

Ostebea

OSASUNERAKO
TEKNOLOGIEN
EBALUAKETA
EVALUACION DE
TECNOLOGIAS
SANITARIAS



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

INFORME

Análisis de la eficacia de los tratamientos y coste de la enfermedad de Alzheimer en la CAPV

- I. **Introducción**
La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las mayores causas de discapacidad entre las personas mayores. 15
- II. **Objetivo**
Revisión de la eficacia de los ensayos clínicos de los diferentes fármacos utilizados a través de las distintas escalas de medida y un análisis económico del impacto socio-sanitario de esta enfermedad en la CAPV. 15
- III. **Metodología**
Síntesis de la evidencia científica, de la estadística de los servicios sociales y de los costes hospitalarios y medicamento (tacrina) en la CAPV. 19
- IV. **Enfermedad de Alzheimer**
Las escalas de medida son necesarias para valorar: la progresión de la EA, los cambios producidos por el medicamento estudiado y la severidad inicial de la EA entre otros. 23
- V. **Limitaciones del estudio**
La sensibilidad del enfermo, la selección de pacientes, la respuesta al placebo son algunos de los problemas detectados en los ensayos clínicos realizados hasta ahora. 31
- VI. **Eficacia de los diferentes fármacos**
Análisis de los diferentes fármacos que palien los trastornos depresivos, ansiedad, agitación, trastornos del sueño y síntomas psicóticos. 35
- VII. **Análisis de costes**
El coste global anual de tratar la EA en la CAPV viene a representar como mínimo 54.541 millones de pts. 43
- VIII. **Conclusiones**
No existe ningún fármaco realmente eficaz en el tratamiento de la EA. 53
- IX. **Discusión**
La formación en técnicas de estimulación sobre la familia parece tener un mayor impacto en el retraso de hospitalización y posible mejora a nivel cognitivo. 57
- X. **Bibliografía** 67

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

LABURPENA

INTRODUCCIÓN

OBJETIVO

METODOLOGÍA

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

- Evolución
- Diagnóstico
- Prevalencia
- Escalas de medida
 - a) escalas cognitivas
 - b) escalas funcionales
 - c) Otras escalas

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

EFICACIA DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS

- Tacrina
- Donepezilo
- Nimodipino
- Piracetam
- Dihidroergotoxina (Hydergina®)

ANÁLISIS DE COSTES

- Síntesis de la evidencia
- Costes de la enfermedad de Alzheimer
 - costes al sistema sanitario
 - costes a la sociedad
 - coste anual de la enfermedad de Alzheimer en la CAPV.

CONCLUSIONES

DISCUSIÓN

BIBLIOGRAFÍA

INFORME

Análisis de la eficacia de los tratamientos y coste de la enfermedad de Alzheimer en la CAPV

I. *Introducción*

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las mayores causas de discapacidad entre las personas mayores.

II. *Objetivo*

Revisión de la eficacia de los ensayos clínicos de los diferentes fármacos utilizados a través de las distintas escalas de medida y un análisis económico del impacto socio-sanitario de esta enfermedad en la CAPV.

III. *Metodología*

Síntesis de la evidencia científica, de la estadística de los servicios sociales y de los costes hospitalarios y medicamento (tacrina) en la CAPV.

IV. *Enfermedad de Alzheimer*

Las escalas de medida son necesarias para valorar: la progresión de la EA, los cambios producidos por el medicamento estudiado y la severidad inicial de la EA entre otros.

V. *Limitaciones del estudio*

La sensibilidad del enfermo, la selección de pacientes, la respuesta al placebo son algunos de los problemas detectados en los ensayos clínicos realizados hasta ahora.

VI. *Eficacia de los diferentes fármacos*

Análisis de los diferentes fármacos que palien los trastornos depresivos, ansiedad, agitación, trastornos del sueño y síntomas psicóticos.

VII. *Análisis de costes*

El coste global anual de tratar la EA en la CAPV viene a representar como mínimo 54.541 millones de pts.

VIII. *Conclusiones*

No existe ningún fármaco realmente eficaz en el tratamiento de la EA.

IX. *Discusión*

La formación en técnicas de estimulación sobre la familia parece tener un mayor impacto en el retraso de hospitalización y posible mejora a nivel cognitivo.

