to the person's normal appetite or previously obtained baseline.
1=very mild; slight change, probably clinically significant
2=mild; noticeable change, patient still eats without encouragement
3=moderate; marked change; patient needs encouragement to eat; patient asks for more food
4=moderately severe
5=severe; patient will not eat and needs to be force-fed; patient complains of constant hunger despite consumption of sufficient quantities

Anexo 9. ADAS-Jcog

No.	Subscale items	Scores
1	Word recall	0–10
2	Spoken language ability	0–5
3	Language comprehension	0–5
4	Word finding difficulty	0–5
5	Commands	0–5
6	Naming objects/fingers	0–5
7	Constructional praxis	0–5
8	Ideational praxis	0–5
9	Orientation	0–8
10	Word recognition	0–12
11	Remembering test instructions	0–5

Tomada de Yoshii *et al.* (2018)⁵³.

Anexo 10. The Clinician's Interview Based Impression of Change with Caregiver Input CIBIC+

A Wording used in the memantine pivotal trial for the NYU-CIBIC-Plus final assessment [17]

Is the subject?	Score
Markedly improved	1
Moderately improved	2
Minimally improved	3
Unchanged	4
Minimally worse	5
Moderately worse	6
Markedly worse	7

B Procedures for the assessment of the NYU-CIBIC-Plus

1. Must be obtained by a clinician independent of other study data
2. The CIBIC rater must be blind to other study data
3. Uses semi-structured ascertainment methodologies to arrive at final severity assignments
4. Contains both direct patient assessment and informant assessment procedures
5. Systematically surveys cognition, function, and behavior

C The NYU-CIBIC-Plus is the most detailed and comprehensive of the CIBIC-Plus procedures. These NYU-CIBIC-Plus procedures include the following:

1. All CIBIC-Plus procedures described above in A and B.
2. Part 1: A subject (patient) assessment using validated semi-structured interviews assessing cognition and behavior. The subject-based assessment includes:
 - (a) A cognitive component. This systematically surveys the following areas:
 - I. Concentration
 - II. Recent memory
 - III. Remote memory
 - IV. Orientation
 Based upon previously validated procedures described in Reisberg and Ferris [53].
 - (b) A behavioral component. This systematically surveys the following areas:
 - I. Paranoid and Delusional Ideation
 - II. Hallucinations
 - III. Activity Disturbances
 - IV. Agitation
 - V. Affective Disturbances
 - VI. Anxiety and Phobias
 Based upon previously validated procedures described in Auer et al. [12].
3. Part 2: An informant (caregiver) assessment using a validated semi-structured interview assessing functioning and behavior. The informant-based assessment includes:
 - (a) A functional component. This systematically assesses the level and occurrence of the functional disability using validated procedures described in Sclan and Reisberg [20].
 - (b) A behavioral component. This systematically assesses behavioral disturbances in the following areas:
 - I. Paranoid and Delusional Ideation
 - II. Hallucinations
 - III. Activity Disturbances
 - IV. Aggressiveness
 - V. Diurnal Rhythm Disturbances
 - VI. Affective Disturbances
 - VII. Anxieties and Phobias
 Based upon procedures validated in Reisberg et al. [1] and Sclan et al. [83].
4. Procedures for combining this comprehensive information towards ascertainment of a CIBIC-Plus severity rating [13].

Tomada de Reisberg *et al.* (2014)⁵⁴.

Anexo 11. The Disability Assessment for Dementia (DAD) (Sánchez *et al.* (2017)⁵⁵)

