

**EFICACIA DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE
RECAPTACIÓN DE SEROTONINA EN SÍNTOMAS NO
COGNITIVOS DEL ALZHEIMER: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Autor

Wolmar Olmedo Tapasco Alzate, MD

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICS)**

Bogotá, D.C., Diciembre de 2012

**EFICACIA DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE RECAPTACIÓN DE
SEROTONINA EN SÍNTOMAS NO COGNITIVOS DEL ALZHEIMER: REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

Autor

Wolmar Olmedo Tapasco Alzate, MD

Tutor Temático

Alexie Vallejo Silva, MD

Tutor Metodológico

Lina Sofía Morón Duarte, Epidemióloga

Trabajo de grado para optar por el título de especialista en psiquiatría

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Centro de Investigación en Ciencias de la Salud (CICS)

Bogotá, D.C., Diciembre de 2012

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

Debo anteponer mis infinitos agradecimientos a mis familiares, sin el apoyo de ellos no me encontraría aquí, *ad portas* de un nuevo triunfo profesional. A mis hermanos por ayudarme con sus valiosos conocimientos en estadística; a mis padres por todo lo que me han dado.

A mi novia Mayling, gracias por su paciencia, comprensión, colaboración y amor.

Al Doctor Alexie Vallejo, gracias por sus valiosos aportes, sugerencias, críticas, recomendaciones y conocimientos. Gracias profesor Vallejo, por todo esto y por su amistad.

A la doctora Lina Sofía Morón, gracias a ella se creó una nueva esperanza en este proyecto, su disposición y colaboración me motivaron a sacarlo adelante.

A mis compañeros y amigos de residencia: Angélica, Francisco y Zandie; con quienes compartí tan gratas experiencias, gracias por estar ahí, saben que conmigo podrán contar por siempre. A los demás compañeros de especialización por todos los buenos momentos, muchos recuerdos en especial a Laura, Sergio, Asdrúbal; Milton, Andrés Bustos, Andrés Agudelo, Lorena; Angelita, Anita, Juanes, Juan Camilo, Adrián, Violeta y Andrés Buitrago.

A la Universidad del Rosario y su gran grupo de docentes de la especialidad en Psiquiatría; Doctores Ricardo Yamín, Rodrigo Córdoba, Arturo Valencia, Rafael Hurtado; Rossana Calderón, Olga Albornoz y a todos los demás docentes del programa, gracias por todas las enseñanzas.

A mis amigos, a quienes he mencionado y quienes se me escapan en el momento, parte de cada uno de ustedes está introyectada en mi alma. Muchas gracias por todo.

Tabla de contenido

1. Introducción.....	13
2. Planteamiento del problema.....	15
3. Pregunta de investigación.....	17
4. Justificación.....	18
5. Marco teórico.....	20
5.1 Síntomas no cognitivos de la enfermedad de Alzheimer.....	20
5.2 Tratamiento de los síntomas no cognitivos del Alzhéimer.....	25
5.3 Antidepresivos en los síntomas no cognitivos del Alzhéimer.....	27
6. Objetivos.....	29
6.1 Objetivo general.....	29
6.2 Objetivos específicos.....	29
7. Metodología.....	30
7.1 Tipo y diseño general del estudio.....	30
7.1.1 Tipo de estudio.....	30
7.1.2 Tipo de estudios incluidos.....	30
7.2.2 Tipo de participantes.....	30
7.2 Métodos de búsqueda para la identificación de los artículos.....	30
7.2.1 Términos de búsqueda utilizados.....	30
7.2.2 Búsquedas electrónicas.....	31
7.2.3 Fuentes de información.....	31
7.2.4 Herramientas adicionales para la búsqueda.....	31
7.2.5 Búsqueda de literatura gris.....	31
7.2.6 Sintaxis de búsqueda.....	32
7.3 Recolección de información y análisis de resultados.....	32
7.3.1 Selección de estudios.....	32
7.3.2 Extracción de datos.....	32
7.3.3 Tipo de intervención.....	33
7.3.4 Tipo de medida de resultado.....	33
7.4 Formulación de hipótesis de investigación.....	33

7.5 Criterios de selección.....	33
7.5.1 Criterios de inclusión.....	33
7.5.2 Criterios de exclusión.....	34
7.6 Control de sesgos.....	34
7.7 Plan de análisis.....	34
7.8 Evaluación de niveles de evidencia.....	34
7.9 Consideraciones éticas.....	35
7.10 Conflictos de interés.....	35
8. Resultados.....	36
8.1 Estudios excluidos.....	37
8.2 Características de los estudios incluidos.....	38
8.3 Tamaño de la muestra y características demográficas.....	41
8.4 Comparación de las intervenciones.....	42
8.4.1 Sertralina.....	42
8.4.2 Citalopram.....	44
8.5 Tamaño del efecto.....	44
9. Discusión.....	47
10. Conclusiones.....	50
11. Recomendaciones.....	51
12. Cronograma.....	52
13. Presupuesto.....	52
14. Bibliografía.....	53

Lista de Figuras

Figura 1. <i>Organigrama de Búsqueda y Selección de Artículos</i>	36
Figura 2. <i>Cronograma</i>	52

Lista de Tablas

Tabla 1. <i>Estrategia de investigación</i>	17
Tabla 2. <i>Criterios DSM IV para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer</i>	20
Tabla 3. <i>Criterios NINCDS – ADRDA para el diagnóstico del Alzheimer</i>	21
Tabla 4. <i>Síntomas comportamentales y psicológicos asociados a las demencias</i>	24
Tabla 5. <i>Prevalencia de los síntomas no cognitivos en el Alzheimer</i>	24
Tabla 6. <i>Sintaxis de búsqueda</i>	32
Tabla 7. <i>Extracción de datos</i>	32
Tabla 8. <i>Grados de recomendación</i>	35
Tabla 9. <i>Niveles de evidencia</i>	35
Tabla 10. <i>Estudios excluidos</i>	37
Tabla 11. <i>Evaluación de niveles de evidencia</i>	39
Tabla 12. <i>Evaluación metodológica de los ensayos clínicos</i>	39
Tabla 13. <i>Evaluación de síntomas no cognitivos del Alzheimer</i>	40
Tabla 14. <i>Tamaño de la muestra y características demográficas</i>	41
Tabla 15. <i>Resultados de los estudios incluidos</i>	46
Tabla 16. <i>Presupuesto</i>	52

Lista de Anexos

Anexo 1. <i>Descripción de instrumentos de evaluación</i>	58
Anexo 2. <i>Escala de Jadad</i>	59
Anexo 3. <i>Tabla de selección de artículos</i>	60
Anexo 4. <i>Estudios incluidos</i>	66
Anexo 5. <i>Cálculos del tamaño del efecto</i>	70

Lista de abreviaturas (en orden de aparición en el texto)

IACE.....	<i>Inhibidores de la acetilcolinesterasa</i>
NMDA.....	<i>N – Metil D – Aspartato</i>
BPSD.....	<i>Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia</i>
DSM.....	<i>Manual Diagnóstico y Estadístico</i>
NINCDS.....	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke</i>
ADRDA.....	<i>Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association</i>
SCPD.....	<i>Síntomas Comportamentales y Psicológicos de las Demencias</i>
FDA.....	<i>Food and Drug Administration</i>
IMAO.....	<i>Inhibidores de la Monoaminoxidasa</i>
AINE.....	<i>Antiinflamatorio No Esteroideo</i>
EMA.....	<i>Agencia Europea de Medicamentos</i>
CATIE.....	<i>Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness</i>
AD.....	<i>Alzheimer’s Disease</i>
ISRS.....	<i>Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina</i>
MeSH.....	<i>Medical Subject Headings</i>
DECS.....	<i>Descriptores en Ciencias de la Salud</i>
DARE.....	<i>Database of Abstracts and Reviews of Effectiveness</i>
CDSR.....	<i>Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas</i>
CDR.....	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CIE.....	<i>Clasificación Internacional de Enfermedades</i>

NaSSA.....	<i>Antagonistas Específicos de Noradrenalina y Serotonina</i>
DIADS.....	<i>Depression in Alzheimer's Disease Study</i>
NPI.....	<i>Neuropsychiatric Inventory</i>
BEHAVE – AD.....	<i>Behavioral Symptoms in Alzheimer's Disease</i>
HAM – D / HDRS.....	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
NBRS.....	<i>Neurobehavioral Rating Scale</i>
CMAI.....	<i>Cohen – Mansfield Agitation Inventory</i>
CSDD.....	<i>Cornell Scale for Depression in Dementia</i>
ADCS.....	<i>Alzheimer's Disease Cooperation Study</i>
CGIC.....	<i>Clinical Global Impression of Change</i>
GS.....	<i>Gestalt Scale</i>
MMSE.....	<i>Mini – Mental State Examination</i>
CGI.....	<i>Escala de Impresión Global</i>
UKU.....	<i>Escala de Efectos Secundarios</i>
GDS.....	<i>Escala de Deterioro Global</i>

Resumen

Introducción: El Alzheimer tiene una prevalencia de 1,6% en las personas mayores de 65 años. Se caracteriza por la pérdida de memoria y otras funciones cognitivas, pero más del 70% de los afectados presentan síntomas no cognitivos entre los que se encuentran alteraciones del afecto, comportamiento y psicosis. Estos síntomas están asociados a mayores tasas de institucionalización, morbilidad y mortalidad.

Métodos: Revisión sistemática de la literatura de artículos que proporcionaron información sobre la eficacia de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina en síntomas no cognitivos del Alzheimer.

Resultados: La búsqueda inicial arrojó un total de 495 resultados, 64 artículos fueron preseleccionados y 7 se incluyeron en la revisión; éstos se clasificaron como nivel de evidencia Ib; citalopram mostró ser más eficaz que el placebo y similar a antipsicóticos para síntomas comportamentales y psicóticos asociados al Alzheimer con un perfil de efectos adversos más tolerable; sertralina no mostró eficacia en depresión y sí una mayor incidencia de efectos adversos con respecto al placebo.

Discusión: Se obtuvieron resultados favorables en síntomas comportamentales y psicóticos pero no en afectivos. Las diferencias metodológicas de los estudios le dan complejidad a la interpretación de los resultados.

Conclusión: La evidencia sugiere que el tratamiento con citalopram es eficaz en síntomas comportamentales y psicóticos asociados al Alzheimer; para el tratamiento de la depresión asociado a esta demencia aún no existe un antidepresivo que pueda considerarse de elección.

Palabras clave: Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, enfermedad de Alzheimer, síntomas comportamentales y psicológicos de la demencia.

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease has a 1.6% of prevalence in people over 65 years of age. It is characterized by loss of memory and other cognitive functions, but more of the 70% of affected have non-cognitive symptoms as alterations of mood, behavior and psychosis. These symptoms are associated to increased rates of institutionalization, morbidity and mortality.

Methods: Systematic review of literature from papers that provided information about efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in Alzheimer's non-cognitive symptoms.

Results: Initial search resulted in 495 papers, 64 articles were pre-selected and 7 were included in review, these were classified as level of evidence Ib, Citalopram showed to be more effective than placebo and similar to antipsychotics for behavioral and psychotic symptoms of Alzheimer's disease with more tolerable profile of adverse effects; Sertraline didn't show efficacy in depression but an increased incidence of adverse effects compared against placebo.

Discussion: Favorable results were achieved in behavioral and psychotic symptoms but not in emotional symptoms. Methodological differences among the studies give complexity to interpretation of results.

Conclusions: Evidence suggests that Citalopram's treatment is effective in behavioral and psychotic symptoms associated to Alzheimer's disease; for treatment of depression associated to this dementia does not yet exist an antidepressant that can consider treatment of choice.

Keywords: Selective serotonin reuptake inhibitors, Alzheimer's disease, behavioral and psychological symptoms of dementia.

1. Introducción

Para el año 2010 se estimaba que la enfermedad de Alzheimer afectaba alrededor de 24 millones de personas en el mundo y que la cifra se duplicaría cada 20 años.¹ Ésta es una de las enfermedades que más produce discapacidad y que genera mayores costos en los sistemas de salud; su costo se estima en 172 billones de dólares anuales, de los cuales alrededor del 70% es aportado por los países desarrollados; el costo per cápita anual es del orden de los US\$1500 en los países subdesarrollados, de 3 veces más en los países en desarrollo y 11 veces más en los países desarrollados.²

La variante tardía del Alzhéimer, o sea la que corresponde a los mayores de 65 años, se presenta en más del 95% de los pacientes;¹ mientras que las formas precoces, que están más asociadas a factores genéticos, representan solo una minoría de los casos. La prevalencia mundial es del 1,6% en la población geriátrica (mayores de 65 años); en Colombia se ha determinado una prevalencia para este grupo de edad del 1,8%.^{1,2}

En las últimas dos décadas se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad, así como en el estudio de factores de riesgo asociados para el desarrollo y para la progresión de la patología.^{1,2} A pesar de los crecientes avances, los aspectos terapéuticos y en especial los farmacológicos distan de ser óptimos; existen varios factores que influyen en hacer más complejo el abordaje terapéutico, es una enfermedad cuya presentación se da principalmente en pacientes ancianos, por lo que es frecuente que los afectados además de la necesidad de recibir un medicamento para la demencia, se encuentren polimedicados por otras comorbilidades con todos los riesgos por las interacciones y efectos adversos medicamentosos que esto conlleva.²

Por las características tan variadas del síndrome clínico y por abarcar tanto a los pacientes como a los cuidadores, cuando se consigue un adecuado control de los síntomas se logra un beneficio no solo para el paciente, sino también para sus cuidadores y el microambiente social en el que el enfermo se desenvuelve.³

Parte de las dificultades que se tienen en el control de los síntomas de la demencia, es que tradicionalmente se ha tenido como objetivo el tratamiento de los síntomas cognitivos y se ha relegado el control de otros factores que interfieren en la respuesta terapéutica, uno de

los aspectos importantes para tener en cuenta es la cantidad de síntomas comportamentales y psicológicos que acompañan a la enfermedad; los fármacos comúnmente utilizados para el Alzheimer han demostrado tener una aceptable respuesta en el control de los síntomas cognitivos así como en retrasar el progreso de la patología, pero han sido insuficientes para el tratamiento de los síntomas no cognitivos.⁴

A la hora de tratar estos síntomas existen temores justificados para añadir un nuevo fármaco, estos temores parten de estudios que muestran cómo tras la utilización de algunos antipsicóticos, se incrementa el riesgo de muerte debido a enfermedad cerebrovascular; debido a que estos medicamentos han sido los más utilizados para el tratamiento de los síntomas no cognitivos y teniendo en cuenta que la presencia de estos síntomas se puede dar en cualquier etapa de la enfermedad, es necesario conseguir un consenso a través de la literatura y de la evidencia para determinar la eficacia de otras opciones terapéuticas.^{5, 6}

Por medio de esta investigación se pretende determinar si los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina son eficaces para el tratamiento de los síntomas comportamentales y psicológicos asociados a la enfermedad de Alzheimer, de ser así, se tendría la posibilidad de incluirlos en la baraja terapéutica a la hora de tratar a los pacientes afectados por esta condición clínica; así mismo las posibles conclusiones acerca de la recomendación o no de este tipo de agentes farmacológicos, ayudaría a la utilización racional de los medicamentos, evitando la utilización innecesaria y quizás deletérea de algunos grupos de fármacos.

2. Planteamiento del problema

La enfermedad de Alzheimer representa un reto terapéutico para los clínicos por la gran variedad de síntomas que se presentan a través de su evolución. Tradicionalmente se han utilizado en el tratamiento de la patología dos grupos de fármacos de acuerdo a las hipótesis etiológicas más aceptadas:⁷ los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE), de los cuales los más usados son el donepezilo, la galantamina, la rivastigmina y la tacrina, este último cayendo en desuso en los últimos años por el amplio perfil de efectos adversos y la necesidad de una dosificación con alta frecuencia; y los antagonistas no competitivos de los receptores N- Metil D-Aspartato (NMDA), de este grupo el más utilizado es la memantina.

Estos medicamentos han mostrado ser eficaces en el tratamiento de los síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer y en retardar el progreso de la patología, a pesar de esto la eficacia que tienen es reducida, ya que se acepta que una buena respuesta se da en alrededor de un 40% de los pacientes a los que se les prescriben.⁷ Así mismo la mayoría de estos fármacos son solamente recomendados para los estadios leve a moderado de la enfermedad, mientras que en las formas severas solo se utilizan el donepezilo y la memantina.

Aunque el predominio de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer es de índole cognitivo, la patología se caracteriza también por presentar una cantidad de síntomas no cognitivos que se dan hasta en un 72% de los pacientes;⁸ a este grupo de síntomas se les ha llamado BPSD por sus siglas en inglés (*Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*) o síntomas comportamentales y psicológicos de las demencias, aunque esta definición no discrimina el tipo de demencia en los que se puedan presentar,^{8, 9} este conjunto de síntomas, incluye manifestaciones afectivas como depresión y ansiedad, psicóticas como delirios y alucinaciones, y comportamentales como agresividad y vagabundeo, que requieren un apartado especial en la orientación terapéutica.