X. *Bibliografía*

15

15

19

23

31

35

43

53

57

67

Este informe, finalizado en junio de 1998, ha sido elaborado por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, la Subdirección de Farmacia del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco y la gerencia del hospital de Zumarraga:

- M^º Asun Gutierrez, economista.
- Iñigo Aizpurua, farmacéutico.
- Oscar Moracho, médico.
- Dr. José Asua.

Osteba agradece las sugerencias y aportaciones realizadas a los siguientes revisores externos:

- Dr. Jesús López Arrieta. Departamento de Geriatria. Hospital Cantoblanco Madrid.
- Dr. Juan José Zarranz. Jefe de Servicio de Neurología. Hospital de Cruces. Bizkaia.
- Dr. Luis Galdos. Servicio de Neurología. Hospital de Txagorritxu. Alava.
- José Martín Martín. Economista. Coordinador área de Gestión de Servicios de Salud. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada.
- Cristóbal Carnero Pardo. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.
- Ángel Ortega. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.
- Dr. Jesús Ángel Padierna. Servicio de Psiquiatría Hospital de Galdakao. Bizkaia.

Osteba

Servicio de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias.
Duque de Wellington, 2
Vitoria-Gasteiz-01010 Alava
Tel.: 945-189250
Fax: 945-189192
e-mail: Osteba-san@ej-gv.es
web: www.euskadi.net/sanidad
D.L. VI-485/98
IMPRIME: Imprenta Sacal, S.L.
Tel. 945 12 81 54

Resumen

ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS Y COSTE DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LA CAPV

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las mayores causas de discapacidad entre las personas mayores. Además, plantea un importante problema socio-económico en nuestra sociedad debido a diferentes factores: deterioro dramático que implica para la persona, dedicación que precisa por parte de los cuidadores, su grave impacto familiar y la escasez de recursos terapéuticos eficaces.

Según diferentes estudios nacionales e internacionales, la prevalencia en las personas mayores de 64 años oscila entre el 4% y el 15%. Para el año 2016 (con una población de 2.125.148), el número de casos en el País Vasco estará entre 16.000 y 59.000.

OBJETIVO

- Realizar una revisión de los ensayos clínicos sobre la eficacia de los diferentes fármacos utilizados a través de las distintas escalas de medida empleadas para conocer la progresión de la enfermedad (Alzheimer's Disease Assessment Scale-ADAS, Progressive Deterioration Scale-PDS...)
- Realizar un análisis económico del impacto socio-sanitario de esta enfermedad en la CAPV.

MÉTODO

- Búsqueda bibliográfica en: Medline(1966-1997), Embase (1974-1997), Cross, Iowa Drug Information System (1985-1997), Healthstar, y The Cochrane Library (-1er trim. 1998).
- Selección de la evidencia científica relevante.
- Síntesis de la bibliografía seleccionada y de los informes de agencias de evaluación.
- Valoración de los costes, realizada desde la perspectiva de las instituciones sanitarias y de la sociedad.
- Establecimiento de un marco temporal de un año y se tomó la hipótesis de partida de la prevalencia de la EA del 4% en mayores de 64 años.
- Se incluyen los costes hospitalarios relativos a la EA CIE-9 (331.0) durante 1995-96-97, los costes de la prescripción de la tacrina, los de las consultas externas intrahospitalarias de

neurología, los de la ayuda a domicilio y los relativos a los servicios sociales.

RESULTADOS

ADAS y PDS son las únicas escalas cognitiva y funcional, respectivamente, desarrolladas y validadas específicamente para la EA en estadios moderados. En cuanto a los fármacos actualmente utilizados en el tratamiento de esta patología (Selegilina, Vitamina E, Nimodipino, Piracetam, Hydergina, Tacrina y Donepezilo), no han demostrado ser realmente eficaces.

Los dos únicos fármacos comercializados específicamente para el tratamiento de la EA (Tacrina y Donepezilo) aportan un beneficio que se refleja en una leve mejoría de 3-4 puntos en la escala ADAs cognitiva de rango 0-70, no relevante en una mejora de la calidad de vida.

El coste global anual de tratar a los 12.044 EA en nuestra comunidad se estima en, al menos, 54.541 millones de pts; ya que se ha partido de la posición más conservadora. El coste social (residencias, centros de día, ayuda a domicilio, ayuda familiar y amigos) representa el 98,4 % del coste total anual en el tratamiento de esta patología.