EVALUACIÓN DE LA DISCAPACIDAD EN DEMENCIA (DAD-E)			
<p>A continuación, le voy a hacer unas preguntas sobre cómo su familiar realiza algunas actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene, el vestido, etc. Usted debe contestar pensando en cómo ha hecho esa actividad su familiar durante las últimas dos semanas. Si no comprende alguna de las preguntas, por favor, dígamelo para poder aclarar su duda.</p>			
CODIFICACIÓN DE LAS RESPUESTAS:		NO = 0 SI = 1 NO APLICABLE porque:	Nunca lo ha hecho = 2 No ha tenido oportunidad en estas dos últimas semanas = 3 Se lo impide un déficit sensorial = 4 Se lo impide un déficit motor = 5 Se lo impide un déficit sensorial y motor = 6 Otras causas de origen no cognitivo = 7
En las últimas dos semanas, (nombre) _____, sin que nadie le ayudara ni se lo recordara,...			
HIGIENE	Iniciativa	Planificación	Ejecución
1 ¿Ha tenido iniciativa para lavarse o bañarse o ducharse por sí mismo?			
2 ¿Ha tenido iniciativa para cepillarse los dientes o cuidar de su dentadura postiza?			
3 ¿Ha tenido iniciativa para lavarse y peinarse el pelo?			
4 ¿Ha preparado el agua, las toallas y el jabón para lavarse, bañarse o ducharse?			
5 ¿Se ha lavado y secado todas las partes del cuerpo con cuidado?			
6 ¿Se ha cepillado los dientes o ha cuidado su dentadura postiza adecuadamente?			
7 ¿Se ha ocupado de lavarse y peinarse el pelo?			
VESTIRSE			
8 ¿Ha tenido iniciativa para vestirse?			
9 ¿Ha elegido la ropa apropiada (en relación con la ocasión, la pulcritud, el tiempo y combinando los colores)?			
10 ¿Se ha vestido en el orden correcto (ropa interior, pantalón/falda, zapatos)?			
11 ¿Se ha vestido él/ella solo/a completamente?			
12 ¿Se ha desvestido él/ella solo/a completamente?			
CONTINENCIA			
13 ¿Ha tenido iniciativa para ir al baño en el momento adecuado?			
14 ¿Ha utilizado el baño sin ningún percance?			
COMER			
15 ¿Ha tenido iniciativa para comer?			
16 ¿Ha escogido los cubiertos y los condimentos adecuados cuando come?			
17 ¿Ha comido a un ritmo normal y con buenos modales?			
PREPARACIÓN DE COMIDAS			
18 ¿Ha tenido iniciativa para prepararse una comida sencilla o tentempié?			
19 ¿Ha planificado adecuadamente cómo prepararse una comida sencilla o tentempié (ingredientes, utensilios de cocina)?			
20 ¿Se ha preparado o cocinado una comida sencilla o tentempié sin incidentes?			
USO DEL TELÉFONO			
21 ¿Ha intentado llamar por teléfono a alguien a una hora razonable?			
22 ¿Ha encontrado y marcado un número de teléfono correctamente?			
23 ¿Ha mantenido una conversación telefónica apropiada?			
En las últimas dos semanas, (nombre) _____ sin que nadie le ayudara ni se lo recordara,...			
SALIDAS			
25 ¿Ha tenido iniciativa para salir (pasear, visitar a alguien, ir de compras) a una hora adecuada?			
26 ¿Ha organizado adecuadamente una salida respecto al medio de transporte, las llaves, el destino, el tiempo, el dinero que necesita, la lista de la compra...?			
27 ¿Ha salido y llegado a un destino conocido sin perderse?			
28 ¿Ha usado un medio de transporte sin incidencias (coche, autobús, taxi)?			
29 ¿Ha vuelto de la tienda con las cosas que tenía que comprar?			
FINANZAS Y CORRESPONDENCIA			
30 ¿Ha mostrado interés en sus asuntos personales tales como asuntos de dinero, papeles y cartas?			
31 ¿Ha organizado el pago de sus facturas (recibos, libretas de ahorro)?			
32 ¿Ha organizado de forma adecuada sus cartas (en lo que se refiere a sobres, papel de cartas, dirección, sellos)?			
33 ¿Ha manejado correctamente su dinero (pagar y comprobar el cambio)?			
MEDICACIÓN			
34 ¿Ha tenido iniciativa para tomar su medicación en el momento adecuado?			
35 ¿Ha tomado su medicación en la dosis correcta tal como se la han prescrito?			
OCIO Y ACTIVIDADES DOMÉSTICAS			
36 ¿Ha mostrado interés en una o varias actividades de ocio?			
37 ¿Ha mostrado interés en las tareas de la casa que realizaba en el pasado?			
38 ¿Ha planificado y organizado de forma adecuada las tareas de la casa que realizaba en el pasado?			
39 ¿Ha realizado correctamente las tareas de la casa que realizaba en el pasado?			
40 ¿Se ha quedado solo/sola en casa cuando era necesario sin problemas?			
PUNTUACIONES DAD-E TOTALES: (suma de respuestas codificadas con 1 en los ítems correspondientes)			
DAD-E AVDB (Ítem 1-17):		DAD INICIATIVA:	
DAD-E AVDI Y OCIO (Ítem 18-40):		DAD PLANIFICACIÓN Y ORGANIZACIÓN:	
		DAD EJECUCIÓN:	
		DAD TOTAL:	
PUNTUACIONES DAD-E EN PORCENTAJES: (N ₁ = Suma respuestas codificadas como 1 en los ítems correspondientes; N ₂₋₃ = Suma respuestas codificadas como 2 o 3 en los ítems correspondientes; N ₂₋₇ = Suma respuestas codificadas de 2 a 7 en los ítems correspondientes)			
DAD TOTAL EN %:	$\frac{N_1 \times 100}{40 - N_{2-7}}$		
ATRIBUIBLE A DETERIORO COGNITIVO:			
DAD-E AVDB EN % (Ítem 1-17):	$\frac{N_1 \times 100}{17 - N_{2-7}}$	DAD-E INICIATIVA EN %:	$\frac{N_1 \times 100}{13 - N_{2-7}}$
DAD-E AVDI Y OCIO EN % (Ítem 18-40):	$\frac{N_1 \times 100}{23 - N_{2-7}}$	DAD-E PLANIFICACIÓN Y ORGANIZACIÓN EN %:	$\frac{N_1 \times 100}{10 - N_{2-7}}$
		DAD-E EJECUCIÓN EN %:	$\frac{N_1 \times 100}{17 - N_{2-7}}$
		DAD-E TOTAL EN %:	$\frac{N_1 \times 100}{40 - N_{2-7}}$