Existe gran discrepancia en la utilización de otros agentes farmacológicos asociados a los medicamentos de primera línea para el control de estos síntomas, debido a que la población geriátrica es más susceptible a la presencia de efectos adversos cuando se recurre a la polifarmacia⁷; pero en un gran número de casos los fármacos de primera línea asociados a las medidas no farmacológicas para el control de los BPSD son insuficientes, por lo que es

necesario buscar alternativas terapéuticas; habitualmente se han usado los antipsicóticos tanto típicos como atípicos para el control de dichos síntomas, pero recientemente se han prendido las alarmas ya que hay estudios que mostraron mayores índices de mortalidad en pacientes que recibían algunos tipos de antipsicóticos por periodos mayores a 12 meses para el control de los BPSD asociados a la enfermedad de Alzheimer.⁵

También se han intentado adicionar a los medicamentos de primera línea otros fármacos como los anticonvulsivantes, benzodiacepinas, antioxidantes y antiinflamatorios sin obtener buenos resultados.⁷

Quizás uno de los grupos de medicamentos que pudieran tener una respuesta satisfactoria y por ende mostrar un camino promisorio para el tratamiento de los BPSD son los antidepresivos y en especial los de la familia de inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, pero hasta hoy no se ha logrado un consenso para su recomendación.

3. Pregunta de investigación

En la presente investigación se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos para el desarrollo de la pregunta:

- Problema que motivó la investigación: síntomas no cognitivos del Alzheimer y su tratamiento farmacológico
- Intervención utilizada: inhibidores selectivos de recaptación de serotonina.
- Desenlace: mejoría clínica objetiva de los síntomas no cognitivos del Alzheimer: síntomas afectivos, psicóticos y comportamentales; medidos a través de instrumentos validados.
- Tipo de estudios que aportan la mejor información para la técnica de análisis utilizada: ensayos clínicos aleatorizados.

La estrategia utilizada (estrategia PICO) para construir la pregunta de investigación es la siguiente:

Tabla 1. Estrategia de investigación

P	Paciente o problema	Pacientes mayores de 65 años, con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer que presenten síntomas no cognitivos (síntomas comportamentales y psicológicos asociados a la demencia).
I	Intervención	Tratamiento con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina.
C	Control o Comparación	Placebo u otros medicamentos utilizados para el tratamiento de los síntomas no cognitivos de la enfermedad de Alzheimer.
O	Resultado (Outcomes)	Mejoría objetiva de los síntomas no cognitivos del Alzheimer.

Con base en lo anterior, la pregunta de investigación es:

¿Son eficaces los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina en el tratamiento de los síntomas no cognitivos de la enfermedad de Alzheimer?

4. Justificación

El aumento de la longevidad a nivel mundial ha ocasionado un incremento en la incidencia de la enfermedad de Alzheimer. El panorama de la prevalencia de la enfermedad en Latinoamérica y en Colombia no difiere mucho del resto del mundo;¹⁰ pero si se aprecian diferencias importantes entre los costos que genera y los gastos destinados en los países desarrollados con respecto a los países en desarrollo; también hay una gran brecha entre la inversión destinada a la investigación y el desarrollo de nuevas moléculas específicas para los síntomas cognitivos del Alzhéimer con respecto al estudio de tratamientos para los síntomas no cognitivos.¹¹

Los trastornos del comportamiento asociados a la demencia generan mayores problemas que los síntomas cognitivos para los familiares y cuidadores, y son determinantes a la hora de tomar la decisión de institucionalizar al paciente; los cuidadores pueden sufrir consecuencias físicas y psicológicas debidas al exceso de carga por los cuidados que requiere la enfermedad, esto es más evidente cuando hay presencia de síntomas no cognitivos y limitación para el desarrollo de las actividades de la vida diaria. Los pacientes requieren mayor supervisión, atención y cuidados a medida que la enfermedad progresa. Un tratamiento adecuado puede ofrecer alivio y ser la salida a situaciones difíciles, mejorando la calidad de vida para los pacientes y los cuidadores.¹²

Los síntomas afectivos como ansiedad y humor depresivo corresponden al mayor porcentaje de síntomas no cognitivos asociados al Alzhéimer.^{13, 14} La depresión se ha relacionado con el hecho de que los pacientes son conscientes de perder sus capacidades y de tener una enfermedad grave; también puede ser el resultado de lesiones en áreas anatómicas asociadas con el estado afectivo, o de la combinación de ambos mecanismos;¹⁵ en otros casos, la anosognosia, que es la incapacidad de los pacientes para reconocer sus síntomas, los protege de presentar síntomas afectivos, aunque esto redunde en un mayor compromiso de las capacidades cognoscitivas y mayor riesgo de asociarse con otros síntomas comportamentales.³ La depresión en la enfermedad de Alzheimer se relaciona con un peor pronóstico, con un mayor deterioro en la capacidad funcional del paciente, así como con una mayor morbilidad y mortalidad; también predispone a la necesidad de una institucionalización más precoz.¹⁵

Las ideas delirantes se han asociado a un deterioro intelectual más rápido y a alteraciones en la orientación; también inciden en la sintomatología comportamental, siendo los pacientes que los presentan, más agresivos, ansiosos, temerosos y rebeldes con sus cuidadores. Los falsos reconocimientos o la incapacidad para reconocer a personas, inclusive cercanas al enfermo, también pueden constituir una fuente importante de alteraciones psicológicas y comportamentales secundarias.³

Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina han ganado cada vez más espacio en el tratamiento de diversas entidades patológicas; aunque en principio fueron concebidos para el tratamiento de la depresión, se ha demostrado su eficacia en otras enfermedades y han sido aprobados en distintos países dependiendo de las entidades reguladoras, para el uso en diferentes patologías como las fobias, el trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático, trastorno de pánico, trastornos de la conducta alimentaria y en dolor crónico.¹⁶ Es por esto, que a este grupo de fármacos se les ha buscado paulatinamente otros usos. La utilidad que puedan tener en el tratamiento de los síntomas no cognitivos asociados al Alzheimer, y su posterior recomendación o no a través de estudios como este, podría influir positivamente en la calidad de vida de los pacientes y cuidadores, en la utilización racional de los psicofármacos y en los costos para el sistema sanitario.

5. Marco teórico

5.1 Síntomas no cognitivos de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una condición crónica, de inicio insidioso con un curso progresivo y degenerativo; su principal característica es la pérdida de memoria y de otra serie de funciones cognoscitivas, pero también se acompaña de una cantidad de síntomas no cognitivos entre los cuales se encuentran alteraciones del humor, del pensamiento y del comportamiento.^{5, 6}

Tabla 2. Criterios DSM IV para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer

Criterios DSM para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer
A. La presencia de múltiples déficits cognoscitivos se manifiesta por: 1. Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente) 2. Una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas: a. Afasia (alteración del lenguaje) b. Apraxia (deterioro para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la actividad motora esté intacta) c. Agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial esté intacta) d. Alteración de la ejecución (p.ej. planificación, organización, secuenciación y abstracción)
B. Los déficit cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo en la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad
C. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo
D. Los déficit cognoscitivos de los criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores: 1. Otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan déficit de memoria y cognoscitivos (p.ej. enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral) 2. Enfermedades sistémicas que puedan provocar demencia (p.ej. hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B12 y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH) 3. Enfermedades inducidas por sustancias
E. Los déficit no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium
F. La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno del eje I (p.ej. trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)
Especificar si presenta: Trastorno de comportamiento

Tabla 3. Criterios NINCS – ADRDA para el diagnóstico del Alzheimer

Criterios NINCDS – ADRDA para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer*	
Criterios para enfermedad de Alzheimer probable:	
Presencia de síndrome demencial - Establecido por examen clínico - Documentado por una prueba tipo MMSE, Blessed o similar - Confirmado por estudio neuropsicológico - Déficit en más de dos áreas cognitivas - Pérdida progresiva de memoria y funciones cognitivas - Sin alteración del nivel de conciencia - Edad de comienzo entre los 40 y 90 años Ausencia de otras enfermedades sistémicas o cerebrales que puedan causar la demencia	
Criterios de enfermedad de Alzheimer probable	
Pérdida progresiva de funciones cognitivas específicas; p.ej. lenguaje, percepción, habilidades motoras Deterioro de las actividades básicas de la vida diaria Historia familiar, especialmente si hubo confirmación histopatológica Analítica: - Punción lumbar - Electroencefalograma normal o con cambios inespecíficos - Tomografías cerebrales seriadas con atrofia progresiva	
Otros hechos que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable	
Presencia de fases de meseta en la evolución Síntomas asociados; p. ej. Depresión, incontinencia Crisis convulsivas en fases avanzadas Tomografía cerebral normal para la edad	
Hechos no consistentes no el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable	
Inicio brusco Síntomas focales Convulsiones o alteraciones de la marcha precoces	
Criterios para enfermedad de Alzheimer posible	
Síndrome demencial en ausencia de otras causas y en presencia de variaciones en cuanto a forma de inicio, presentación o curso clínico Presencia de otro trastorno cerebral o sistémico capaz de producir demencia, pero que no se considera la causa Presencia de déficit cognitivo único, grave y progresivo	
Criterios de enfermedad de Alzheimer confirmada	
Criterios clínicos de enfermedad de Alzheimer probable con confirmación histopatológica	
Subtipos	
Familiar Inicio antes de los 65 años Presencia de trisomía 21 Otros trastornos, p.ej. asociado a Parkinson	

*Adaptada de Tratado De Psiquiatría. Julio Vallejo Ruiloba, Ars Medica, 2008 Barcelona.

El Alzheimer es causa de importante morbilidad y es una de las patologías en la que los individuos viven durante mucho tiempo en condición de discapacidad, alrededor de unos 7 a 10 años desde que se realiza el diagnóstico, que generalmente se hace cuando ya se presentan síntomas importantes acompañados de deterioro funcional.^{1, 2}

Las características clínicas de índole cognitivo que se ven más afectadas son: la pérdida progresiva de memoria, que se manifiesta con dificultades para conseguir nuevos aprendizajes y dificultades en la evocación, inicialmente de la memoria reciente y posteriormente se va afectando también la remota; la pérdida de habilidades en el lenguaje, las capacidades visuoespaciales, praxias, funciones ejecutivas, juicio y abstracción; en los estadios avanzados de la enfermedad se pueden presentar manifestaciones neurológicas como afectación del sistema motor con la presencia de rigidez, dificultades en la marcha y en la deglución, así como la aparición de reflejos primitivos tales como prensión palmar y de succión; también puede presentarse incontinencia de esfínteres.²

A pesar de que los síntomas no cognitivos de la enfermedad de Alzheimer sean muy frecuentes y hagan parte del cuadro clínico, incluso desde los estadios leves, y que el mismo Alois Alzheimer los tuvo en cuenta en sus descripciones iniciales de la enfermedad, hay quienes siguen considerando que estas manifestaciones son complicaciones de la patología.⁹

Debido a que estos síntomas interfieren considerablemente en la calidad de vida de los pacientes y de los cuidadores, y que tienen una importante preponderancia a la hora de tomar decisiones como la de institucionalizar a un enfermo, la *International Psychogeriatric Association*, se dio a la tarea de difundirlos a través de una conferencia de consenso realizada en 1996, dentro de la cual una de las funciones a realizarse era la de darles una denominación, el nombre que se escogió fue el de síntomas comportamentales y psicológicos de la demencia (BPSD por sus siglas en inglés) que reemplazó al de trastornos del comportamiento que se utilizaba hasta esa fecha^{3, 9}. La prevalencia de estos síntomas es variable en el Alzheimer de acuerdo al estadio, a los criterios de definición y a las condiciones socioeconómicas como la situación de institucionalización.

Se ha aceptado que en estadios iniciales de la enfermedad son más frecuentes los síntomas afectivos tales como ansiedad y afecto depresivo, mientras que en estadios avanzados se presentan con mayor frecuencia los síntomas comportamentales y psicóticos; la prevalencia general de los síntomas no cognitivos en el Alzheimer es de hasta del 72% - 90% de los pacientes en algún momento de la enfermedad ^{13, 14} (ver **Tabla 5**).

La constelación de síntomas no cognitivos asociados al Alzheimer está dada por síntomas psicológicos y comportamentales; entre ellos se encuentran los síntomas psicóticos, como los trastornos del pensamiento, por ejemplo, las ideas delirantes que habitualmente son de tipo persecutorio, celotípico o autorreferencial; alteraciones en la sensopercepción como alucinaciones, siendo más frecuentes las de tipo visual y luego las auditivas.

También son frecuentes los síntomas afectivos como humor depresivo y ansiedad, estos síntomas en conjunto con la apatía se pueden ver desde las etapas iniciales de la enfermedad, inclusive algunos autores destacan a la depresión como uno de los factores de riesgo para el desarrollo de una demencia;¹⁷ así mismo el concepto de pseudodepresión (manifestaciones afectivas predominantes dentro de un trastorno cognitivo) debe ser muy tenido en cuenta en el índice de sospecha a la hora de abordar a un paciente anciano, cabe aclarar que la pseudodemencia (síntomas cognitivos en el marco de un trastorno depresivo) es importantísima en el diagnóstico diferencial en este grupo de pacientes.¹⁷

Los síntomas comportamentales también hacen parte de la patología, dentro de ellos encontramos el vagabundeo (*wandering*) que se refiere a diferentes tipos de conductas como son la deambulación continua, ocasionalmente nocturna, las fugas, la actividad excesiva y las actividades de control constante hacia el cuidador incluyendo la persecución hacia éste; la agitación es otro de los síntomas y puede variar desde comportamientos verbales hasta comportamientos físicos tanto no agresivos como agresivos; se pueden presentar también reacciones catastróficas que se caracterizan por ser explosivas, de tipo emocional o física de manera repentina y de forma excesiva ante un estímulo mínimo. La desinhibición, el negativismo y las quejas repetitivas y acusaciones especialmente hacia los cuidadores son las otras manifestaciones que corresponden al espectro de síntomas comportamentales y psicológicos asociados a la enfermedad Alzheimer.⁹

Tabla 4. Síntomas no cognitivos del Alzheimer

CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNTOMAS NO COGNITIVOS DEL ALZHEIMER*		
AFFECTIVOS	PSICÓTICOS	COMPORTAMENTALES
Ánimo depresivo	Ideas delirantes	Vagabundeo
Ansiedad	Alucinaciones	Agitación
Irritabilidad	Falsos reconocimientos	Reacciones catastróficas
Labilidad emocional		Quejas – Acusaciones
Disforia		Desinhibición
Apatía**		Negativismo
		Apatía*

*Adaptada de: Szulik J. Síntomas comportamentales y psicológicos de las demencias (SCPD). Nuevas líneas de investigación. Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría, 2000. 12(44):107 – 118

**Apatía= Definida como un síndrome neuroconductual complejo caracterizado por déficit de la motivación y que incluye aspectos cognitivos, afectivos y conductuales.¹⁸

Se ha asociado a la presencia de síntomas comportamentales y psicológicos de las demencias con la reducción de la sobrevida de los afectados, así como de una más rápida progresión de la enfermedad y un deterioro cognitivo más temprano; también son el principal factor influyente a la hora de tomar la decisión de institucionalizar al paciente, condición ésta que a la vez se relaciona con un aumento de la mortalidad.¹⁹

Tabla 5. Prevalencia de los síntomas no cognitivos del Alzheimer

SIGNO, SÍNTOMA O SÍNDROME	PREVALENCIA (%)
Ideas delirantes	20 – 73
Alucinaciones	15 – 49
Falsos reconocimientos	20 – 50
Depresión	10 – 80
Ansiedad	15 – 35
Irritabilidad	13 – 67
Cambios de personalidad (p. ej. Apatía)	Hasta en 90 %
Alteraciones en el comportamiento	Hasta en 50%
Agresividad / Hostilidad	Hasta en 20%

* Adaptado de Finkel, 1996³

5.2 Tratamiento de los síntomas no cognitivos del Alzheimer

Generalmente a un paciente diagnosticado con enfermedad de Alzheimer se le prescriben medicamentos para evitar la rápida progresión de la patología y mejorar sus síntomas cognoscitivos, para este fin se han utilizado tradicionalmente medicamentos de dos grupos (fármacos de primera línea en el tratamiento del Alzheimer): los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y los Antagonistas no competitivos de la N-Metil-D-Aspartato (NMDA).¹¹

Los fármacos aprobados actualmente por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer son el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina del grupo de los IACE, y la memantina del grupo de los antagonistas de la NMDA¹¹, estos medicamentos han demostrado ser eficaces en alrededor de un 40% de los pacientes en especial a la hora de evidenciar mejoría en los síntomas cognitivos, pero para el control de los síntomas no cognitivos su eficacia es reducida, por lo menos cuando se utilizan como monoterapia^{20, 21, 22, 23}; existen estudios que han tratado de evaluar la eficacia de la combinación de dos de estos medicamentos para el control tanto de los síntomas cognitivos como no cognitivos del Alzhéimer, pero los resultados han sido contradictorios.^{4, 24}

Debido al riesgo existente de generar reacciones adversas e interacciones, a la hora de combinar un medicamento con los fármacos de primera línea, se ha aceptado que la primera elección en el tratamiento de los síntomas no cognitivos son las medidas no farmacológicas;¹¹ dentro de estas medidas se tienen en cuenta las intervenciones ambientales, como la utilización de rutinas estables que incluyan una adecuada actividad física y que busca además un buena calidad de sueño; las psicoterapias de tipo individual, familiar o los grupos de apoyo.³