CONCLUSIÓN

Los tratamientos actualmente disponibles para esta enfermedad son de escasa eficacia, debido a: los problemas metodológicos detectados en los ensayos clínicos realizados hasta ahora (selección de pacientes, abandono del tratamiento, la sensibilidad del enfermo, instrumento de medida, inestabilidad del test, estudio ciego y respuesta al placebo), la poca mejoría que se detecta en los ensayos clínicos con estos fármacos y el desconocimiento de si esta mejoría se mantiene a largo plazo.

Por todo ello, no es posible realizar una evaluación económica completa y sólo se ha realizado un análisis de costes sanitarios y sociales de esta enfermedad. Los costes informales (cuidado de estos enfermos por familiares y amigos) suponen la mayor carga para la sociedad (un 89% del coste global anual), al ser tratados estos enfermos, en su mayoría, en el domicilio familiar.

Abstract

ANALYSIS OF THE EFFICACY OF THE TREATMENTS AND COST OF ALZHEIMER'S DISEASE IN THE BASQUE COUNTRY.

INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is a major cause of disability among elderly people. Besides it is a serious socio-economic burden on our society for the following reasons: dramatic deterioration of the person affected, large responsibility placed on the carer, serious impact on the family and inadequate resources available.

Various studies carried out in Spain and abroad shown that the prevalence of AD in people older than 64 is between 4-15%. By 2016, the number of cases in the Basque Country (with a population around of 2,2 millions inhabitants) will be between 16-59,000.

AIM

- To undertake a review of the clinical trials analysing the efficacy of the different drugs used, across distinct scales of measures. These scales are utilised to find out the progression of the illness (Alzheimer's Disease Assessment Scale-ADAS, Progressive Deterioration Scale-PDS, etc...)
- To do an economic analysis of the health/ social impact of this illness in the Basque Country.

METHOD

- Bibliographical search in Medline (1966-1997), Embase (1974-1997), Cross, Iowa Drug Information System (1985-1997), Healthstar and Cochrane Library (-1st. Trim. 1998).
- The selection of the relevant scientific evidence.
- Synthesis of the selected bibliography and health technology assessment reports.
- The value of the costs was carried out from the health care perspective and societal perspective.
- The time period is one year and the assumption has been made that the prevalence of AD in > 64 years of age is 4%.
- Synthesis of the hospital costs relating to the AD (ICD-9: 331.0) for 1995 to 97, cost of the tacrine prescription drug, costs

of the external, interhospital, neurological consultations and costs relating with the social services.

RESULTS

ADAS and PDS are the only cognitive and functional scales developed and validated specifically for the moderate phases of AD. In terms of the drugs currently used in the treatment of this pathology (Nimodipine, Piracetam, Hydergine, Tacrine and Donepezile) they are not really effective.

The only two commercially available drugs which are specifically for the treatment of AD, Tacrine and Donepezile, contribute a benefit which is reflected in a slight improvement of 3-4 points on the ADAS- cognitive scale, it is presented in a scale from 0 to 70, but it doesn't entail an improvement in the patient's quality of life.

The total cost of treating AD in the BAC during 1997 has been at least 54,541 million pesetas (US\$ 352 millions). The social cost (nursing homes, day centres, home help, help from family and friends) comes to represent 98.4% of the total annual cost in the treatment of this pathology.

CONCLUSION

The current treatments available are not really effective for the following reasons: the methodological problems found in the clinical trials undertaken up to now (sensitivity of the patient, measuring instruments, test instability, the selection of patients, the abandoning of treatment, blind study and reaction to placebo), the little improvement that has been seen and if this indeed continues over the long term.

The result of this is that it is not possible to perform a complete economic evaluation so a health/social cost analysis of this illness is undertaken.

The informal costs (help from family and friends) are a serious familiar burden on our society (89% of the total annual cost), because the majority of those patients are treated in the home familiar.

Laburpena

EHAKO ALZHEIMER GAIXOTASUNA. BERE KOSTU ETA TRATAMENDUEN EFIKAZIA: AZTERKETA.

SARRERA

Alzheimer gaixotasuna (AG) diskapazitate-kausa nagusietariko bat da pertsona helduen artean. Gainera, arazo sozio-ekonomiko latza planteatzen du gure gizartean, zenbait faktore direla eta: pertsonak berak jasaten duen narriadura dramatiko, zaintzaileen aldetik behar duen dedikazioa, familian sortzen duen inpaktu ikaragarria eta terapia-baliabide efikazik eza.