Anexo 12. Clinician's Global Impression scale (CBI)

Table 1

CGI-S guidelines

-
- 1 = Normal—not at all ill, symptoms of disorder not present past seven days
 - 2 = Borderline mentally ill—subtle or suspected pathology
 - 3 = Mildly ill—clearly established symptoms with minimal, if any, distress or difficulty in social and occupational function
 - 4 = Moderately ill—overt symptoms causing noticeable, but modest, functional impairment or distress; symptom level may warrant medication
 - 5 = Markedly ill—intrusive symptoms that distinctly impair social/occupational function or cause intrusive levels of distress
 - 6 = Severely ill—disruptive pathology, behavior and function are frequently influenced by symptoms, may require assistance from others
 - 7 = Among the most extremely ill patients—pathology drastically interferes in many life functions; may be hospitalized

Adapted from Kay SR. Positive and negative symptoms in schizophrenia: Assessment and research. Clin Exp Psychiatry Monograph No 5. Brunner/Mazel, 1991.

Table 2

CGI-I guidelines

-
- 1 = Very much improved—nearly all better; good level of functioning; minimal symptoms; represents a very substantial change
 - 2 = Much improved—notably better with significant reduction of symptoms; increase in the level of functioning but some symptoms remain
 - 3 = Minimally improved—slightly better with little or no clinically meaningful reduction of symptoms. Represents very little change in basic clinical status, level of care, or functional capacity
 - 4 = No change—symptoms remain essentially unchanged
 - 5 = Minimally worse—slightly worse but may not be clinically meaningful; may represent very little change in basic clinical status or functional capacity
 - 6 = Much worse—clinically significant increase in symptoms and diminished functioning
 - 7 = Very much worse—severe exacerbation of symptoms and loss of functioning

Adapted from Spearing MK, Post RM, Leverich GS, et al. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. Psychiatry Res 1997;73(3):159–71.

Tomadas de Busner *et al.* (2007)⁵⁶.

Anexo 13. WMS-R logical memory-I

Table 2
Factor Loadings of the Wechsler Memory Scale—Revised, the Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised, and the Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery:
Analysis of Immediate Recall Scores