Cuando tras la implementación adecuada de unas medidas no farmacológicas y tras una revisión de los medicamentos y posibles interacciones que se puedan estar presentando en un paciente, no se consigue un buen control de los síntomas comportamentales y psicológicos del Alzhéimer, se puede pensar en una alternativa farmacológica; los medicamentos más utilizados para este fin son los antipsicóticos, pero los estudios tratan de

buscar evidencia en otros fármacos como anticonvulsivantes, ansiolíticos y antidepresivos. Así mismo otros agentes biológicos han sido utilizados para tratar estos síntomas, entre ellos se encuentran antioxidantes como la Vitamina E, inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAO –B) como selegilina, algunos AINEs (antiinflamatorios no esteroideos), y Ginkgo biloba.³

Los antipsicóticos son los psicofármacos que más se prescriben para el control de los síntomas no cognitivos, en el ámbito hospitalario es frecuente la utilización de antipsicóticos típicos, especialmente haloperidol; en ambientes extra hospitalarios se prefieren antipsicóticos atípicos; los pacientes con demencia son más propensos a la aparición de los efectos adversos relacionados con estos medicamentos, especialmente a los síntomas motores extrapiramidales como disquinesias tardías; algunos estudios muestran resultados favorables de risperidona a dosis bajas (entre 0,5 y 1 mg), esto favorecido por las formas de presentación en soluciones orales y gotas que en algunos casos benefician a los pacientes con trastornos de la deglución y otras condiciones asociadas²⁵; otros estudios con olanzapina también mostraron una aparente utilidad con un perfil de seguridad aceptable por baja presencia de efectos adversos medicamentosos.²⁶

En el año 2004 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), alertó sobre un incremento en el riesgo de ataque cerebrovascular tras el uso de olanzapina y risperidona para síntomas psicóticos y comportamentales en pacientes de edad avanzada con demencia;⁶ en 2005, la Administración de alimentos y medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) emitió una advertencia de *black box* con respecto al riesgo de la utilización de antipsicóticos atípicos en pacientes ancianos con demencia, la *black box*, es la advertencia más alta de la FDA antes de ordenar el retiro de un producto o medicamento del mercado; dicha advertencia se asoció con una disminución en la prescripción de antipsicóticos atípicos en ancianos.²⁷

Investigaciones posteriores mostraron riesgos de mortalidad similares con el uso de antipsicóticos típicos y atípicos por períodos prolongados, mayores a doce meses, con aumento significativo del riesgo cuando se usaban por más de veinticuatro meses; como consecuencia la advertencia de “black box” de la FDA se extendió a los antipsicóticos típicos en 2008.^{6, 28} Además del mayor riesgo de mortalidad y de ataque cerebrovascular, la utilización de antipsicóticos se asocia con efectos adversos tales como síndrome

metabólico, arritmias cardíacas, síntomas extrapiramidales, caídas y empeoramiento cognitivo.^{27, 28} En el estudio CATIE – AD, los antipsicóticos atípicos se asociaron a un empeoramiento de la función cognitiva, equivalente a un año de deterioro, al compararlos con placebo tras un seguimiento de 36 semanas.²⁹ A pesar de todo lo anterior se sigue considerando a la risperidona como el medicamento de elección (*gold standard*) para el tratamiento de los síntomas no cognitivos diferentes a la depresión en las demencias.^{25, 28}

Los anticonvulsivantes que se han utilizado para el control de los síntomas comportamentales y psicológicos asociados a la demencia son carbamazepina y ácido valproico; los dos han mostrado una aparente eficacia similar y un perfil de efectos adversos relativamente seguro, favoreciendo al ácido valproico por tener un perfil más tolerado especialmente en síntomas como sedación y ataxia;^{30, 31} otras moléculas como lamotrigina, gabapentín y oxcarbazepina no cuentan con suficiente evidencia para el tratamiento de estos síntomas.³¹

Los ansiolíticos y especialmente las benzodiacepinas también han sido ampliamente utilizados ya que la ansiedad aparece como síntoma concomitante en el 60% de los pacientes con demencia, también tienen una cabida importante en síntomas como trastornos del sueño y agitación; lorazepam y alprazolam a dosis bajas en pacientes con ansiedad mostraban un efecto protector contra la enfermedad de Alzheimer según un estudio,³² contrario a esto, otros estudios alertan del riesgo de la utilización de benzodiacepinas a dosis altas y por periodos prolongados, ya que se constituyen en un factor de riesgo para el desarrollo de demencia.^{32, 33}

5.3 Antidepresivos en los síntomas no cognitivos del Alzhéimer

Los antidepresivos tricíclicos están proscritos en los pacientes ancianos por la gran cantidad de interacciones y efectos adversos medicamentosos asociados, especialmente los efectos anticolinérgicos, entre ellos el propio deterioro cognitivo.³⁴

Los fármacos antidepresivos más comúnmente utilizados en este grupo de edad son los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS); la utilización de estos medicamentos se puede sustentar en algunas hipótesis que han avalado varios estudios; algunas investigaciones han demostrado la relación entre enfermedad de Alzheimer y

disfunción serotoninérgica,³⁵ que se ha asociado principalmente con los síntomas depresivos y psicóticos, presentes en muchos pacientes con demencia y que responderían al tratamiento con ISRS; esta disfunción serotoninérgica también se ha asociado a conductas impulsivas, por lo que los ISRS podrían ser eficaces en el control de síntomas como la agresividad, la irritabilidad y la impulsividad.³⁵

Los síntomas depresivos se encuentran frecuentemente en los síndromes demenciales, generalmente suelen ser transitorios, pero en ocasiones pueden llegar a ser tan severos y persistentes que configuran un verdadero trastorno depresivo con la necesidad de un tratamiento farmacológico específico. Los ISRS más utilizados en este grupo de edad para este propósito son sertralina, paroxetina, S- citalopram, citalopram y fluoxetina,³⁶ todos ellos con un escaso perfil de efectos adversos, aunque la fluoxetina se utiliza con mayores precauciones por la cantidad de interacciones medicamentosas que presenta.³⁶

La trazodona a pesar de haber mostrado algunos resultados que le favorecen en el control de síntomas como agitación y agresividad, presenta varios inconvenientes a la hora de apoyar su utilización, como son la necesidad de dar dosis excesivamente altas para lograr el control de dichas manifestaciones, así como la gran cantidad de interacciones medicamentosas y de efectos adversos dentro de los que se destacan el mayor riesgo de arritmias cardíacas, hipotensión ortostática y somnolencia, además de los efectos anticolinérgicos.^{34, 37, 38}

Algunos estudios avalan a los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el control de síntomas psicóticos, agitación, irritabilidad y agresividad; para los cuales se han utilizado tradicionalmente los agentes antipsicóticos.^{35, 39} En la población geriátrica se acepta que solo se puede apreciar la efectividad del tratamiento farmacológico antidepresivo a partir de las semanas 12 a 16, los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina son los medicamentos de elección para tal fin.⁴⁰

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Determinar la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento de los síntomas no cognitivos de la Enfermedad de Alzheimer a través de la elaboración de una revisión sistemática de la literatura.

6.2 Objetivos específicos

- Describir las diferentes alternativas farmacológicas en el tratamiento de los síntomas no cognitivos de la Enfermedad de Alzheimer.
- Determinar cual fármaco del grupo de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina es el más eficaz en el tratamiento global de los síntomas no cognitivos de la Enfermedad de Alzheimer.
- Comparar la eficacia de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina en los diferentes grupos de síntomas no cognitivos del Alzhéimer: síntomas afectivos, psicóticos y comportamentales.

7. Metodología

7.1 Tipo y diseño general del estudio

7.1.1 Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura.

7.1.2 Tipo de estudios incluidos

Ensayos clínicos aleatorizados

7.1.3 Tipos de participantes

Se incluyeron estudios con pacientes mayores de 65 años, con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer y que se encontraran recibiendo tratamiento con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina para los síntomas no cognitivos.

7.2 Métodos de búsqueda para la identificación de artículos

7.2.1 Términos de búsqueda utilizados

Los términos MeSH (Medical Subject Headings) que se emplearon para la búsqueda fueron: *serotonin uptake inhibitors, dementia, Alzheimer disease*.

También se utilizaron los DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud): *serotonin uptake inhibitors, inhibidores de captación de serotonina, Inibidores de Captação de Serotonina; dementia, demencia, demência; Alzheimer disease, enfermedad de Alzheimer y Doença de Alzheimer*, para las bases de datos que los requieren (p.ej. LILACS).

Así mismo se utilizaron los términos de texto libres (palabras clave): *behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD, non-cognitive symptoms of dementia; neuropsychiatric symptoms of dementia* y cada uno de los fármacos pertenecientes al grupo de inhibidores selectivos de recaptación de serotonina: *Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline, Citalopram; Escitalopram, Fluvoxamine, Dapoxetine, Duloxetine, Vilazodone*.

7.2.2 Búsquedas electrónicas

La búsqueda de la literatura se realizó a través de las fuentes que serán descritas en el siguiente apartado. El intervalo de tiempo utilizado para la búsqueda fue el comprendido entre 1990 y 2011. No hubo restricción en el idioma.

7.2.3 Fuentes de información

Las bases de datos primarias utilizadas fueron: MEDLINE, EMBASE, Springer, PsycINFO, EBSCOhost, Pubmed, *Cochrane Library*, *Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group* y Lilacs.

Bases de datos de ensayos clínicos: *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* y *Clinical Trials.gov*.

También se realizó la búsqueda en las siguientes bases de datos de revisiones sistemáticas: *Database of Abstracts and Reviews of Effectiveness* (DARE), Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (CDSR) y *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

7.2.4. Herramientas adicionales para la búsqueda

Se realizó búsqueda en bola de nieve a través de las referencias bibliográficas de los artículos relevantes; también se realizó una búsqueda manual en revistas relacionadas con el tema. Se intentó establecer contacto vía correo electrónico con cuatro de los autores citados en las referencias relevantes y estudios en curso, para obtener información acerca del estado de estos estudios y para la obtención de documentos, dos de ellos respondieron a las solicitudes.

7.2.5 Búsqueda de literatura gris

Se realizó búsqueda de literatura gris con el fin de disminuir el sesgo de publicación, las bases de datos utilizadas para este fin fueron: OpenGrey, PsycEXTRA, *National Technical Information Service* y CINAHL.

7.2.6 Sintaxis de búsqueda

Tabla 6. Sintaxis de búsqueda

Búsqueda	Término MeSH	Booleano	Término MeSH- Palabra clave
1	<i>Serotonin Uptake Inhibitors</i>	AND	<i>Dementia</i>
2	<i>Serotonin Uptake Inhibitors</i>	AND	<i>Alzheimer disease</i>
3	<i>Serotonin Uptake Inhibitors</i>	AND	<i>Behavioral and psychological symptoms of dementia</i>
4	<i>Serotonin Uptake Inhibitors</i>	AND	<i>Non- cognitive symptoms of dementia</i>
5	<i>Serotonin Uptake Inhibitors</i>	AND	<i>Neuropsychiatric symptoms of dementia</i>
Límite de búsqueda: <i>Clinical Trial</i>			

7.3 Recolección de información y análisis de resultados

7.3.1 Selección de estudios

Con el fin de identificar a los artículos potenciales para la evaluación, se realizó una búsqueda independiente por dos revisores; se revisó y se realizó la lectura de cada uno de los artículos identificados por la búsqueda electrónica de acuerdo a los criterios de inclusión. En caso de encontrarse desacuerdo entre los revisores, se revisó el artículo de forma conjunta para definir la selección.

7.3.2 Extracción de datos

Se realizó la extracción sistemática de los datos de acuerdo a la siguiente tabla (Tabla 7):

<i>Título, autor (es), año de publicación, país</i>
<i>Metodología</i>
<i>Participantes</i>
<i>Intervenciones</i>
<i>Medidas de Resultados</i>
<i>Notas</i>
<i>Resultados</i>
<i>Conclusiones</i>

7.3.3 Tipo de intervención

Tratamiento con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, solos o en combinación con otros fármacos; a cualquier dosis y durante cualquier espacio de tiempo.

Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina podían estar asociados a otros medicamentos, las comparaciones incluyeron:

- a. Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina vs placebo
- b. Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina vs otros medicamentos
- c. Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina vs otros medicamentos vs placebo

7.3.4 Tipo de medidas de resultado

Mejoría de los síntomas no cognitivos del Alzheimer discriminados en tres categorías: síntomas afectivos, psicóticos y comportamentales. Para esto se tuvieron en cuenta los instrumentos de medición validados de los estudios sobre el tema (ver **Anexo 1**).

7.4 Formulación de hipótesis

Se parte de la hipótesis de que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son eficaces en el tratamiento de los síntomas no cognitivos de la Enfermedad de Alzheimer.

7.5 Criterios de selección

7.5.1 Criterios de inclusión

- a. Estudios con diseño de ensayo clínico aleatorizado.
- b. Pacientes diagnosticados con Enfermedad de Alzheimer, que cumplieran criterios de diagnóstico de alguno de los tres grupos de criterios ampliamente reconocidos para la Enfermedad de Alzheimer: CIE -10, DSM IV (TR) y NINCDS – ADRDA, y que presentaran síntomas no cognitivos asociados a la demencia.
- c. Estudios que incluyeran a pacientes que recibieran tratamiento con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina para los síntomas no cognitivos del Alzheimer.

7.5.2 Criterios de exclusión

- a. Estudios con diseño de tipo transversal, reporte de caso o series de casos.
- b. Estudios en que el título hiciera referencia a otro tipo de demencia.
- c. Ensayos clínicos con un diseño metodológico deficiente (determinado por un puntaje en la escala Jadad <3)

7.6 Control de sesgos

Para disminuir el sesgo de selección, se determinaron criterios de inclusión y de exclusión a los que cada estudio iba a estar sometido, la identificación de los artículos se realizó de manera independiente por dos revisores y en caso de desacuerdo se revisó el artículo entre los dos evaluadores para llegar a un consenso para la selección del artículo; se tuvo en cuenta la escala Jadad (ver **Anexo 2**) para determinar la calidad de los estudios.

El sesgo de publicación se trata de disminuir realizando una búsqueda estricta con la utilización de términos MeSH, en combinación con términos DECS y términos de texto; también se realizó búsqueda utilizando estrategia en bola de nieve a partir de artículos relevantes, al igual que la búsqueda en bases de datos específicas para literatura gris, búsqueda manual en revistas relacionadas con el tema y el contacto vía correo electrónico con algunos de los autores de artículos relevantes y estudios en curso.

7.7 Plan de análisis

Se realizó una lectura crítica y la posterior extracción de los resultados a los artículos identificados que cumplían con los criterios de inclusión. Estos estudios fueron organizados en una tabla donde se describen los siguientes datos: Nombre del artículo, autor(es), país, año de publicación; metodología, participantes, intervenciones, medidas de resultados, notas, resultados y conclusiones. También se realizó una tabla de acuerdo a los niveles de evidencia correspondientes a cada uno de los estudios.

7.8 Evaluación de los niveles de evidencia

La evaluación de los niveles de evidencia se realizó a través de la clasificación de la *Agency for Healthcare Research and Quality*.

Tabla 8. Grados de recomendación.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	
A	Basada en estudios clínicos de buena calidad, existe buena evidencia para apoyar la recomendación
B	Basada en estudios clínicos bien ejecutados pero sin que existan ensayos aleatorizados sobre el tema, moderada evidencia
C	Basada en opinión de expertos, o autoridades de prestigio; recomendación a pesar de ausencia de estudios de buena calidad
D	Basada en la opinión de expertos o autoridades en la materia, pero existe evidencia de riesgo para la intervención

Tabla 9. Niveles de evidencia de la “Agency for Healthcare Research and Quality”.

DESCRIPCIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA	
Ia	Evidencia obtenida de un meta- análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados
Ib	Evidencia obtenida de por lo menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado
IIa	Evidencia obtenida de al menos un estudio bien diseñado, controlado, pero sin aleatorización
IIb	Evidencia científica obtenida de al menos un estudio bien diseñado cuasi experimental
III	Evidencia obtenida de estudios bien diseñados, descriptivos no experimentales como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	Evidencia obtenida de informes de comités de expertos, opiniones o experiencias clínicas de autoridades en la materia

7.9 Consideraciones éticas

La presente investigación tiene un diseño de tipo revisión sistemática de la literatura, por lo tanto es clasificada como una **investigación sin riesgo** de acuerdo a lo estipulado en la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993, Ministerio de Salud – República de Colombia; por lo cual se dictan las normas técnicas, científicas y administrativas para la investigación en salud.

7.10 Conflictos de interés

No se declaró ningún interés de tipo financiero, académico o político.

8. Resultados

La búsqueda electrónica inicial en las diferentes bases de datos arrojó los siguientes resultados: se identificaron 495 referencias, de las cuales se excluyeron 419 por no tener relevancia en el título y resumen. La selección preliminar fue de 76 artículos discriminados según las bases de datos de la siguiente manera: MEDLINE 14 artículos, Pubmed 16 artículos, EMBASE 37 artículos, Cochrane Library 4 artículos y EBSCOhost 4 artículos (ver **Anexo 3**); teniendo en cuenta que algunas de estas referencias se encuentran en más de una base de datos, el número total de artículos con relevancia en título y resumen fue de 64. La utilización de fuentes alternas de búsqueda de información dio un resultado de 7 artículos más, 4 fueron encontrados a partir de la búsqueda de las referencias bibliográficas y 3 mediante el contacto vía correo electrónico a dos autores. 71 artículos fueron revisados en texto completo y tras la aplicación de los criterios de selección, se incluyeron 7 artículos para este estudio.