Egin diren ikerlan nazionalen zein nazioartekoaren arabera, 64 urtetik gorako pertsonen prebalentzia %4tik %15era bitartekoa da. Euskal Herrian (2.125.148 biztanle daude) kasuen kopurua 16.000tik 59.000era bitartekoa izango da 2016 urterako.

HELBURUA

- Gaixotasunaren progresioa ezagutzeko erabilitako neurketa-ekalen bidez usatu diren farmakoen efikaziari buruzko entseu klinikoak berraztertzea (Alzheimer's Disease Assessment Scale-ADAS, Progressive Deterioration Scale-PDS...).
- Gaixotasun horrek EHAEn duen inpaktu sozio-sanitarioaren analisi ekonomikoa egitea.

METODOA

- Bilaketa bibliografikoa, ondokook erabilia: Medline (1966-1997), Embase (1974-1997), Cross, Iowa Drug Information System (1985-1997), Healthstar, eta The Cochrane Library (-1998ko -1gn. Hiru hilab.).
- Ebidentzia zientifiko nabarmena aukeratzea.
- Aukeratutako bibliografiaren eta ebaluaketa-agentziei buruzko txostenen sintesia.
- Kostuen balorazioa erakunde sanitarioen eta gizartearen ikuspegitik egin zen.
- Urte beteko aldia jarri zen; abiadura-hipotesia, bestalde, AGak 64 urtetik gorako pertsonetan duen %4ko prebalentzia izan zen.
- Ondoko kostuok ere ikus daitezke: 1995-96-97 urteetan AGari buruz gertatutako ospitale-kostuak CIE-9 (331.0) delakoari jarraituz, tacrina farmakoaren preskripzioari dagozkionak, eta baita neurologiako

ospitale barneko kanpo-konsultei, etxe-laguntzari eta zerbitzu sozialek emandako datuei dagozkionak.

EMAITZAK

ADAS eskala kognitiboa eta PDS eskala funtzionala besterik ez dira garatu eta balioztatu espezifikoki, aldi moderatuetan aurkitzen den AGerako. Patologia tratatzerakoan, gaur egun erabiltzen diren farmakoek (Selegilina, E Bitamina, Nimodipino, Piracetam, Hydergina, Tacrina eta Donepezilo-ak) ez dute frogatu benetan efikazak direnik.

AGa tratatzeko bi farmako komertzializatu dira bereziki: Tacrina eta Donepezilo, eta biek ematen dute halako onura bat, zeinak 0tik 70erako ADAS eskala kognitiboan 3-4 puntuko hobekuntza arina isladatzen baitu; bizi-kalitatea, berriz, ez da nabarmen hobetzen.

Gure komunitatean 12.044k dute AGa, eta haien tratamenduagatiko urteko kostu globala 54.541 milioikoa da gutxienez, posiziorik kontserbatzaileenetik abiatu da-eta. Patologia hori tratatzeak sortutako kostu soziala (egoitzena, eguneko zentroena, etxe-laguntzarena, senideen eta lagunaren laguntzarena) urteko kostu totalaren %98,4a da.

ONDORIOA

Gaixotasun horretarako gaur egun esku dauden tratamenduak efikazia eskasekoak dira; bi arrazoi direla-eta: batetik, orain arte eginiko entseu klinikoetan detektatu diren arazo metodologikoak (pazienteen hautaketa, tratamenduari uztea, gaixoarene sentsibilitatea, neurketa-tresna, testaren ezegonkortasuna, azterlan itsua eta plazeboaren erantzuna) eta, bestetik, farmako horien entseu klinikoetan detektatzen den hobekuntza eskasa izatea eta hobekuntza hori epe luzera mantentzen den ala ez jakitea.

Guzti horrengatik, ez da posible ebaluaketa ekonomikoa osorik egiterik; gaixotasunaren kostu sanitario eta sozialen azterketa besterik ez da egin, beraz. Kostu informalak (gaixook senideek eta lagunek zaintzea) dira, izan, zamarik handienak (urteko kostu globalaren %89a) gizarterako, zeren gaixook, gehienetan, beraien etxeetan tratatzen baitira.

I. Introducción

II. Objetivo

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las mayores causas de discapacidad entre las personas mayores¹. Un incremento en la esperanza de vida, el descenso en la tasa de natalidad y la disminución del movimiento migratorio son consecuencia de un mayor número de personas de edad avanzada, lo que implica un ascenso del número de personas susceptibles a padecer la EA².