Measure	Factor					h^2 ^a
	1	2	3	4	5	
Wechsler Memory Scale—Revised						
Mental Control	.07	.36	.45	.13	.35	.48
Figural Memory	.24	.04	.02	.31	.24	.21
Logical Memory I	.08	.33	.06	.66	.04	.56
Visual Paired Associates I	.37	.03	.11	.50	.18	.43
Verbal Paired Associates I	.05	.12	.22	.73	.11	.61
Visual Reproduction I	.64	.13	.13	.17	.33	.58
Digit Span	.10	.29	.67	.14	.10	.57
Visual Memory Span	.51	.08	.32	.10	.27	.46
Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised						
Information	.05	.82	.17	.05	.05	.71
Vocabulary	.09	.88	.15	.14	.10	.83
Arithmetic	.16	.55	.42	.06	.08	.51
Comprehension	.22	.76	.16	.09	.04	.66
Similarities	.14	.74	.13	.21	.07	.63
Picture Completion	.65	.22	.17	.14	.03	.52
Picture Arrangement	.58	.22	.19	.13	.05	.44
Block Design	.77	.18	.18	-.01	.20	.70
Object Assembly	.80	.13	-.02	.04	.08	.66
Digit Symbol	.45	-.08	.11	.31	.52	.59
Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery						
Category Test (I-VI)	-.53	-.22	-.22	-.24	-.27	.52
Tactual Performance Test (total time)	-.59	.13	.05	-.09	-.24	.44
Speech Sounds Perception Test	-.20	-.18	-.40	-.26	-.39	.44
Rhythm Test	-.20	-.18	-.61	-.10	.04	.46
Finger Tapping Test (dominant hand)	.13	.08	-.01	.03	.33	.13
Trail Making Test (Part B)	-.46	-.05	-.23	-.22	-.56	.63

^a The amount of variance an original variable shares with all other variables included in the analysis.

Tabla sacada de Leonberger *et al.* (1992)⁵⁷.

Anexo 14. Tabla resumen de los artículos incluidos en el presente trabajo

ARTÍCULO	AÑO	MUESTRA	PATOLOGÍA	GRUPOS DE TRATAMIENTO	MEJORÍA	EVENTOS ADVERSOS	CONCLUSIONES
OCTEOTRIDE	2009	35 pacientes	EA o aMCI o sanos	<i>INSULINA + dextrosa</i> <i>OCT 150µg/h</i> <i>INSULINA+OCT 150µg/h</i> <i>Placebo</i>	Recuerdo tardío de la historia.		Insulina y OCT modulan la memoria en pacientes con EA. OCT mejora la memoria en adultos mayores sanos.
Intranasal insulin therapy	2012	104 pacientes	EA o aMCI	20 UI INSULINA 40 UI INSULINA Placebo	20 UI→ recuerdo tardío de la historia 40UI→ disminución ADAS-cog	>20UI Rinitis leve.	La insulina estabilizó o mejoró la cognición, la función y el metabolismo cerebral de la glucosa.
Long acting	2015	60 participantes	EA o aMCI	20 UI INSULINA DETEMIR 40 UI INSULINA DETEMIR Placebo	40UI en APOE+→ memoria verbal. 40 UI→ memoria de trabajo verbal y visoespacial.	<20UI Mareo y rinitis leve.	40 UI de detemir intranasal es un tratamiento efectivo para los individuos con MCI y EA, y en particular para portadores APOE-E4.
A single-dose	2014	9 participantes	EA media a moderada	20 UI INSULINA GLULISINA Placebo			No efecto significativo de la insulina a nivel cognitivo en portadores de APOE.
Sex and APOE	2013	104 participantes	EA leve-moderada o aMCI	20 UI INSULINA 40 UI INSULINA Placebo	20 UI→ recuerdo mejorado de la historia. 20 y 40 UI mujeres→ ADCS-ADL 40 UI varones e4-→ recuerdo diferido.	Rinitis leve y hemorragias nasales.	La respuesta a insulina intranasal puede variar según el sexo y ser portador de ApoE 4.
Intranasal insulin improves	2007	25 participantes	EA o aMCI	20 UI INSULINA Placebo	20 UI→ ahorro memoria y actuación más rápida en test de atención selectiva.	Dolor de cabeza, rinitis, debilidad, estornudos y glucosa 60-70 mg/dl.	La insulina intranasal mejoró la memoria y la atención selectiva en pacientes con EA temprana, modulando marcadores periféricos de la patología de la enfermedad.
Effects of intranasal insulin	2006	61 participantes	EA temprana o aMCI o sanos	20 UI INSULINA 40 UI INSULINA Placebo	20 y 40 UI E4-→ mejoría recuerdo de memoria 40 UI E4-→ mejoría recuerdo selectivo.	40 UI→ hemorragia nasal menor y dolor nasal.	20 y 40 UI de insulina intranasal mejoraron la memoria verbal en sujetos con EA sin el alelo APOE-E4