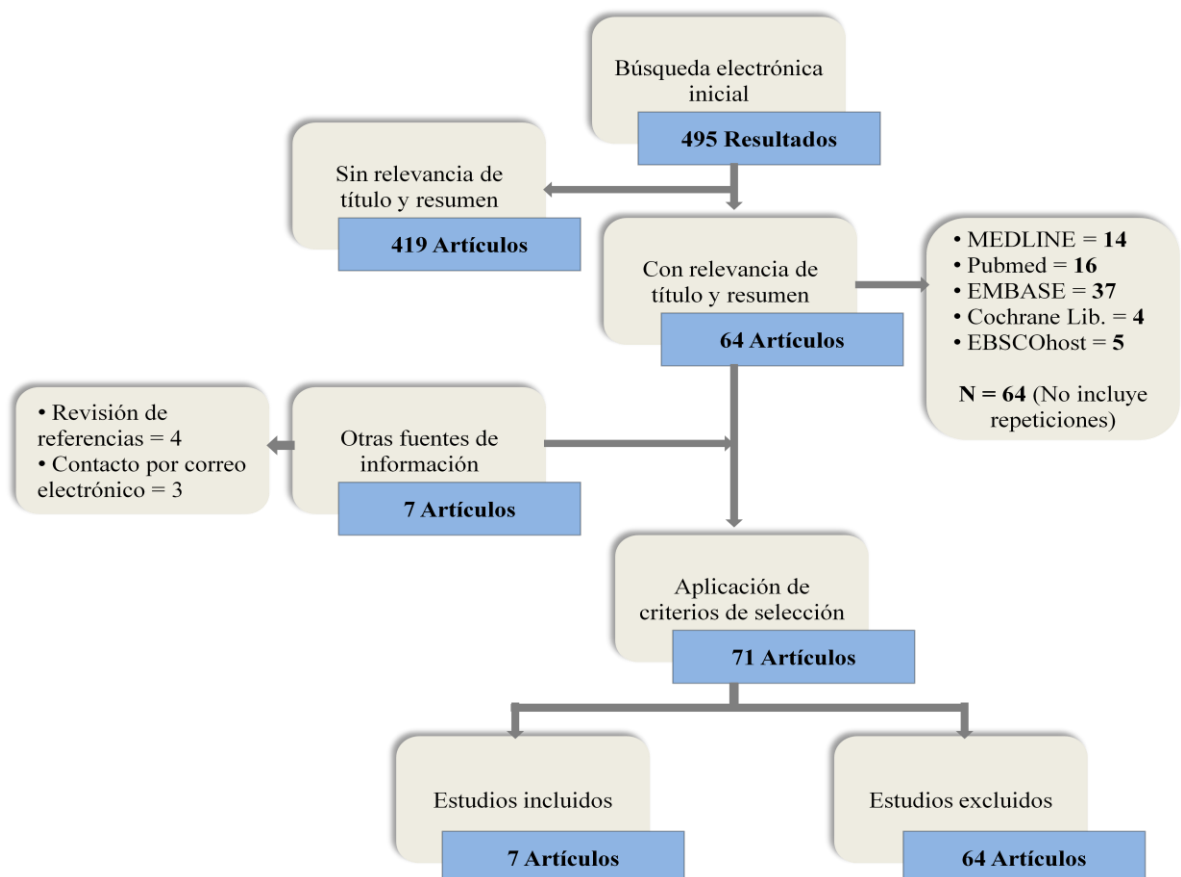


Figura 1. Organigrama de Búsqueda y Selección de Artículos

8.1 Estudios excluidos

Los motivos por los cuales se excluyeron los 64 artículos que fueron sometidos a la aplicación de criterios de selección se exponen en la siguiente tabla:

*Tabla 10. Estudios excluidos**

Ref	Autor - Año	Motivo de exclusión
M1	Tohgi 1995	No aleatorizado, trata un tema diferente
M2, P5	Mizukami 2006	Estudia medicamento diferente
M3	Karlsson 2000	Incluye otros tipos de demencias, compara con pacientes sin demencia
M4, P10	Lañctôt 2002	No describe aleatorización, enmascaramiento, pérdidas. Escala Jada <3
M5, P8	Scharre 2003	No aleatorizado, serie de casos
M7, P13	Lyketos 2000	Resultados preliminares de un estudio incluido
M8	Leykovitz 2001	No aleatorizado, ensayo abierto
M9, P6	Munro 2004	No es un ensayo clínico aleatorizado
M11, P11	Mulsant 2001	Incluye otros tipos de demencias, compara con pacientes sin demencia
M12, P14	Trappier 1998	No es un ensayo clínico aleatorizado
M13	Martin 2002	Estudia medicamento diferente
M14	Rao 2006	No aleatorizado, ensayo abierto
P1, E14	Drye 2011	No es un ensayo clínico aleatorizado
P2	Rosenberg 2010	Resultados preliminares de un estudio incluido
P3	Mowla 2007	Trata un tema diferente
P4, E19	Martin 2006	Resultados preliminares de un estudio incluido
P15	Siddique 2009	No aleatorizado, serie de casos retrospectivo
E1	Steinberg 2004	Resultado de variables alternas de un estudio incluido
E2	Diaconescu 2011	No es un ensayo clínico aleatorizado
E3	Kröger 2010	No es un ensayo clínico aleatorizado
E4	Shoji 2010	No es un ensayo clínico aleatorizado
E5	Rosenberg 2010	Resultados preliminares de un estudio incluido
E6	Darreh 2010	Estudia medicamento diferente
E7	Chitnis 2009	Estudia medicamento diferente
E8	Carlsson 2008	Estudia medicamento diferente
E9	Perneczky 2008	Trata un tipo diferente de demencia
E10	Razay 2008	Estudia medicamento diferente
E11	Caballol 2007	Trata un tipo diferente de demencia
E12	Lemstra 2008	No aleatorizado, estudia medicamento diferente
E13	Herrmann 2007	Artículo de revisión
E15	Higuchi 2007	Estudia medicamento diferente
E16	Beier 2007	Artículo de revisión
E17	Mowla 2007	Incluye otros tipos de demencias, compara con pacientes sin demencia
E18	Lebert 2006	Estudia medicamento diferente, trata un tipo diferente de demencia
E20	Sano 2005	Estudia medicamento diferente
E21	Stahl 2004	Estudia medicamento diferente
E23	Grossberg 2003	Estudia medicamento diferente
E24	Verhoeff 2002	Artículo de revisión
E25	Pettenati 2002	Artículo de revisión

E26	Shigenobu 2002	Trata un tipo diferente de demencia
E27	Mc. Kenna 2001	Estudia medicamento diferente
E28	Cummings 2001	Artículo de revisión
E29	Desai 2001	Estudia medicamento diferente
E30	Draper 2001	Estudia medicamento diferente
E31	Raskind 2001	Artículo de revisión
E32	Rasmussen 1999	No es un ensayo clínico aleatorizado
E33	Pivac 1999	No es un ensayo clínico aleatorizado
E34	Raskind 1998	Artículo de revisión
E36	Swartz 1997	Trata un tipo diferente de demencia
E37	Schneider 1996	No es un ensayo clínico aleatorizado
Eh1	Lai 2011	No aleatorizado, ensayo abierto
Eh2	Burke 1997	No aleatorizado, serie de casos
Eh3	Devanand 2003	No explica cómo se hace el diagnóstico, incluye otras demencias
Eh4	Rabheru 2004	Incluye otros tipos de demencias, compara con pacientes sin demencia
Eh5	Gottfries 2001	Incluye otros tipos de demencias, compara con pacientes sin demencia
C1	Culo 2010	Trata otro tipo de demencia
C2	Swartz 1997	Trata otro tipo de demencia
C3	Gaber 2001	No aleatorizado, serie de casos
C4	Hu 2006	Estudia un tipo de tratamiento diferente
BN2	Pollock 1997	No aleatorizado, ensayo abierto
BN3	Anchus 1997	No aleatorizado, ensayo abierto
BN4	Nyth 1997	Incluye otros tipos de demencia, no los discrimina en los resultados
CE1	Drye 2011	Estudio en curso
CE2	Drye 2012	Estudio en curso

**La nomenclatura a la que hace referencia la tabla (Ref), corresponde a cómo fueron encontrados en las bases de datos correspondientes y preseleccionados como artículos relevantes. (Ver Anexo 3); M = MEDLINE, P = Pubmed, E = EMBASE, Eh = EBSCOhost, C = Cochrane Library, BN = Búsqueda en bola de nieve, CE= Contactado vía correo electrónico*

8.2 Características de los estudios incluidos

Fueron seleccionados finalmente 7 artículos para la revisión; algunas de las características relevantes de cada estudio se encuentran en el **Anexo 4**, donde se describen con detalle los siguientes datos: Nombre del artículo, autor, país, año de publicación; metodología, participantes, intervenciones, medidas de resultados, notas, resultados y conclusiones.

Los artículos seleccionados corresponden a la categoría Ib (ensayos clínicos aleatorizados) según la evaluación de los niveles de evidencia de la *US Agency for Healthcare Research and Quality* (ver **Tabla 11**) los datos de identificación de estos estudios se describen a continuación:

Tabla 11. Evaluación de niveles de evidencia

N – Ref	País - Año	Título	Autores	Nivel de Evidencia
41 BN 1	Estados Unidos 2000	A Controlled Clinical Trial of Sertraline in the Treatment of Depression in Nursing Home Patients With Late-Stage Alzheimer's Disease	Magai C, Kennedy G, Cohen C, Gomberg D.	Ib
42 P16	Estados Unidos 2002	Comparison of Citalopram, Perphenazine, and Placebo for the Acute Treatment of Psychosis and Behavioral Disturbances in Hospitalized, Demented Patients	Pollock B, Mulsant MD, Rosen J, et al.	Ib
43 M6	Estados Unidos 2003	Treating Depression in Alzheimer Disease: Efficacy and Safety of Sertraline Therapy, and the Benefits of Depression Reduction: The DIADS	Lyketsos CG, Del Campo L, Steinberg M, et al.	Ib
44 M10	Estados Unidos 2004	A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil	Finkel S, Mintzer J, Dysken M, et al.	Ib
45 P12	Canadá, Estados Unidos 2007	A Double-Blind Comparison of Citalopram and Risperidone for the Treatment of Behavioral and Psychotic Symptoms Associated With Dementia	Pollock B, Mulsant MD, Rosen J, et al	Ib
46 CE3	Estados Unidos 2010	Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer's disease: Week-24 outcomes	Weintraub D, Rosenberg P, Drye L, et al.	Ib
47 E35	Reino Unido 2011	Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial	Banerjee S, Hellier J, Dewey M, et al.	Ib

Por tratarse de ensayos clínicos aleatorizados, la evaluación metodológica se realizó a través de la escala de Jadad; se definió previamente como criterio de selección, que los ensayos debían contar con una puntuación ≥ 3 . La evaluación metodológica de los estudios se describe en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Evaluación de ensayos clínicos según la escala de Jadad*.

N Ref	Autor	Aleat	Des Aleat	Enmas	Des Enm	Pérdidas	Total
41 BN1	Magai 2000	1	0	1	1	1	4
42 P16	Pollock 2002	1	1	1	1	1	5
43 M6	Lyketsos 2003	1	1	1	0	1	4
44 M10	Finkel 2004	1	0	1	1	1	4
45 P12	Pollock 2007	1	1	1	1	1	5
46 CE3	Weintraub 2010	1	1	1	1	1	5
47 E35	Banerjee 2011	1	1	1	1	1	5

*Aleat= ¿Aleatorizado?, Des Aleat = Descripción de aleatorización, Enmas= ¿Enmascaramiento doble ciego?, Des Enm= Descripción del método de enmascaramiento, Pérdidas= Descripción de pérdidas. La descripción de la escala y su puntuación se puede ver en el **Anexo 2**.

Con respecto a la evaluación dentro de los estudios de los tres grupos de síntomas no cognitivos de la demencia (síntomas afectivos, síntomas psicóticos y síntomas comportamentales) (ver **Tabla 13**); de los siete estudios incluidos, dos evaluaron síntomas de los tres grupos (Pollock 2002, Finkel 2004), medidos a través de los instrumentos NPI, BEHAVE – AD, CMAI, HAM – D y NBRs; cuatro estudios (Magai 2000, Lyketsos 2003, Weintraub 2010 y Banerjee 2011) no evaluaron sintomatología psicótica dentro de sus ensayos, ya que se concentraron en la evaluación de manifestaciones afectivas a través de escalas como CSDD, GS y HAM -D, particularmente en el tratamiento de trastornos depresivos en el Alzheimer; a pesar de esto, dentro del análisis de sus datos, si tuvieron en cuenta la evaluación de síntomas comportamentales y los describen claramente en sus resultados utilizando instrumentos como el NPI, ADCS - CGIC y CMAI; el estudio restante (Pollock 2007), excluyó a pacientes con síntomas depresivos, para centrarse en el análisis de los síntomas psicóticos y comportamentales del Alzheimer por medio de la NBRs; en la evaluación inicial de este estudio se utilizó la escala CSDD, que es específica para síntomas afectivos, pero no tuvo relevancia en los análisis posteriores.

Tabla 13. Evaluación de síntomas no cognitivos de las demencias.

N- Ref	Estudio	S. Afectivos	S. Psicóticos	S. Comportamentales
41 BN1	Magai 2000			
42 P16	Pollock 2002			
43 M6	Lyketsos 2003			
44 M10	Finkel 2004			
45 P12	Pollock 2007			
46 CE3	Weintraub 2010			
47 E35	Banerjee 2011			

8.3 Tamaño de la muestra y características demográficas

El total de individuos incluidos en la muestra fue de 965 pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer y que presentaban síntomas no cognitivos asociados a la demencia; de este total, 435 recibieron como intervención tratamiento con ISRS, 124 en combinación con donepezilo; 339 pacientes recibieron sertralina (124 en combinación con donepezilo) y 84 recibieron citalopram. Dentro de la comparación 191 pacientes recibieron otros psicofármacos: 33 perfenazina, 50 risperidona y 108 mirtazapina; 351 pacientes recibieron placebo (121 en combinación con donepezilo).

El promedio de edad en los diferentes estudios oscilaba entre 75,5 – 90,1 años; la edad promedio del subgrupo que recibió algún ISRS osciló entre 75,5 – 88,4 años; para el subgrupo que recibió alguna otra intervención farmacológica fue entre 79,0 – 81,5 años y para el subgrupo de placebo oscilaba entre 76,9 – 90,1 años. El tiempo de seguimiento tuvo un rango de 17 días como mínimo (Pollock 2002) y 39 semanas como máximo (Banerjee 2011); las dosis de los ISRS oscilaban entre 25 – 200 mg de sertralina, 20 – 40 mg de citalopram; mientras que para las otras intervenciones psicofarmacológicas oscilaban entre 0,05 – 0,1 mg/kg/día de perfenazina, 0,5 – 2 mg de risperidona y entre 15 – 45 mg de mirtazapina. Estas y otras características demográficas como género y raza se describen con detalle en la **Tabla 14**.

Tabla 14. Tamaño de la muestra y características demográficas

REF	ESTUDIO	TAMAÑO DE LA MUESTRA	ISRS	COMPARACIÓN	DOSIS	EDAD PROMEDIO	GÉNERO FEM. (%)	RAZA BLANCA (%)	TIEMPO DE SEGUIMIENTO
1	Magai 2000	N = 31	Sertralina N = 17	Placebo N: 14	25 – 100mg	Ser: 88,4 Plac 90,1	Ser: 100 Plac 100	Ser: 94 Plac 71	8 semanas
2	Pollock 2002	N = 85	Citalopram N= 31	Perfenazina N: 33 Placebo N: 21	Cit 10 – 20mg Perf 0,05 – 0,1mg/k/d	Cit 80,9 Perf 80,4 Plac 78,5	Cit 61,3 Perf 72,7 Plac 57,1	Cit 87,1 Perf 97,0 Plac 81,0	17 días
3	Lyketos 2003	N = 44	Sertralina N = 24	Placebo N: 20	25 – 150mg	Ser 75,5 Plac 79,9	Ser 83 Plac 50	Ser 67 Plac 85	12 semanas
4	Finkel 2004	N = 245	Sertralina (+Donepezilo) N = 124	Placebo N: 121 (+Donepezilo)	Ser 25- 200mg Don 10 mg	D/S 75,7 D/P 76,9	D/S 61 D/P 57	N. D.	12 semanas
5	Pollock 2007	N = 103	Citalopram N = 53	Risperidona N: 50	Cit 10-40mg Ris 0,5-2mg	Cit 82,0 Ris 81,5	Cit 47,2 Ris 76,0	Cit 81,1 Ris 82,0	12 semanas
6	Wintraub 2010	N = 131	Sertralina N = 67	Placebo N: 64	50 – 100mg	Ser 76,5 Plac 78,2	Ser 59,7 Plac 48,4	Ser 73,1 Plac 60,9	24 semanas
7	Banerjee 2011	N = 326	Sertralina N = 107	Mirtazapina N: 108 Placebo N: 111	Ser 50- 150mg Mir 15-45mg	Ser 80,0 Mir 79,0 Plac 79,0	Ser 68 Mir 71 Plac 64	Ser 92 Mir 94 Plac 94	39 semanas

ISRS = Inhibidor selectivo de recaptación de serotonina; **Cit** = citalopram, **Ser** = sertralina, **Plac** = placebo, **Perf** = perfenazina, **Ris** = risperidona.