Por todo ello, la EA plantea un importante problema socio-económico en nuestra sociedad, debido a diferentes factores: el deterioro dramático que implica para la persona, la dedicación que precisa por parte de los cuidadores y su grave impacto familiar y la escasez de recursos terapéuticos eficaces.

Ante la aparición de nuevos fármacos para su tratamiento paliativo, el problema de su evaluación adquiere especial relevancia. La complejidad de la evaluación aumenta al existir problemas para establecer un diagnóstico diferencial precoz con otras demencias y no existir un indicador primario para su seguimiento.

La situación angustiosa para el paciente y su entorno, el desconocimiento de algunos factores etiológicos, la miscelánea de tratamientos sintomáticos o empíricos utilizados y los importantes costes directos e indirectos que conlleva esta enfermedad pueden inducir fácilmente a la precipitación y a la falta de rigor en los análisis de efectividad ante la utilización de nuevos medicamentos.

Al no poder correlacionarse de forma directa las medidas de eficacia terapéutica con una valoración primaria de la evolución de la enfermedad, no se dan actualmente las condiciones adecuadas para realizar un estudio clásico coste-eficacia/efectividad.

II. OBJETIVO

Ante la falta de información sobre la eficacia clínica de los dos fármacos comercializados específicamente para el tratamiento de la EA (la tacrina y el donepezilo) y de otros fármacos más inespecíficos (Selegilina, Vitamina E, Nimodipino, Piracetam e Hydergina®), estimamos que una evaluación económica completa no es posible al ser la eficacia de los fármacos una información clave en los resultados del proceso, y sin la que no es posible medir la eficiencia.

Como consecuencia, este estudio realiza una revisión de la eficacia de los ensayos clínicos de los diferentes fármacos utilizados a través de las distintas escalas de medida empleadas para conocer la progresión de la enfermedad (Alzheimer's Disease Assessment Scale-ADAS, Progressive Deterioration Scale-PDS, etc...) y un análisis económico del impacto socio-sanitario de esta enfermedad en la CAPV.

III Metodologia

III. METODOLOGÍA

- Con objeto de analizar las diferentes escalas empleadas para conocer la progresión de la enfermedad, se ha realizado una búsqueda en Medline (1966-97) con las siguientes palabras clave *alzheimer's disease, randomized controlled trial y assessment scale*, utilizando citas cruzadas encontradas en los mismos.

- Para analizar la eficacia de los distintos medicamentos utilizados en el tratamiento de la EA se han revisado los ensayos clínicos randomizados de los mismos. Para poder localizar dichos ensayos se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Medline (1966-1997), Embase (1974-1997), Iowa Drug Information System (1985-1997) y la base de datos Cochrane (1^{er} trim. 1998) con las siguientes palabras clave:

- *alzheimer's disease, randomized controlled trial, tacrine, donepezil, nimodipine, piracetam, ergoloid mesylates, vitamin E, alpha tocopherol and selegiline.*

Se ha introducido la palabra clave *randomized controlled trial* para limitar la búsqueda únicamente a ensayos clínicos randomizados.

- Búsqueda bibliográfica del centro de documentación y estudios (SIIS) de Donostia- San Sebastián con la palabra clave *enfermedad de alzheimer*, desde enero de 1990 hasta julio de 1997.
- Identificación de bibliografía en las bases de datos: Cross, Medline, Healthstar y The Cochrane Library. Con las palabras clave *alzheimer's disease, therapy, cost, cost analysis, cost benefit analysis* desde septiembre de 1990 a junio de 1997.