Insulin dose-response	2003	39 participantes	EA o sanos	INSULINA 25 μ U/ml + dextrosa INSULINA 35 μ U/ml + dextrosa INSULINA 85 μ U/ml + dextrosa INSULINA 135 μ U/ml + dextrosa	25 μ U/ml E4 hom. \rightarrow facilitación memoria. 25 y 35 μ U/ml adultos \rightarrow facilitación memoria. 35 μ U/ml E4 no hom \rightarrow facilitación memoria.		La insulina facilitó el recuerdo de memoria (E4 hom. Menor dosis, E4 no hom. Mayor dosis) y redujo los errores en el test de atención selectiva para los EA pero no para los adultos normales
Metformina	2017	20 participantes	EA leve o aMCI	METFORMINA 2000 mg Placebo	Metformina \rightarrow función ejecutiva.	Efectos gastrointestinales, acidosis láctica e hipoglucemia.	La metformina se asoció con una mejoría de la función ejecutiva
A multi center	2011	80 participantes	EA media a moderada	RSG XR 8 mg Placebo	RSG APOE+ \rightarrow disminución en CMR_{ratio}		RSG-XR produjo una reversibilidad parcial de los déficits del metabolismo de glucosa en el cerebro en los pacientes con EA.
RSG monotherapy REFLECT-1	2010	581 participantes	EA media a moderada	RSG XR 2 mg RSG XR 8 mg DONEZEPILO 10 mg Placebo	Donezepilo \rightarrow mejoría ADAS-cog, CIBIC+ (población ITT), MMSE y disminución 1 hora cuidado ABVD (población ITT). 2mg RSG XR \rightarrow mejoría ADAS-cog, memoria a corto plazo y disminución 1 hora cuidado ABVD.	>DONEZEPILO Edema periférico, nasofaringitis e hiperlipidemia. 2 muertes.	Los mejores resultados cognitivos se obtuvieron con donezepilo.
RSG monotherapy REFLECT-5	2010	331 participantes	EA media a moderada	RSG XR 8 mg		Edema, anemia, dislipemia, fracturas. 1 muerte.	No se produjeron efectos significativos con el tratamiento.
Efficacy of RSG	2006	511 participantes	EA media a moderada	RSG XR 2 mg RSG XR 4 mg RSG XR 8 mg Placebo	8 mg APOE- \rightarrow mejoría ADAS-cog.	RSG XR 8 mg \rightarrow edema.	Los pacientes APOE-E4- mostraron mejoría en la función cognitiva con la dosis de 8mg en comparación con los APOE-E4+

Preserved cognition	2005	30 participantes	EA o aMCI	RSG XR 4 mg Placebo	RSG→ memoria tardía, atención selectiva y fluencia verbal.	4 anemia leve 1 edema leve 1 IAM 1 ACV	4mg de RSG mejoró la memoria retardada y la atención selectiva en pacientes con aMCI y EA temprana
RSG does not improved REFLECT-2	2011	1496 participantes	EA	RSG XR 2 mg RSG XR 8 mg Placebo		>RSG XR 8 mg→ edema periférico. 3 muertes.	No detectaron efectos significativos en la cognición y función global con RSG XR ni interacción con el genotipo APOE.
RSG does not improved REFLECT-3	2011	1485 participantes	EA	RSG XR 2 mg RSG XR 8 mg Placebo		Edema periférico. 1 muerte.	
RSG does not improved REFLECT-4	2011	1461 participantes	EA	RSG XR 8 mg		Edema periférico, caídas, nasofaringitis y anemia.	
Efficacy of PPAR- agonist pioglitazone	2011	42 participantes	EA y DMII	PGZ 15-30 mg Placebo	PGZ→ disminución FIRI y HOMA-R, mejoría ADAS-Jcog, MMSE y WMS-R y del flujo sanguíneo cerebral.	Edema periférico leve.	Pioglitazona mejoró la cognición, el flujo sanguíneo cerebral y estabilizó la enfermedad en pacientes diabéticos con EA.
PGZ improved cognition	2009	32 participantes	EA media a moderada o aMCI con DMII	PGZ 15-30 mg Placebo	PGZ→ disminución FIRI, HOMA-R y ADAS-Jcog y aumento WMS-R	Edema periférico leve.	Pioglitazona mostró mejoría cognitiva y metabólica con un perfil de seguridad tolerable.