8.4 Comparación de las intervenciones

En cinco de los siete estudios la sertralina fue el medicamento principal de la intervención; tres estudios compararon a sertralina con placebo, un estudio comparó a sertralina con mirtazapina y placebo, y el otro comparó la combinación de sertralina/donepezilo con placebo/donepezilo; de estos cinco estudios en cuatro no hubo diferencias significativas en la comparación con el placebo, solo el estudio de Lyketsos 2003 mostró eficacia en el tratamiento de la depresión asociada al Alzheimer con sertralina en comparación con el placebo.⁴³

Citalopram fue comparado en dos estudios, uno con risperidona y el otro con el antipsicótico perfenazina y con placebo; en el estudio en que fue comparado con risperidona no hubo diferencias significativas con este medicamento, hay que tener en cuenta que la risperidona es el *gold standard* para el tratamiento actual de los síntomas comportamentales asociados al Alzheimer, a pesar de esto, no fue superior para el tratamiento de dichos síntomas al compararla con citalopram, en cambio el perfil de efectos adversos medicamentosos si beneficia significativamente al citalopram según este estudio (Pollock 2007).⁴⁵ El otro estudio, que comparó citalopram con perfenazina y placebo mostró como el citalopram fue significativamente más eficaz que sus comparaciones en la mayoría de las medidas establecidas.⁴²

8.4.1 Sertralina

El estudio de Magai 2000 comparó sertralina con placebo para medir la eficacia en los estados depresivos asociados a etapas avanzadas del Alzheimer, los instrumentos utilizados para medir los síntomas afectivos fueron CSDD y GS, también se midieron síntomas comportamentales a través de la CMAI; al final de las 8 semanas de seguimiento no se evidenció ninguna diferencia significativa en comparación con el placebo en ninguna de estas escalas; en este estudio no se especifican los perfiles de tolerabilidad y de efectos adversos medicamentosos.⁴¹

El estudio de Lyketsos 2003 comparó sertralina con placebo a través de un seguimiento de 12 semanas; utilizó CSDD y HAM – D para medir síntomas afectivos, así como NPI para medir síntomas comportamentales; mostró una diferencia significativa en la reducción de

síntomas afectivos en comparación con el placebo ($p = 0,002$ en CSDD y $p = 0,01$ en HAM – D), pero no hubo diferencias en los síntomas comportamentales; este estudio no mostró diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre los dos grupos.⁴³

En el estudio de Finkel 2004, se realizó la comparación de la combinación sertralina/donepezilo con placebo/donepezilo tras un seguimiento de 12 semanas; se midieron síntomas no cognitivos del Alzheimer de los tres grupos (afectivos, psicóticos y comportamentales), se utilizaron para este propósito las escalas NPI, BEHAVE – AD, HAM – D y CMAI; ninguna de las escalas mostró una diferencia significativa entre los dos grupos de comparación; en cambio, en cuanto a reacciones adversas, la incidencia de diarrea fue significativamente mayor en el grupo de sertralina/donepezilo ($p < 0,05$).⁴⁴

El estudio Weintraub 2010 realizó un seguimiento de 24 semanas para comparar sertralina con placebo, el objetivo era el análisis de los síntomas depresivos, pero también se tuvieron en cuenta síntomas comportamentales; los instrumentos de medición utilizados fueron NPI y ADCS que miden sintomatología comportamental y CSDD que es específico para síntomas afectivos; no hubo diferencias significativas en el tamaño del efecto entre los dos grupos en las escalas utilizadas; por otro lado el grupo de sertralina se asoció significativamente con la aparición de efectos adversos como diarrea, mareo y boca seca ($p = 0,03$; $p = 0,005$ y $p = 0,03$ respectivamente). A pesar de que no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento, se evidenció que un 41% de los pacientes de la muestra cumplió criterios de mejoría al final de la semana 24 (una reducción de más del 50% en la escala CSDD), este hallazgo sugiere que independientemente del tratamiento los síntomas depresivos mejoran con el tiempo.⁴⁶

El estudio de Banerjee 2011 fue el que realizó el seguimiento más prolongado, 39 semanas en las que comparó a sertralina con el antidepresivo del grupo NaSSA mirtazapina y con placebo; tuvo en cuenta la medición de síntomas afectivos y comportamentales con las escalas CSDD y NPI respectivamente; no se encontraron diferencias significativas en la reducción de síntomas en los tres grupos de tratamiento en evaluaciones realizadas a las semanas 13 y 39; la incidencia de síntomas adversos fue más frecuente en los grupos de intervención (sertralina y mirtazapina) que en el grupo de placebo.⁴⁷

8.4.2 Citalopram

Dos estudios compararon citalopram con otras intervenciones, Pollock 2002 y Pollock 2007; ambos utilizaron la escala NBRS como instrumento de medición; en el primero se midieron síntomas no cognitivos de los tres grupos, mientras que el segundo fijó como criterio de exclusión la sintomatología afectiva. En el estudio de Pollock 2002, que buscó medir la eficacia en síntomas no cognitivos agudos del Alzheimer, tanto citalopram como perfenazina mostraron mejoría significativa con respecto a la línea de base en síntomas como agitación, agresividad, psicosis y labilidad afectiva; citalopram mostró además mejoría en variables cognitivas medidas y en retardo psicomotriz; el grupo de placebo no mostró cambios significativos en ningún factor. Durante el seguimiento de este estudio, que fue de 17 días, no hubo diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos medicamentosos entre los tres grupos.⁴²

El estudio de Pollock 2007 comparó citalopram con el medicamento que es considerado *gold standard* para el tratamiento de los síntomas comportamentales y psicológicos diferentes a depresión en las demencias, la risperidona; realizó un seguimiento de 12 semanas para medir síntomas psicóticos y comportamentales a través de la escala NBRS y sus subescalas específicas para agitación y psicosis, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los dos grupos, aunque citalopram ligeramente fue superior en la subescala de agitación; en cuanto a los efectos adversos si se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, favoreciendo a citalopram por un perfil de efectos adversos más tolerable ($p < 0,011$).⁴⁵

8.5 Tamaño del efecto

Con el cálculo del tamaño del efecto en las diferentes escalas de cada uno de los estudios, se pretende cuantificar una diferencia de tal modo que se pueda interpretar en términos de magnitud, sin confundir la significancia estadística de un resultado con la relevancia práctica. Complementar el contraste de medias con el cálculo del tamaño del efecto nos permite interpretar mejor una diferencia estadísticamente significativa, establecer comparaciones entre diferencias que procedan de pares de grupos de tamaño diferente y hacer síntesis claras que procedan de estudios distintos. Lo que pretende cuantificar la

magnitud del efecto es en qué grado la hipótesis nula es falsa, o sea que nos permite apreciar si hay una diferencia grande o pequeña.⁴⁸

Para el caso específico de los estudios incluidos podemos notar que la mayoría de los ensayos clínicos presentan un tamaño del efecto pequeño, esto coincide con los resultados obtenidos. Los resultados del tamaño del efecto en los diferentes estudios, así como las fórmulas para calcularlo y los puntos de corte, están descritos con detalle en el **Anexo 5**.

En los estudios que incluyen sertralina el promedio general del tamaño del efecto nos muestra diferencias pequeñas entre los grupos de comparación, esto con excepción de los estudios de Lyketsos 2003 y Finkel 2004, en el primero de los casos encontramos una diferencia moderada para las escalas que miden depresión (CSDD y HAM – D), al contrastar esto con los resultados obtenidos en los demás estudios se abre la posibilidad de que el estudio haya cometido un error tipo I, rechazando la hipótesis nula cuando ésta es verdadera en la población estudiada; en el estudio de Finkel 2004, podemos apreciar cómo se obtienen valores del tamaño del efecto altos, con diferencias grandes entre la mayoría de las escalas utilizadas con excepción de la NPI, estos resultados podrían sugerir que en este estudio se haya cometido un error de tipo II, aceptando la hipótesis nula siendo ésta falsa en la población estudiada; estas diferencias pueden deberse a la variabilidad de la muestra, esto puede ser una explicación al hecho de por qué cuando se realiza una estratificación en dicho estudio, se aprecia una diferencia estadísticamente significativa en el subgrupo de pacientes con BPSD moderados a severos que respondieron al tratamiento con Donepezil / Sertralina en comparación con Donepezil / Placebo con un valor de $p = 0,006$.

Los resultados del tamaño del efecto en los estudios que incluyeron citalopram como intervención son acordes a los hallazgos publicados en los artículos. Se aprecia un tamaño del efecto importante en el estudio de Pollock 2002 en la escala NBRS cuando se compara citalopram con placebo, igualmente los resultados arrojan diferencias significativas entre las comparaciones; en el estudio de Pollock 2007 el tamaño del efecto es pequeño, lo que concuerda con lo publicado en el estudio para las diferencias entre citalopram y risperidona.

El resumen de las intervenciones con sus comparaciones, desenlaces y resultados está descrito en la siguiente tabla.

Tabla 15. Resultados de los estudios incluidos

Ref Estudio	N Muest	Intervención (n)	Comparación (n)	DESENLACE	Escalas	RESULTADO	N.E.
41 Magai 2000	N=31	Sertralina = 17	Placebo = 14	Disminución en síntomas afectivos y comportamentales	CSDD, GS, CMAI	Sin diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna escala (p>0,05)	Ib
42 Pollock 2002	N= 85	Citalopram= 31	Perfenazina = 33 Placebo = 21	Disminución de síntomas afectivos, psicóticos y comportamentales agudos	NBRS	Diferencia significativa entre citalopram y placebo (p=0,002); pero no entre perfenazina y placebo (p=0,14)	Ib
43 Lyketsos 2003	N= 44	Sertralina = 24	Placebo = 20	Disminución en síntomas afectivos y comportamentales	CSDD, HAM-D, NPI	Diferencia significativa entre Sertralina y placebo en CSDD (p= 0,002)y HAM-D (p=0,01)	Ib
44 Finkel 2004	N= 245	Donepezilo / Sertralina= 124	Donepezilo / Sertralina = 121	Disminución de síntomas afectivos, psicóticos y comportamentales	HAM-D, NPI, BEHAV E - AD	Sin diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna escala (p>0,05)	Ib
45 Pollock 2007	N= 103	Citalopram = 53	Risperidona = 50	Disminución en síntomas psicóticos y comportamentales	NBRS	Reducción de síntomas en ambos grupos , sin diferencias significativas entre los dos medicamentos (p=0,57)	Ib
46 Weintr. 2010	N= 131	Sertralina = 67	Placebo = 64	Disminución en síntomas afectivos y comportamentales	CSDD, mADCS - CGIC	Sin diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna escala (p>0,05)	Ib
47 Banerjee 2011	N= 326	Sertralina = 107	Mirtazapina= 108 Placebo= 111	Disminución en síntomas afectivos y comportamentales	CSDD, NPI	Sin diferencias significativas entre los tres grupos en ninguna escala (p>0,05)	Ib

N.E. = Nivel de Evidencia

9. Discusión

A pesar de que la búsqueda inicial arroja una importante cantidad de artículos, muchos correspondían simplemente a coincidencias en los términos de búsqueda, pero no mostraban una relación directa con el tema de estudio; en los artículos preseleccionados se encontraron varios estudios con relevancia para la revisión, pero que presentaban diseños metodológicos disímiles que impedían la comparación con los estudios seleccionados, otras causas importantes de exclusión fueron la ausencia de aleatorización de los estudios y la inclusión de otros tipos de demencia sin diferenciarlos en los análisis de resultados.

Siete artículos fueron identificados y seleccionados para hacer parte de esta revisión; los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina que sirvieron como intervención para estos estudios fueron sertralina y citalopram; la duración de seguimiento tuvo un rango entre 17 días y 39 semanas; los cinco estudios realizados con sertralina fueron comparados con placebo y solo en uno de ellos hubo mejoría de los síntomas afectivos tras un seguimiento de 12 semanas; ⁴³ los demás no mostraron diferencias significativas en los grupos de comparación a las semanas 8, 13, 24 y 39. ^{41, 44, 46, 47} En cuanto a citalopram, los dos estudios mostraron resultados favorables, uno en comparación con risperidona, que mostró una eficacia similar en síntomas como agresividad y psicosis con un perfil de efectos adversos más tolerable, y el otro en comparación con perfenazina y placebo, siendo superior al placebo de forma significativa. ^{42, 45}

La duración de los seguimientos es un factor que dificulta la interpretación de los resultados, seguimientos muy cortos como el de 17 días no permiten hacer inferencias de eficacia de los medicamentos sobre síntomas como la depresión, que bien es sabido requiere varias semanas de tratamiento antes de evidenciar cambios objetivos en las escalas de severidad. Así mismo, en los estudios cuya duración fue menor a 12 semanas, se podría pensar que era razonable el hecho de no encontrar diferencias significativas para el tratamiento de síntomas depresivos en comparación con el placebo, esto teniendo en cuenta que algunos autores han planteado que los tratamientos farmacológicos antidepresivos empiezan a tener efecto a partir de la semana 12 a 16 en la población geriátrica; sin embargo hubo estudios que realizaron seguimientos por períodos más prolongados (24 y 39 semanas), en los que la sertralina, medicamento que es considerado como de elección para

el tratamiento de la depresión en pacientes ancianos, no mostró diferencias significativas en comparación con el placebo.^{46, 47}

El estudio de Magai 2000 se centró específicamente en la evaluación de depresión en etapas avanzadas de la enfermedad de Alzheimer, no se evidenció un mejor resultado en comparación con el placebo; aunque las medidas de los instrumentos evaluados se redujeron al final del seguimiento en ambos grupos, al no existir diferencias entre ellos se puede inferir que estos resultados se deben a otras circunstancias, por ejemplo, el hecho de que los pacientes identifiquen una mayor atención durante el tiempo de seguimiento. Los autores suponen que la sertralina y en general el tratamiento para la depresión en el Alzhéimer podría dejar de ser efectivo en algún momento de la enfermedad, cuando esta se encuentra muy avanzada;⁴¹ sin embargo, a la luz de los hallazgos en otros estudios con muestras más grandes, que incluían pacientes en etapas iniciales e intermedias del Alzhéimer y en los que se realizó un seguimiento más prolongado, se mostró cómo la sertralina no era mejor que el placebo para el tratamiento de los síntomas depresivos; esto podría sugerirnos que la sertralina no está indicada para el tratamiento de la depresión asociada a la enfermedad de Alzheimer.

En general los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina presentan un perfil benigno de efectos adversos, a pesar de que varios estudios mostraron una asociación mayor de sertralina con efectos adversos como mareo, diarrea y sequedad bucal, en general estos efectos no fueron graves y representan un perfil más tolerable que el que se conoce por la literatura presentan los antipsicóticos; de igual manera el citalopram fue el medicamento que mostró mejores resultados en la revisión, tanto por su eficacia como por su perfil de efectos adversos.

Debido a que la depresión está frecuentemente asociada a la enfermedad de Alzheimer, sigue existiendo la necesidad de encontrar tratamientos eficaces para esta condición; el estudio DIADS pudo mostrar un aparente futuro promisorio en su momento para la utilización de sertralina, pero los estudios posteriores revaluaron sus resultados; en este momento no existe un fármaco antidepresivo que pueda considerarse como de elección en esta población; existen medicamentos que no se han estudiado para este fin y que podrían tener resultados favorables, los futuros estudios deberían concentrarse en dichos fármacos,

dentro de ellos se podrían incluir intervenciones con medicamentos del grupo de inhibidores selectivos de recaptación de serotonina como la paroxetina y el escitalopram.

Con el reconocimiento de la poca eficacia de los fármacos antidepresivos en la depresión asociada a la enfermedad de Alzheimer, cobran más importancia las intervenciones psicosociales y las medidas no farmacológicas; hallazgos como la disminución de los puntajes en la mayoría de los instrumentos utilizados para medir depresión y otros síntomas no cognitivos en un importante porcentaje de pacientes de la muestra, independientemente del tiempo de seguimiento y de los grupos de intervención, sugieren el beneficio que tiene en estos pacientes una atención más continua y personalizada; otras posibilidades para que se presentaran estos hallazgos son la fluctuación de los síntomas no cognitivos, la regresión a la media y la historia natural de los trastornos depresivos.

Las limitaciones y debilidades de esta revisión parten de las discrepancias metodológicas de cada uno de los estudios; los ensayos que tuvieron a citalopram como su principal intervención, se enfocaron en los síntomas no cognitivos del Alzheimer diferentes a la depresión, tuvieron períodos cortos de seguimiento y utilizaron la NBRs como instrumento de medición; por su parte, los estudios que tuvieron a sertralina como intervención principal, se enfocaron en la eficacia en síntomas afectivos, especialmente en la depresión, con períodos de seguimiento más largos, utilizaron como principales instrumentos de medición las escalas específicas para depresión como CSDD y HAM –D, y aunque midieron otros síntomas no cognitivos, estos fueron estudiados con escalas diferentes a NBRs. Así mismo, los estudios que se centraron en sertralina, diferían en sus objetivos, uno buscó la eficacia en depresión asociada a estadios avanzados de demencia, otro en la eficacia en el trastorno depresivo mayor, otro en la eficacia como coadyuvante del donepezilo, pero los últimos dos si tuvieron la intención similar de buscar la eficacia en los síntomas depresivos a largo plazo.