- Selección de la evidencia científica relevante. En relación al total de artículos encontrados en el centro de documentación y estudios (SIIS) de Donostia, se hicieron una selección de 6 artículos. En el resto de las bases de datos se encontraron un total de 227 artículos; de ellos se seleccionaron 15, y se han incluido en este estudio 7 que tratan el coste de la enfermedad de Alzheimer y la carga que supone a los cuidadores tratar esta patología.
- Síntesis de la bibliografía seleccionada y de los informes de agencias de evaluación.
- Síntesis de la estadística de servicios sociales: Servicio Vasco de Estadística/Eustat 95; de la información facilitada por el Dpto. de Economía y Planificación sobre escenarios demográficos horizonte 2016 y del libro sobre "La Atención Psicogeriátrica en Euskadi hasta el año 2000", publicado por el Servicio Vasco de Salud/ Osakidetza.
- Síntesis de la información de los costes hospitalarios relativos al episodio CIE-9 (331.0) - *enfermedad de Alzheimer* - de los años 1995 al 1997, facilitada por la Subdirección de Calidad Asistencial del Servicio Vasco de Salud (Osakidetza).
- Información facilitada por el servicio de Neurología del hospital Txagorritxu sobre el seguimiento de tratar a un enfermo de Alzheimer en consultas externas.
- Información sobre el consumo de la Tacrina en la CAPV facilitada por el Centro Vasco de Información de Medicamento (CEVIME).

IV. Enfermedad de Alzheimer

IV. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La EA es el prototipo de demencia, entre otras razones porque es la más frecuente: entre el 40 y el 69% de todas las demencias. Es uno de los principales problemas de salud en los países desarrollados. Predomina en el sexo femenino, con una prevalencia de 1,7% en varones y 4,1% en mujeres de entre 65 y 70 años, cifras que se convierten en 4,4 y 9,3%, respectivamente, a los 75 años y a 14,3 y 35% a los 87 años^{3,4}.

Los pacientes presentan pérdida de memoria progresiva, desorientación en lugares no familiares, cambios de humor, deterioro del comportamiento social y cambios en la personalidad que desembocan en una pérdida de la capacidad funcional previa del sujeto. Esta pérdida funcional más los síntomas es lo que define a la demencia⁴.

La EA, a nivel asistencial, representa un 39%-51% de los tipos de demencia más comunes, seguida de las demencias vasculares 8%-13% (ver tabla 1), siendo éstas susceptibles de medidas preventivas-terapéuticas a nivel primario y/o secundario mediante un control de la hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y procesos diabéticos. En cambio, en la EA se desconocen las posibilidades preventivas a nivel primario o secundario por su etiología desconocida⁵.

Enfermedad de Alzheimer	39-51%
Demencias vasculares	8-13%
Demencias alcohólicas	6-8%
Tumores cerebrales	4-5%
Enfermedad de Huntington	2-5%
Enfermedades metabólicas	2-4%

Neuropatológicamente se caracteriza por la presencia de depósitos amiloides y "ovillos" neurofibrilares (NFTs) en parénquima, cuyo principal componente es el péptido A4, pérdida de la función sináptica y pérdida neuronal; incluyendo neuronas colinérgicas, noradrenérgicas y dopaminérgicas^{6,7}.

En la EA se encuentra especialmente alterado el sistema colinérgico, encontrándose una

disminución de la actividad colinacetyltransferasa, trastornos en la captación de colina y en la síntesis y liberación de acetilcolina, con una marcada reducción de los receptores nicotínicos y algo menor de los muscarínicos⁸.

La etiología es desconocida, aunque hay actualmente un consenso en que es un proceso producido por interacción de factores genéticos y ambientales. Algunos casos (5%) son causados sólo por alteraciones genéticas -cromosomas 1, 14 y 21^{9,10}.

Como factores de riesgo se han identificado claramente factores intrínsecos, como la edad y el sexo femenino (2 veces más riesgo); genéticos, como la posesión del alelo ApoE4, o ambientales como haber sufrido un traumatismo craneal grave, el bajo nivel educativo y, posiblemente, haber padecido hipertensión crónica o diabetes. Como factores protectores destacan la aparición del alelo ApoE2 (en investigación), haber sido tratado crónicamente con fármacos antiinflamatorios o, en las mujeres, haber recibido estrógenos en la menopausia. Existe otro gran número de factores que actualmente están siendo evaluados, y que sugieren la futura identificación de otros nuevos en los próximos años^{9,10}.

IV-1. EVOLUCIÓN

El curso de la EA suele ser lento, insidioso y progresivo. Los estadios iniciales (1-3 años) presentan fallos de memoria reciente, trastornos del sueño, dificultad para asimilar nuevas informaciones y algunos cambios conductuales o sociales, aunque sin trastornos de conducta o motores importantes. La segunda fase o moderada tiene una duración de 2 a 10 años y se caracteriza por un esquema confusional (desorientación temprana espacial), con disminución de las funciones instrumentales y funcionales. En la fase terminal de la enfermedad (8-12 años) se produce un deterioro de todas las funciones corticales (el paciente queda totalmente dependiente durante las 24 horas, recluido en su casa, en la habitación, falta de reconocimiento de las personas allegadas, olvido de los hechos más importantes de su vida¹¹).