Los estudios que se incluyeron en esta revisión se realizaron en Norteamérica y el Reino Unido, por lo cual una extrapolación de los resultados a la población latinoamericana y específicamente a la colombiana pueda ser limitada, por lo tanto, los resultados de la presente revisión necesitan ser analizados objetivamente y contextualizados.

10. Conclusiones

Con la evidencia que se obtuvo a través de esta revisión sistemática de la literatura se pueden realizar las siguientes conclusiones:

- a. Citalopram podría ser el medicamento más eficaz para el tratamiento de los síntomas no cognitivos del Alzheimer; aunque no hay suficiente evidencia que apoye su uso en la depresión, en los síntomas psicóticos y comportamentales si fue superior al placebo.
- b. La sertralina podría no estar indicada en el tratamiento de la depresión asociada a la enfermedad de Alzheimer.
- c. El citalopram puede ser tan eficaz como los antipsicóticos en el tratamiento de los síntomas psicóticos y comportamentales asociados a la enfermedad de Alzheimer, con un perfil de efectos adversos más tolerable.
- d. Aunque las características de los estudios no permiten conocer la eficacia del citalopram en la depresión asociada al Alzheimer, si se aprecia su eficacia en otros síntomas afectivos como ansiedad, disforia y labilidad emocional
- e. La sertralina se asocia con mayor incidencia de efectos adversos en la población estudiada; los efectos más comunes fueron mareo, diarrea y sequedad bucal.
- f. A pesar de que los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina son los fármacos más utilizados para la depresión en la población geriátrica, no hay suficiente evidencia para apoyar su uso en la depresión asociada al Alzheimer.

NOTA: Es importante aclarar que las conclusiones realizadas, se dan en el contexto de la evidencia clínica obtenida en esta revisión y teniendo en cuenta que en los estudios seleccionados solo se tuvieron en cuenta dos medicamentos del grupo de inhibidores selectivos de recaptación de serotonina.

11. Recomendaciones

La evidencia obtenida a través de esta revisión sistemática de la literatura, permite realizar las siguientes recomendaciones para la práctica clínica:

- a. Los pacientes que presentan síntomas psicóticos y comportamentales asociados a la enfermedad de Alzheimer se pueden beneficiar del tratamiento con citalopram.
- b. Síntomas afectivos diferentes a depresión en la enfermedad de Alzheimer, también pueden ser susceptibles de mejoría tras el tratamiento con citalopram.
- c. La sertralina puede obviarse en el tratamiento de la depresión asociada a la enfermedad de Alzheimer

NOTA: Es importante aclarar que las recomendaciones realizadas, se dan en el contexto de la evidencia clínica obtenida en esta revisión y teniendo en cuenta que en los estudios seleccionados solo se tuvieron en cuenta dos medicamentos del grupo de inhibidores selectivos de recaptación de serotonina.

Así mismo, a partir de la evidencia que se obtuvo con esta revisión sistemática de la literatura, se pueden realizar las siguientes recomendaciones para investigaciones en el futuro:

- a. Se deben realizar más ensayos clínicos controlados aleatorizados con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina para el tratamiento de los síntomas no cognitivos del Alzheimer, estos estudios deben incluir como intervención otros fármacos habitualmente utilizados en la población geriátrica como paroxetina y escitalopram.
- b. Los ensayos clínicos con citalopram, deben incluir tamaños de muestra más grandes y mayores tiempos de seguimiento, además de la utilización de escalas para medir síntomas afectivos, especialmente depresión.
- c. El estudio de la depresión asociada al Alzheimer requiere de una mayor cantidad de ensayos clínicos aleatorizados, que incluyan diversos tipos de antidepresivos para poder apoyar la utilización de un fármaco determinado.

12. Cronograma

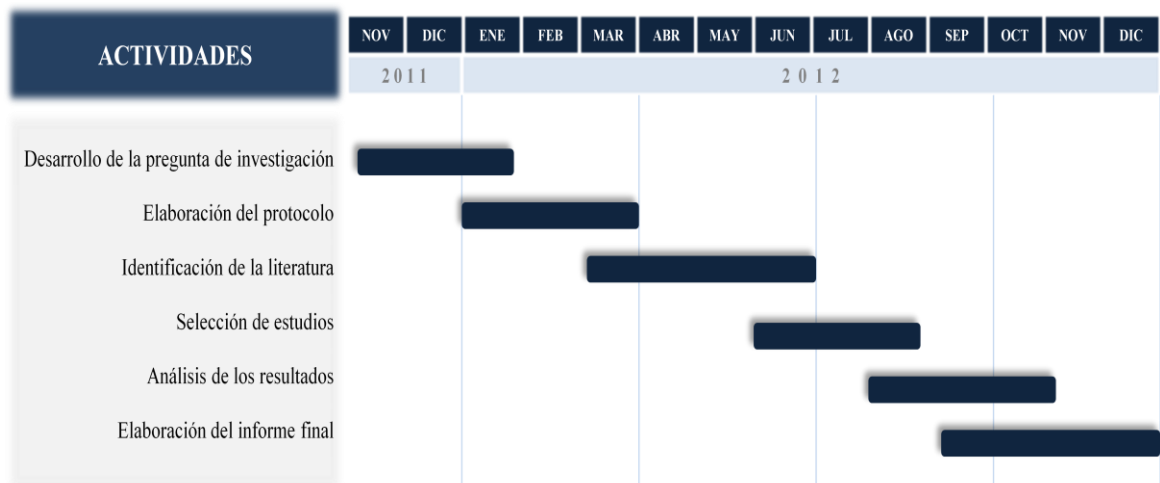


Figura 2. Cronograma

13. Presupuesto

Tabla 16. Presupuesto

Descripción	Valor Unitario	Cantidad	Total
Gastos Operacionales			
Material de papelería			
Resma de papel tamaño carta	\$15000	2 Unidades	\$30000
Cartucho para impresión	\$55000	2 Unidades	\$110000
Velobind	\$4000	2 Unidades	\$8000
CD	\$2000	1 Unidad	\$2000
Total			\$150000

14. Bibliografía

1. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. *Epidemiology of Alzheimer disease*. Nature Reviews Neurology, 2011. 7: 137-152.
2. Alzheimer's Association. *Alzheimer's disease facts and figures*. Alzheimer & Dementia, 2010, Volume 6.
3. Finkel SL, Costa e Silva J, Cohen G, et al. *Behavioural and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus on current knowledge and implications for research and treatment*. International Psychogeriatrics, 1996. 8(3): 497-500.
4. Grimmer T, Kurz A. *Effects of cholinesterase inhibitors on behavioral disturbances in Alzheimer's disease*. Drugs Ageing, 2006. 23(12): 957-968.
5. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. *Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials*. The Journal of American Medical Association, 2005. 294(15): 1934-1943.
6. Guill SS, Herrmann N, Lee PE, et al. *Atypical antipsychotic drugs and risk of ischemic stroke: population based retrospective cohort study*. British Medical Journal, 2005, 300: 445-448.
7. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, et al. *Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta- analysis*. Canadian Medical Association Journal, 2003. 169(6): 557-564.
8. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, et al. *The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease*. Neurology, 1996. 46(1): 130-135.
9. Szulik J. *Síntomas comportamentales y psicológicos de las demencias (SCPD). Nuevas líneas de investigación*. Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría, 2000. 12(44): 107-118.
10. Ruiz C, Nariño D, Muñoz JF. *Epidemiology and burden of Alzheimer disease*. Acta Neurológica Colombiana; 2010. 26 (3): 87 – 94.
11. American Health Assistance Foundation. *Alzheimer's disease research*, 2012.
12. Schulz R, Martir LM. *Family caregiving of persons with dementia*. American Journal of Geriatric Psychiatry; 2004. 12: 240 – 249.

13. Geda Y, Roberts R, Knopman D, et al. *Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging*. Archives of General Psychiatry; 2008. 65: 1193 – 1198.
14. Ellison J, Harper D, Berlow Y, et al. *Beyond the ‘C’ in MCI: no cognitive symptoms in amnestic and non – amnestic mild cognitive impairment*. CNS Spectrums; 2008. 13: 67 – 72.
15. Berger A, Fratiglioni L, Forsell Y, et al. *The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD. A population – based study*. Neurology; 1999. 53 (9): 1998 – 2002
16. Meera W, Farzana L, Subramanyam R. *Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry; 2008. 27(1): 85 – 103.
17. Verhey FR, Visser PJ. *Phenomenology of depression in dementia*. International Psychogeriatrics, 2000. 12(11): 129-134.
18. Marin RS. *Apathy: a neuropsychiatric syndrome*. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences; 1991. 3: 243-254.
19. Guille D. *Are behavioural and psychological symptoms of dementia associated with mortality in Alzheimer’s disease?* International Psychogeriatrics, 2000. 12(1): 63-66.
20. Gauthier S, Feldman J, Hecker J, et al. *Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer’s disease*. International Psychogeriatrics, 2002. 14: 389-404.
21. Cummings JL, Koumaras B, Chen M, et al. *Effects of rivastigmine treatment on the neuropsychiatric and behavioural disturbance of nursing home residents with moderate to severe probable Alzheimer’s disease: a 26 weeks, multicenter, open-label study*. American Journal of Geriatric Pharmacotherapy, 2005. 3(3): 137-148.
22. Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, et al. *Reduction of behavioral disturbances of caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer’s disease*. American Journal of Psychiatry, 2004. 161: 532- 538.
23. Gauthier S, Wirth Y, Möbius HJ. *Effects of memantine on behavioral symptoms in Alzheimer’s disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI)*

- data of randomized, controlled studies.* International Journal of Geriatric Psychiatry, 2005. 20(5): 459-64.
24. Cumming JL, Schneider L, Tariot PN. *Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment.* Neurology, 2006. 67:57-63.
 25. Lee PE, Gill SS, Freedman M, et al. *Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review.* British Medical Journal, 2004. 329: 75-78.
 26. Devanand DP. *Conventional neuroleptics in dementia.* International Psychogeriatrics, 2000. 12(1): 253-261.
 27. Dorsey ER, Rabbani A, Gallagher SA, et al. *Impact of FDA black box advisory on antipsychotic medication use.* Archives of Internal Medicine; 2009. 170 (1): 96 – 103.
 28. Ziskoven D. *Atypical Antipsychotics: Clinical efficacy and tolerability. Is tolerability predictable?* European Journal of Biological Pharmacology; 2008. 2 (4): 95 – 100.
 29. Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, et al. *Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD.* American Journal of Psychiatry; 2011. 168: 831 – 839.
 30. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, et al. *Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia.* American journal of Psychiatry, 1998. 155: 54-61.
 31. Tariot PN, Raman MD, Jakimovich L, et al. *Divalproex sodium in nursing home residents with possible or probable Alzheimer's disease complicated by agitation.* The American Journal of Geriatric Psychiatry, 2005, 13: 942-949.
 32. Fastbom J, Forsell Y, Winblad B. *Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease.* Alzheimer Disease and Associated Disorders, 1998. 12: 14-17.
 33. Allain H, Schuck S, Bentué – Ferrer D, et al. *Anxiolytics in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia.* International Psychogeriatrics, 2000. 12(1): 281-289.

34. Bottiggi K, Salazar JC, Yu LM, et al. *Long- term cognitive impact of anticholinergic medications in older adults*. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 2006. 14(11): 980-984.
35. Burke WJ, Dewan V, Wengel SP, et al. *The use of selective serotonin reuptake inhibitors for depression and psychosis complicating dementia*. International Journal of Geriatric Psychiatry, 1997. 12: 519-525.
36. Thompson S, Herrmann N, Rapoport M, et al. *Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis*. La Revue Canadienne de Psychiatrie, 2007. 52(4): 248-255.
37. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I. *A double- blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia*. The American Journal of Geriatric Psychiatry, 1997. 5: 60-69.
38. Taylor D. *Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2008. 118: 434 – 442.
39. Sultzer DL. *Selective serotonin reuptake inhibitors and trazodone for treatment of depression, psychosis, and behavioral symptoms in patients with dementia*. International Psychogeriatrics, 2000. 12(1): 245-251.
40. Newhouse PA. *Use of serotonin selective reuptake inhibitors in geriatric depression*. Journal of Clinical Psychiatry, 1996. 57: 12 – 22.
41. Magai C, Kennedy G, Cohen C, et al. *A controlled clinical trial of sertraline in the treatment of depression in nursing home patients with late – stage Alzheimer's disease*. American Journal of Geriatric Psychiatry, 2000. 8: 66 – 74.
42. Pollock B, Mulsant B, Rosen J, et al. *Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients*. American Journal of Psychiatry, 2002. 159: 460 – 465.
43. Lyketsos C, Del Campo L, Steinberg M, et al. *Treating depression in Alzheimer disease. Efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS*. Archives of General Psychiatry, 2003. 60: 737 – 743.
44. Finkel S, Mintzer J, Dysken M, et al. *A randomized, placebo – controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral*

- manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil.* International Journal of Geriatric Psychiatry, 2004. 19: 9 – 18.
45. Pollock B, Mulsant B, Rosen J, et al. *A double – blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia.* American Journal of Geriatric Psychiatry, 2007. 15: 942 – 952.
 46. Weintraub D, Rosenberg P, Drye L, et al. *Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer's disease: week – 24 outcomes.* American Journal of Geriatric Psychiatry, 2010. 18 (4): 332 – 340.
 47. Banerjee S, Hellier J, Dewey M, et al. *Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA – SADD): a randomized, multicentre, double – blind, placebo – controlled trial.* Lancet, 2011. 378: 403 – 411.
 48. Abrami PC, Cohen PA, Apollonia S. *Implementation problems in Meta – Analysis.* Review of Educational Research, 1988. 58(2): 151 – 179.

Anexos

Anexo 1. Instrumentos de evaluación de síntomas no cognitivos asociados al Alzheimer utilizados en la revisión*

ESCALA	DESCRIPCIÓN	REFERENCIA
Neuropsychiatric Inventory (NPI)	Está compuesta por 12 sub - escalas; 10 de ellas evalúan diversas alteraciones psicopatológicas y 2 evalúan alteraciones neurovegetativas; Consta de dos entrevistas, una al paciente y una al cuidador para indagar sobre los síntomas presentes en el último mes.	Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, et al. <i>The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia</i> . Neurology 1994; 44 (12): 2308-2314
Cohen – Mansfield Agitation Inventory (CMAI)	Está compuesta por 29 ítems; evalúa la presencia de alteraciones en el comportamiento, particularmente de agitación, evalúa dicha conducta en cuatro subdivisiones: agitación, agresividad, alteraciones motrices no agresivas y recolección de objetos; cada ítem se evalúa con una gradación de 0 a 7 puntos; la aplicación está a cargo del cuidador.	Cohen-Mansfield J. <i>Conceptualization of agitation: results based on the Cohen-Mansfield Agitation Inventory and the Agitation Behavior Mapping Instrument</i> . International Psychogeriatrics 1996; 8 Sup 3: 309-315
Behavioral Symptoms in Alzheimer's Disease (BEHAVE – AD)	Es una Escala de valoración global de la sintomatología comportamental diseñada específicamente para la enfermedad de Alzheimer; se compone de 25 ítems que están organizados alrededor de 7 categorías, más un ítem de valoración global. Las categorías incluidas son: paranoia y otras ideas delirantes, alucinaciones, trastornos de la actividad intencionada y conducta motriz, agresividad, alteraciones del sueño, alteraciones del humor y ansiedad	Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, et al. <i>Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment</i> . Journal of Clinic Psychiatry 1987; 48 Sup: 9-15
Alzheimer's disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change (mADCS – CGIC)	Valora la presencia de cambios relevantes en el tratamiento en 15 áreas específicas, que están agrupadas en los dominios de cognición, conducta y funcionalidad social; también evalúa las actividades de la vida diaria	Schneider LS. <i>Validity and reliability of the Alzheimer's disease cooperative study – Clinical global impression of change (ADCS – CGI)</i> . The Alzheimer's disease cooperative study. Alzheimer Disease Association Disorder. 1997; (11) Supl S22 – S23
Neurobehavioral Rating Scale (NBRS)	Es un instrumento que inicialmente fue creado para medir cambios neuroconductuales luego de una lesión cerebral traumática, pero que posteriormente se ha utilizado para otras patologías donde se presenta deterioro cognitivo incluyendo las demencias, está compuesto por 27 ítems, cada uno medido a través de una escala de 0 a 7 puntos que se evalúan por medio de una entrevista semiestructurada.	Levin HS, High WM, Goethe KE, et al. <i>The neurobehavioral rating scale</i> . Journal of Neurology and Neurosurgery Psychiatry 1987; 50:183–193
Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD)	Es una escala que está compuesta por 19 ítems y tiene una puntuación máxima de 38 puntos. Está basada en una entrevista conjunta al paciente y su cuidador; una puntuación mayor a 8 sugiere la	Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, et al. <i>Cornell Scale for Depression in Dementia</i> . Biological Psychiatry 1988; 23

	presencia de depresión significativa.	(3): 271-284
Gestalt Scale (GS)	Es una escala que consta de 5 ítems; está diseñada para detectar depresión en personas con estadios avanzados de demencia. Cada ítem se evalúa como ausente (0) o presente (1), con una calificación entre 0 y 5.	Greenwald B, Kramer - Ginsberg E, Kremen NJ, et al. <i>Depression complicating dementia</i> . Presented at the American Psychiatric Association, 144th Annual Meeting, New Orleans, LA, May 1991
Hamilton Depression Rating Scale (HAM – D o HDRS)	Es una Escala que consta de 17 ítems, cada uno de los cuales presenta entre 3 a 5 posibilidades de respuesta; es una escala hetero - aplicada utilizada para evaluar pacientes diagnosticados con depresión y evaluar la severidad de los síntomas.	Hamilton, M., <i>A rating scale for depression</i> . Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1960(23): 56-62.

Algunos de los estudios incluyen otros instrumentos para evaluar variables diferentes a los síntomas no cognitivos del Alzheimer por lo que no se describen con detalle en esta tabla ya que no hacen parte del propósito de la revisión; entre ellos se pueden mencionar el Mini – Mental State Examination (**MMSE**), que evalúa funciones cognitivas; la escala de impresión clínica global (**CGI**), que evalúa aspectos de funcionalidad de la vida diaria; la Udvalg für Kliniske Undersogelser (**UKU**), que evalúa reacciones adversas medicamentosas y la escala de deterioro global de Reisberg (**GDS**).

Anexo 2. Escala de Jadad*

PREGUNTA	SI	NO	MÉTODO INADECUADO
1. ¿El estudio se describe como aleatorizado?	1 punto	0 puntos	
2. ¿Se describe el método para definir la aleatorización, es adecuado?	1 punto	0 puntos	-1 punto
3. ¿El estudio se define como doble ciego?	1 punto	0 puntos	
4. ¿Se describe el método de enmascaramiento; es adecuado?	1 punto	0 puntos	-1 punto
5. ¿Se describen las pérdidas de seguimiento y abandonos?	1 punto	0 puntos	

*Escala de Jadad. *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?* Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. *Control Clinical Trials*. 1996 Feb; 17(1):1-12.

Puntuación: 0 – 5 puntos, entre mayor sea la puntuación, mayor es la calidad del ensayo clínico.

Anexo 3. Tabla de selección de artículos

MEDLINE

Ref	Artículo	Autores - Información	Selección
1	Indoleamine concentrations in cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer type and Binswanger type dementias before and after administration of citalopram, a synthetic serotonin uptake inhibitor.	Tohgi, H ; Abe T; Takahashi S ; Saheki M ; Kimura M; et al..Journal of neural transmission. Parkinson's disease and dementia section 9. 2-3 (1995): 121-131.	NO
2	Efficacy of milnacipran on the depressive state in patients with Alzheimer's disease.	Mizukami, Katsuyoshi K; Tanaka, Yoshiro Y; Asada, Takashi T; National Library of Medicine. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry 30. 7 (September 30, 2006): 1342-1346.	NO
3	A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia	Karlsson I, Godderis J, Nygaard H, et al. Int J Geriatr Psychiatry. 2000; 15: 295 - 305	NO
4	Gender, aggression and serotonergic function are associated with response to sertraline for behavioral disturbances in Alzheimer's disease.	Lanctôt, Krista L KL; Herrmann, Nathan N; van Reekum, Robert R; Eryavec, Goran G; Naranjo, Claudio A CA; et al..International journal of geriatric psychiatry 17. 6 (June 2002): 531-541.	NO
5	A pilot open-label trial of citalopram for restless activity and aberrant motor behaviors in Alzheimer disease.	Scharre, Douglas W DW; Davis, Rebecca A RA; Warner, Jennifer L JL; Chang, Shu-Ing SI; Beversdorf, David Q DQ; et al..The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry 11. 6 (2003 Nov-Dec): 687-691.	NO
6	Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS.	Lyketsos, Constantine G CG; DelCampo, Lourdes L; Steinberg, Martin M; Miles, Quincy Q; Steele, Cynthia D CD; et al... Archives of general psychiatry 60. 7 (July 2003): 737-746.	SI
7	Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the Depression in Alzheimer's Disease study.	Lyketsos, C G CG; Sheppard, JM; Steele, C D CD; Kopunek, S ; Steinberg, M ; et al..The American journal of psychiatry 157. 10 (October 2000): 1686-1689.	NO
8	Fluvoxamine for psychosis in Alzheimer's disease.	Levkovitz, Y; Bloch, Y; Kaplan, D; Diskin, A; Abramovitch, I; et al. The Journal of nervous and mental disease 189. 2 (February 2001): 126-129.	NO
9	Cognitive response to pharmacological treatment for depression in Alzheimer disease: secondary outcomes from the depression in Alzheimer's disease study (DIADS).	Munro, Cynthia A CA; Brandt, Jason J; Sheppard, Jeannie-Marie E JM; Steele, Cynthia D CD; Samus, Quincy M QM; et al.. The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry 12. 5 (2004 Sep-Oct): 491-498.	NO
10	A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil.	Finkel, Sanford I SI; Mintzer, Jacobo E JE; Dysken, Maurice M; Krishnan, KR; Burt, Tal T; et al..International journal of geriatric psychiatry 19. 1 (January 2004): 9-18.	SI
11	A twelve-week, double-blind, randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in	Mulsant, B H BH; Pollock, B G BG; Nebes, R; Miller, MD; Sweet, RA; et al..The	NO

	older depressed inpatients and outpatients.	American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry 9. 4 (2001): 406-414.	
12	Use of SSRIs in "very old" depressed nursing home residents.	Trappler, B; Cohen, CI; National Library of Medicine. The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry 6. 1 (1998): 83-89.	NO
13	A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: short-term results at two months.	Martin, Stephen S; Ljo, Henri H; Peuskens, Joseph J; Thirumalai, Srinivasa S; Giudicelli, Agnes A; et al..Current medical research and opinion 18. 6 (2002): 355-362.	NO
14	An open-label study of Escitalopram (Lexapro1) for the treatment of 'Depression of Alzheimer's disease' (dAD)	Rao V, Spiro JR, Rosenberg PB, et al. Int J Geriatr Psychiatry 2006; 21: 273-274.	NO

PUBMED:

Ref	Artículo	Autores - Información	Selección
1	Do treatment effects vary among differing baseline depression criteria in depression in Alzheimer's disease study ± 2 (DIADS-2)?	Drye LT, Martin BK, Frangakis CE, Meinert CL, Mintzer JE, Munro CA, Porsteinsson AP, Rabins PV, Rosenberg PB, Schneider LS, Weintraub D, Lyketsos CG; DIADS-2 Research Group. Int J Geriatr Psychiatry. 2011 Jun;26(6):573-83	NO
2	Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease.	Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, Frangakis C, Mintzer JE, Weintraub D, Porsteinsson AP, Schneider LS, Rabins PV, Munro CA, Meinert CL, Lyketsos CG; DIADS-2 Research Group. Am J Geriatr Psychiatry. 2010 Feb;18(2):136-45	NO
3	Does serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? A double-blind, placebo-controlled clinical trial.	Mowla A, Mosavinasab M, Haghshenas H, Borhani Haghighi A. J Clin Psychopharmacol. 2007 Oct; 27(5):484-7.	NO
4	Design of Depression in Alzheimer's Disease Study-2.	Martin BK, Frangakis CE, Rosenberg PB, Mintzer JE, Katz IR, Porsteinsson AP, Schneider LS, Rabins PV, Munro CA, Meinert CL, Niederehe G, Lyketsos CG. Am J Geriatr Psychiatry. 2006 Nov; 14(11):920-30.	NO
5	Efficacy of milnacipran on the depressive state in patients with Alzheimer's disease.	Mizukami K, Tanaka Y, Asada T. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006 Sep 30; 30(7):1342-6. Epub 2006 Apr 17.	NO
6	Cognitive response to pharmacological treatment for depression in Alzheimer disease; secondary outcomes from the depression in Alzheimer's disease study (DIADS).	Munro CA, Brandt J, Sheppard JM, Steele CD, Samus QM, Steinberg M, Rabins PV, Lyketsos CG. Am J Geriatr Psychiatry. 2004 Sep-Oct; 12(5):491-8.	NO
7	A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil.	Finkel SI, Mintzer JE, Dysken M, Krishnan KR, Burt T, McRae T. Int J Geriatr Psychiatry. 2004 Jan; 19(1):9-18.	NO (R)
8	A pilot open-label trial of citalopram for restless activity and aberrant motor behaviors in Alzheimer disease.	Scharre DW, Davis RA, Warner JL, Chang SI, Beversdorf DQ. Am J Geriatr Psychiatry. 2003 Nov-Dec; 11(6):687-91.	NO
9	Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and	Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, Miles Q, Steele CD, Munro C, Baker AS, Sheppard,	NO (R)

	the benefits of depression reduction: the DIADS.	Frangakis C, Brandt J, Rabins PV. Arch Gen Psychiatry. 2003 Jul; 60(7):737-46.	
10	Gender, aggression and serotonergic function are associated with response to sertraline for behavioral disturbances in Alzheimer's disease.	Lancôt KL, Herrmann N, van Reekum R, Eryavec G, Naranjo CA. Int J Geriatr Psychiatry. 2002 Jun; 17(6):531-41.	NO
11	A twelve-week, double-blind, randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in older depressed inpatients and outpatients.	Mulsant BH, Pollock BG, Nebes R, Miller MD, Sweet RA, Stack J, Houck PR, Bensasi S, Mazumdar S, Reynolds CF 3rd. Am J Geriatr Psychiatry. 2001 Fall; 9(4):406-14.	NO
12	A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia.	Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, Huber KA. Am J Geriatr Psychiatry. 2007 Nov; 15(11):942-52.	SI
13	Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the Depression in Alzheimer's Disease study.	Lyketsos CG, Sheppard JM, Steele CD, Kopunek S, Steinberg M, Baker AS, Brandt J, Rabins PV. Am J Psychiatry. 2000 Oct; 157(10):1686-9.	NO
14	Use of SSRIs in "very old" depressed nursing home residents.	Trappler B, Cohen CI. Am J Geriatr Psychiatry. 1998 Winter; 6(1):83-9.	NO
15	Effect of a serotonin reuptake inhibitor on irritability, apathy and psychotic symptoms in patients with Alzheimer's disease	Siddique H, Hynan L, Weiner M. J Clin Psychiatry. 2009 June; 70(6): 915-918.	NO
16	Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients.	Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Sweet RA, Mazumdar S, Bharucha A, Marin R, Jacob NJ, Huber KA, Kastango KB, Chew ML. Am J Psychiatry. 2002 Mar; 159(3):460-5.	SI

(R) = *Estudios que fueron incluidos en otra base de datos*

EMBASE:

Ref	Artículo	Autores - Información	Selección
1	Patient predictors of response to treatment of depression in Alzheimer's disease: the DIADS study	Steinberg M, Munro C, Samus Q, et al. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19: 144-150.	NO
2	Distinct functional networks associated with improvement of affective symptoms and cognitive function during citalopram treatment in geriatric depression	Diaconescu A.O., Kramer E., Hermann C., Ma Y., Dhawan V., Chaly T., Eidelberg D., McIntosh A.R., Smith G.S. Human Brain Mapping 2011 32:10 (1677-1691)	NO
3	Discontinuation of cholinesterase inhibitor treatment and determinants thereof in the netherlands: A retrospective cohort study	Kröger E., Van Marum R., Souverein P., Egberts T. Drugs and Aging 2010 27:8	NO
4	Drug therapy for Alzheimer disease	Shoji M. Brain and Nerve 2010 62:7 (777-785)	NO
5	Sertraline for the treatment of depression in alzheimer disease	Rosenberg P.B., Drye L.T., Martin B.K., Frangakis C., Mintzer J.E., Weintraub D., Porsteinsson A.P., Schneider L.S., Rabins P.V., Munro C.A., Meinert C.L., Lyketsos C.G. American Journal of Geriatric Psychiatry 2010 18:2 (136-145)	NO
6	Safety and tolerability of transdermal and oral rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia	Darreh-Shori T., Jelic V. Expert Opinion on Drug Safety 2010 9:1 (167-176)	NO
7	Rivastigmine in Parkinson's disease dementia	Chitnis S., Rao J. Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology 2009 5:8 (941-955)	NO
8	Effects of simvastatin on cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease	Carlsson C.M., Gleason C.E., Hess T.M., Moreland K.A., Blazel H.M., Kosciak R.L., Schreiber N.T.N., Johnson S.C., Atwood C.S., Puglielli L., Hermann B.P., McBride	NO

		P.E., Stein J.H., Sager M.A., Asthana S. Journal of Alzheimer's Disease 2008 13:2 (187-197)	
9	The therapy of frontotemporal dementia	Perneckzy R. Zeitschrift fur Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie 2008 56:1 (47-49)	NO
10	Galantamine in Alzheimer's disease	Razay G., Wilcock G.K. Expert Review of Neurotherapeutics 2008 8:1 (9-17)	NO
11	Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease	Caballol N., Martí M.J., Tolosa E. Movement Disorders 2007 22:SUPPL. 17 (S358-S366)	NO
12	Identification of responders to rivastigmine: A prospective cohort study	Lemstra A.W., Kuiper R.B., Schmand B., Van Gool W.A. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2008 25:1 (60-66)	NO
13	Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease	Herrmann N., Lanctôt K.L. Canadian Journal of Psychiatry 2007 52:10 (630-646)	NO
14	Does serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? A double-blind, placebo-controlled clinical trial	Mowla A., Mosavinasab M., Haghshenas H., Haghighi A.B. Journal of Clinical Psychopharmacology 2007 27:5 (484-487)	NO
15	Japanese experience with milnacipran, the first serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor in Japan	Higuchi T., Briley M. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2007 3:1 (41-58)	NO
16	Treatment strategies for the behavioral symptoms of Alzheimer's disease: Focus on early pharmacologic intervention	Beier M.T. Pharmacotherapy 2007 27:3 (399-411)	NO
17	Does fluoxetine have any effect on the cognition of patients with mild cognitive impairment?: A double-blind, placebo-controlled, clinical trial	Mowla A., Mosavinasab M., Pani A. Journal of Clinical Psychopharmacology 2007 27:1 (67-70)	NO
18	Trazodone in fronto-temporal dementia	Lebert F., Stekke W., Hasenbroekx C., Pasquier F. Research and Practice in Alzheimer's Disease 2006 11 (356-360)	NO
19	Design of depression in Alzheimer's disease study-2	Martin B.K., Frangakis C.E., Rosenberg P.B., Mintzer J.E., Katz I.R., Porsteinsson A.P., Schneider L.S., Rabins P.V., Munro C.A., Meinert C.L., Niederehe G., Lyketsos C.G. American Journal of Geriatric Psychiatry 2006 14:11 (920-930)	NO
20	Undertreatment of patients with Alzheimer's disease in an elderly United States population	Sano M., Amatniek J., Feely M., Sinyak F., Holton D., Ascher S., Finkel S.I. Alzheimer's and Dementia 2005 1:2 (136-144)	NO
21	Examination of nighttime sleep-related problems during double-blind, placebo-controlled trials of galantamine in patients with Alzheimer's disease	Stahl S.M., Markowitz J.S., Papadopoulos G., Sadik K. Current Medical Research and Opinion 2004 20:4 (517-524)	NO
22	A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil	Finkel S.I., Mintzer J.E., Dysken M., Krishnan K.R.R., Burt T., McRae T. International Journal of Geriatric Psychiatry 2004 19:1 (9-18)	NO (R)
23	Cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease: Getting on and staying on	Grossberg G.T. Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental 2003 64:4 (216-235)	NO
24	Pharmacotherapy of agitation and psychotic symptoms in Alzheimer's disease	Verhoeff N.P.L.G. Expert Review of Neurotherapeutics 2002 2:5 (655-664)	NO
25	Therapy of Alzheimer's disease: From trials to clinical practice	Pettenati C., Ciani M., Vegliante M., Mantica D., Cittani D., Grassi F. Geriatric and Medical Intelligence 2002 11:1 (18-26)	NO
26	The Stereotypy Rating Inventory for frontotemporal lobar degeneration	Shigenobu K., Ikeda M., Fukuhara R., Maki N., Hokoishi K., Nebu A., Yasuoka T., Komori K., Tanabe H. Psychiatry Research 2002 110:2 (175-187)	NO
27	Efficacy, safety, and use of ginkgo biloba in	McKenna D.J., Jones K., Hughes K.	NO

	clinical and preclinical applications	Alternative Therapies in Health and Medicine 2001 7:5 (70-90)	
28	Treatment of Alzheimer's disease	Cummings J.L. Clinical Cornerstone 2001 3:4 (27-36)	NO
29	Review of rivastigmine and its clinical applications in Alzheimer's disease and related disorders	Desai A., Grossberg G. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2001 2:4 (653-666)	NO
30	Use of psychotropics in Sydney nursing homes: Associations with depression, psychosis, and behavioral disturbances	Draper B., Brodaty H., Low L.-F., Saab D., Lie D., Richards V., Paton H. International Psychogeriatrics 2001 13:1 (107-120)	NO
31	Alzheimer's disease and related disorders	Raskind M.A., Peskind E.R. Medical Clinics of North America 2001 85:3 (803-817)	NO
32	Cardiac safety of citalopram: Prospective trials and retrospective analyses	Rasmussen S.L., Overø K.F., Tanghøj P. Journal of Clinical Psychopharmacology 1999 19:5 (407-415)	NO
33	EPHAR '99 - Second European Congress of Pharmacology: 3-7 July 1999, Budapest, Hungary	Pivac N., Muck-Seler D. IDrugs 1999 2:9 (845-847)	NO
34	Psychopharmacology of noncognitive abnormal behaviors in Alzheimer's disease	Raskind M.A. Journal of Clinical Psychiatry 1998 59:SUPPL. 9 (28-32)	NO
35	Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial	Banerjee S., Hellier J., Dewey M., et al. Lancet 2011; 378: 403 - 4011	SI
36	Frontotemporal dementia: Treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors	Swartz J.R., Miller B.L., Lesser I.M., Darby A.L. Journal of Clinical Psychiatry 1997 58:5 (212-216)	NO
37	New therapeutic approaches to Alzheimer's disease	Schneider L.S. Journal of Clinical Psychiatry 1996 57:SUPPL. 14 (30-36)	NO

(R) = Estudios que fueron incluidos en otra base de datos

EBSCOhost

Ref	Artículo	Autores - Información	Selección
1	Differential involvement of hippocampal serotonin receptors and re-uptake sites in non-cognitive behaviors of Alzheimer's disease	Lai, Mitchell; Tsang, Shirley; Esiri, Margaret; Francis, Paul; Wong, Peter; Chen, Christopher. Psychopharmacology. Feb2011, Vol. 213 Issue 2/3, p431-439	NO
2	The use of selective serotonin reuptake inhibitors for depression and psychosis complicating dementia.	Burke, William J.; Dewan, Vijay; Wengel, Steven P.; Roccaforte, William H.; Nadolny, Grace C.; Folks, David G. International Journal of Geriatric Psychiatry. May1997, Vol. 12 Issue 5, p519-525	NO
3	Sertraline treatment of elderly patients with depression and cognitive impairment	Devanand DP, Pelton G, Marston K, et al. Int J Geriatr Psychiatry 2003; 18: 123-130.	NO
4	Special issues in the management of depression in older patients.	Rabheru, Kiran. Canadian Journal of Psychiatry. Mar2004 Supplement, Vol. 49, p41S-50S	NO
5	Late life depression.	Gottfries, Carl-Gerhard. European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience. 2001 Supplement 2, Vol. 251, pII57	NO

COCHRANE LIBRARY

Ref	Artículo	Autores - Información	Selección
1	Treating Neuropsychiatric Symptoms in Dementia With Lewy Bodies. A Randomized Controlled-trial	Culo S, Mulsant B, Rosen J, et al. Alzheimer Dis Assoc Disord 2010;24:360–364	NO
2	Frontotemporal dementia: Treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors	Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Darby AL. Journal of Clinical Psychiatry. 58(5):212-216, 1997.	NO
3	Sertraline versus small doses of haloperidol in the treatment of agitated behavior in patients with dementia.	Gaber S, Ronzoni S, Bruno A, Biagi A. Archives of Gerontology & Geriatrics. 33(SUPPL.): 159-162, 2001.	NO
4	Evaluation on the effects of community management mode in improving the quality of life in patients with dementia	Hu H-Y, Tang M-N, Ma C, Miao G-D, Hu W-S, Zheng H-B. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation. 10(14):3-6, 2006.	NO

HERRAMIENTAS ADICIONALES DE BÚSQUEDA

Ref	Artículo	Autores - Información	Selección
BÚSQUEDA EN BOLA DE NIEVE			
1	A controlled clinical trial of sertraline in the treatment of depression in nursing home patients with late-stage Alzheimer's disease	Magai C, Kennedy G, Cohen C, Gomberg D. Am J Geriatr Psychiatry 8:1, Winter 2000: 66 - 74	SI
2	An open pilot study of citalopram for behavioral disturbances of dementia. Plasma levels and real – time observations	Pollock B, Mulsant B, Sweet R, Burgio L, Kirshner M, Shuster K, Rosen J. American Journal of Geriatric Psychiatry. 1997; 5: 70– 78.	NO
3	Pilot study of haloperidol, fluoxetina and placebo for agitation in Alzheimer's disease	Anchus AP, Bissey C. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. 1997; 9: 591 - 593	NO
4	The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study	Nyth AL, Gottfries CG. The British Journal of Psychiatry. 1990; 157: 894 - 901	NO
CONTACTO VÍA CORREO ELECTRÓNICO			
1	Do treatment effects vary among differing baseline Depression criteria in depression in Alzheimer's disease study – 2 (DIADS-2)?	Drye L, Martin B, Frangakis C, et al. Trial registration: clinicaltrials.gov. Int J Geriatr Psychiatry. 2011; 26: 573 – 583	NO
2	Citalopram for agitation in Alzheimer's disease: design and methods	Drye L, Ismail Z, Porsteinsson A, Rosenberg P, Weintraub D, Marano C, Pelton G, et al. CitAD Research Group. Alzheimer's & Dementia 8 (2012): 121-130	NO
3	Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer's disease: Week-24 outcomes	Weintraub D, Rosenberg P, Drye L, et al. Am J Geriatr Psychiatry. 2010 April; 18(4): 332–340.	SI

Anexo 4. Estudios incluidos.

Título, Autor, País, Año Estudio 1, Ref 41	A Controlled Clinical Trial of Sertraline in the Treatment of Depression in Nursing Home Patients With Late-Stage Alzheimer's Disease Magai et al, Estados Unidos 2000
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo. Seguimiento a 8 semanas
Participantes	Diagnóstico: enfermedad de Alzheimer probable o posible (criterios NINCDS – ADRDA) Pacientes institucionalizadas: N = 31 Género = F
Intervenciones	1. Sertralina N = 17 2. Placebo N = 14 La dosis de sertralina fue establecida así: 25 mg durante dos semanas, 50 mg semanas 3 – 4; 100 mg semanas 5 – 8
Medidas de resultados	CSDD, GS, CMAI
Notas	El estudio se centra en depresión en etapas avanzadas de la enfermedad de Alzheimer
Resultados	CSDD = -2,46 (sertralina) vs -2,32 (placebo) GS = -0,51 (sertralina) vs -0,50 (placebo) CMAI = -6,0 (sertralina) vs - 3,08 (placebo) Ambos grupos mostraron reducción en las tres escalas utilizadas. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la sertralina y el placebo
Conclusiones	No hubo diferencias entre la sertralina y el placebo. Los resultados sugieren que la sertralina dejaría de ser útil como antidepresivo en etapas avanzadas del Alzhéimer

Título, Autor, País, Año Estudio2, Ref 42	Comparison of Citalopram, Perphenazine, and Placebo for the Acute Treatment of Psychosis and Behavioral Disturbances in Hospitalized, Demented Patients Pollock et al, Estados Unidos 2002
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, compara a Citalopram con el antipsicótico perfenazina y placebo para síntomas no cognitivos agudos del Alzhéimer. Seguimiento a 17 días
Participantes	Diagnóstico: enfermedad de Alzheimer (DSM IV) Pacientes hospitalizados: N = 85 Género = F/M
Intervenciones	1. Citalopram N = 31 2. Perfenazina N = 33 3. Placebo N = 21 Dosis: 10 – 20mg de citalopram, 0,05 – 0,1 mg/kg/día de Perfenazina
Medidas de resultados	NBRS, UKU, MMSE
Notas	Estudio específico para síntomas agudos
Resultados	Cambio global de la NBRS: -10,0 para citalopram, -7,2 para perfenazina, -2,3 para placebo Diferencia significativa entre citalopram y placebo, más no entre perfenazina y placebo en la mejoría de síntomas agudos, especialmente en agitación, psicosis y labilidad afectiva
Conclusiones	El citalopram fue más efectivo que el placebo en el tratamiento a corto plazo de los síntomas no cognitivos del Alzhéimer

Título, Autor, País, Año Estudio 3, Ref 43	Treating Depression in Alzheimer Disease: Efficacy and Safety of Sertraline Therapy, and the Benefits of Depression Reduction: The DIADS Lyketsos et al, Estados Unidos 2003
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego; compara sertralina con placebo. Seguimiento a 12 semanas
Participantes	Diagnóstico: enfermedad de Alzheimer probable o posible (criterios NINCDS – ADRDA) y Trastorno depresivo mayor asociado (DSM IV) Pacientes ambulatorios: N = 44 Género = F/M
Intervenciones	1. Sertralina N = 24 2. Placebo N = 20 Dosis de sertralina: 25 – 150mg
Medidas de resultados	CSDD, HAM - D, NPI, MMSE
Resultados	Se midieron en tres tipos: sin respuesta (SR), respuesta parcial (RP), repuesta total (RT); de la siguiente manera en CSDD - HAM-D: Sertralina: SR 17%, RP 46%, RT 38%; Placebo: SR 65%, RP 15%, RT 20%; $\chi^2 = 7,29$; $p = 0,007$ Discriminando las escalas, no hay diferencia significativa en NPI ni MMSE; en CSDD el resultado es de 14,9 para placebo vs 10,3 para sertralina $p = 0,002$ y en HAM D 17,3 vs 13,2 para placebo y sertralina respectivamente $p = 0,01$
Conclusiones	El estudio sugiere que la sertralina es superior al placebo en el tratamiento de la depresión mayor asociada al Alzhéimer.

Título, Autor, País, Año Estudio 4, Ref 44	A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil Finkel et al, Estados Unidos 2004
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, compara Donepezilo/ sertralina vs. Donepezilo/ placebo. Seguimiento a 12 semanas
Participantes	Diagnóstico: enfermedad de Alzheimer probable o posible (criterios NINCDS – ADRDA) Pacientes ambulatorios: N = 245 Género = F/M
Intervenciones	1. Donepezilo/ Sertralina N = 124 2. Donepezilo/ Placebo N = 121 Dosis de 10 mg de donepezilo más dosis flexibles de sertralina entre 25 – 200mg o placebo
Medidas de resultados	NPI, BEHAVE - AD, HAM- D, MMSE
Resultados	No se encontraron diferencias significativas en las principales escalas de medición Sin embargo en un subgrupo de pacientes con BPSD de moderados a severos, hubo mejoría 60% (Donepezilo/sertralina) vs 40% (donepezilo/placebo) $p = 0,006$. El grupo donepezilo/sertralina se asoció más a la presencia de efectos adversos $p < 0,05$
Conclusiones	No hubo diferencias entre la sertralina y el placebo adicionados al donepezilo. Se sugiere que la sertralina podría ser útil en un subgrupo de pacientes con BPSD moderados a severos

Título, Autor, País, Año	A Double-Blind Comparison of Citalopram and Risperidone for the Treatment of Behavioral and Psychotic Symptoms Associated With Dementia Pollock et al; Canadá, Estados Unidos 2007
Estudio 5, Ref 45	
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, compara Citalopram con Risperidona. Seguimiento a 12 semanas
Participantes	Diagnóstico: Demencia tipo Alzheimer (criterios DSM IV) Pacientes hospitalizados por síntomas no cognitivos del Alzheimer, que posteriormente continuaron seguimiento ambulatorio: N = 103 Género = F/M
Intervenciones	1. Citalopram N = 53 2. Risperidona N = 50 Citalopram con dosis entre 10 – 40 mg; Risperidona con dosis entre 0,5 – 2mg
Medidas de resultados	NBRS, CSDD, NPI, UKU
Notas	Parte de la hipótesis <i>a priori</i> que la risperidona es más efectiva para síntomas psicóticos y comportamentales del Alzheimer
Resultados	Reducción de síntomas: Psicosis: -35,2% (citalopram) vs -32,3% (risperidona) Agitación: -12,5% /citalopram) vs -8,2% (risperidona) Efectos Adversos: 3,0% (citalopram) vs 19,2% /risperidona) Reducción de síntomas en ambos grupos, sin diferencia significativa entre los dos medicamentos. El Citalopram presentó un perfil menor de efectos adversos significativamente en comparación con la risperidona
Conclusiones	El citalopram podría ser igual de eficaz a los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de los síntomas no cognitivos del Alzheimer, con un perfil de efectos adversos más tolerable

Título, Autor, País, Año	Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer's disease: Week-24 outcomes. Weintraub et al Estados Unidos 2010
Estudio 6, Ref 46	
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, se compara sertralina con placebo. Seguimiento a 24 semanas
Participantes	Diagnóstico: demencia tipo Alzheimer (DSM IV) Pacientes institucionalizadas en 5 clínicas de memoria: N = 131 Género = F/M
Intervenciones	1. Sertralina N = 67 2. Placebo N = 64 Luego de fase inicial de 12 semanas, completaron el estudio N = 74; sertralina N = 38, placebo N = 36 Dosis de sertralina : 50 – 100mg
Medidas de resultados	CSDD, mADCS – CGIC, MMSE
Notas	Continuación de un estudio a 12 semanas cuyos resultados no se incluyen en la revisión sistemática por considerarse que quedan abarcados en este estudio, se consideran los resultados del estudio inicial como preliminares
Resultados	Cambios en mADCS : Sertralina 44,8%, placebo 35,9%, OR 1.23 [0,64 – 2,35], CSDD: Sertralina 32,8%, placebo 21,8% OR 1,61 [0,70 – 3,68] IC 95%

	No hubo diferencias entre la sertralina y el placebo tanto para el estudio a 12 semanas como para las 24 semanas, en cambio, la aparición de efectos adversos en el grupo de sertralina si fue significativo en comparación con el placebo
Conclusiones	El tratamiento con sertralina no se asoció a mejoría a las 12 y 24 semanas y podría no estar indicada en el tratamiento de depresión en la enfermedad de Alzheimer

Título, Autor, País, Año	Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial Banerjee et al, Reino Unido 2011
Estudio 7, Ref 47	
Metodología	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, compara sertralina con el NaSSA mirtazapina y con placebo. Tiempo de seguimiento: 13 y 39 semanas
Participantes	Diagnóstico: enfermedad de Alzheimer probable o posible (criterios NINCDS – ADRDA) Pacientes hospitalizados e institucionalizadas: N = 326 Género = F/M
Intervenciones	1. Sertralina N = 107 2. Mirtazapina N = 108 3. Placebo N = 111 La dosis establecidas fueron, sertralina: 50 - 150 mg , Mirtazapina: 15 – 45mg
Medidas de resultados	CSDD, NPI, MMSE
Resultados	CSDD semana 13 ≈ 39: placebo vs sertralina: 1,17, IC 95% [-0.23, 2.58] $p = 0,10$; placebo vs mirtazapina: 0,01 [-1.37, 1.38] $p = 0,99$; sertralina vs mirtazapina: 1.16 [-0.25, 2.57] $p=0,11$ No hubo diferencias significativas entre los tres grupos con respecto a la mejoría de los síntomas. En cambio, hubo diferencia significativa en la aparición de efectos adversos medicamentosos y reacciones graves en los grupos de sertralina y mirtazapina en relación con el placebo
Conclusiones	Debido a la ausencia de beneficios de ambos medicamentos en comparación con el placebo, la sertralina y la mirtazapina podrían no estar indicados en el tratamiento de la depresión en el Alzhéimer

Anexo 5. Cálculos del tamaño del efecto ⁴⁸

a. Fórmula de Cohen para calcular el tamaño del efecto:

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sigma}, \text{ donde } \sigma = \sqrt{\frac{(N_1)\sigma_{n(1)}^2 + (N_2)\sigma_{n(2)}^2}{N_1 + N_2 - 2}}$$

Fórmula para calcular el tamaño del efecto cuando hay grupos experimentales con pre y post –test:

$$d = \frac{\bar{X}_{post - testExperimental} - \bar{X}_{post - testControl}}{\sigma_{post - testControl}}$$

b. Puntos de corte del tamaño del efecto propuestos por Cohen:

Tamaño del efecto (d)	El sujeto medio del grupo con media mayor	
	Supera en su propio grupo al	Supera en el grupo con media inferior al
d = 0.20	50%	58% (diferencia pequeña)
d = 0.50	50%	69% (diferencia moderada)
d = 0.80	50%	79% (diferencia grande)

c. Resultados del tamaño del efecto en los estudios incluidos:

ESTUDIO	ESCALA	d	Dif	E.E	L _i	L _s
Magai 2000	CSDD	0,27	60,4%	0,388	-0,50	1,03
	CMAI	0,10	54,0%	0,361	-0,61	0,81
	CS	0,91	81,7%	0,406	0,11	1,70
Pollock 2002	NBRS	0,93	82,4%	0,297	0,35	1,51
Lyketsos 2003	HAM D	0,51	69,4%	0,307	0,10	0,88
	CSDD	0,68	75,1%	0,311	0,07	1,29
	NPI	0,25	60,1%	0,303	-0,34	0,85
Finkel 2004	HAM D	1,00	84,1%	0,136	-0,59	0,73
	NPI	0,29	61,4%	0,129	0,04	0,35
	BEHAVE AD	1,77	96,1%	0,152	1,47	2,06
	CMAI	1,91	97,2%	0,170	1,58	2,25
Pollock 2007	NBRS (Agitación)	0,11	54,5%	0,197	-0,27	0,50
	NBRS(Psicosis)	0,01	50,0%	0,197	-0,39	0,39
Weintraub 2010	ADCS - CGIC	0,07	52,6%	0,174	-0,28	0,47
Banerjee 2011	CSDD	0,14	55,4%	0,164	-0,18	0,50
	NPI	0,19	57,6%	0,136	-0,08	0,46

d= tamaño del efecto, Dif= diferencia entre los grupos con media inferior y media mayor, E.E= Error estándar, L_i= Límite inferior, L_s= Límite superior.