IV-2. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EA sólo puede confirmarse tras un examen anatomopatológico.

Existen unos criterios diagnósticos de EA clínica basados en el DSM-IV (Manual diagnóstico y estadístico de las alteraciones mentales), que se basan en el comienzo y desarrollo gradual de la enfermedad, la edad (40-90 años) y la exclusión de otras etiologías demenciales. Aunque estos criterios pueden dar lugar a falsos positivos (20%), se utilizan en la mayoría de ensayos clínicos de la EA¹². También se emplean el NINCDS-ADRA y la Clasificación Internacional de Enfermedades (el CIE10).

Como herramientas para ayudar en el diagnóstico de la enfermedad se utilizan el test Mini Mental Status Examination (MMSE) y el CAMDEX.

Aunque recientemente se han descrito altas correlaciones diagnósticas mediante el PET (tomografía por emisión de positrones), las mediciones neurofisiológicas y radiológicas combinadas alcanzan un 47% de sensibilidad y un 65% de especificidad¹³.

El diagnóstico del síndrome demencial no es fácil en los estadios precoces de la enfermedad. Se debe establecer con el síndrome confusional agudo, las pseudodemencias depresivas, trastornos neuropsicológicos focales y causas sistémicas de cuadros demenciales (hipotiroidismo, hipercalcemia, déficit de niacina o de vitamina B 12, hematoma subdural...).

IV-3. PREVALENCIA

En diferentes estudios internacionales se encuentran prevalencias que varían entre el 4%-10% de la población mayor de 64 años^{1,14}. En un estudio del año 1990, realizado en EE.UU, se encuentra una tasa de prevalencia del 10% para los mayores de 65 años y del 45% para mayores de 85 años¹⁴.

En nuestro medio se ha realizado un estudio recientemente en Zaragoza, encontrándose una prevalencia del 4,3%, en personas mayores de 65 años; la tasa de enfermedad grave es del 0,8%, siendo moderada a severa en un 3,5%. La tasa aumenta con la edad, siendo del 0,7% para el grupo de 65 a 69 años y del 25% para los mayores de 89 años¹⁵.

Otros estudios realizados en España estiman la prevalencia en persona mayores de 65 años entre 5,2% y el 14,9%. **Podemos concluir que la prevalencia en personas mayores de 64 años oscila entre el 4% y el 14,9%.**

Con objeto de cuantificar la población mayor de 64 años en el año 2016 en la CAPV, se ha tomado como referencia el modelo de población (DEMO-PROJ) utilizado en un estudio del Dpto. de Economía y Planificación del Gobierno Vasco¹⁶. En el periodo comprendido (1986-1996) se prevé un incremento del 35,28 %, pasando al 31,6% en el periodo (1996-2016). No obstante, donde se produce un incremento mayor es en el grupo de edad \geq de 80 años al producirse un aumento del 81,6% en este último periodo (ver tabla 2).

TABLA 2. EVOLUCIÓN DE LA ESTRUCTURA POR EDAD DE LA POBLACIÓN \geq 65 años (1986-2016)

EDAD	1986	1991	1996	2001	2006	2011	2016
65-69	73.103	94.170	109.415	116.478	96.968	111.341	122.580
70-74	60.238	64.719	83.554	97.407	104.168	87.142	100.487
75-79	45.637	49.207	53.162	68.876	80.735	86.966	73.319
80+	43.592	49.369	54.967	60.720	73.187	87.462	99.825
TOTAL	222.570	257.465	301.098	343.481	355.058	372.911	396.211

Fuente: Dpto. de Economía y Planificación. Gobierno Vasco

Si estimamos que la prevalencia de la EA en mayores de 64 años es del 4% al 15%, se podría calcular el número de personas afectadas en la CAPV durante los años 1996, 2006 y 2016 tomando en consideración la posición más conservadora (4%), la posición intermedia (10%) o la extrema (15%) (ver tabla 3).

TABLA 3. POBLACIÓN ≥65 AÑOS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LA CAPV

AÑOS	PREVALENCIA		
	4%	10%	15%
1996	12.044	30.110	45.165
2006	14.202	35.506	53.259
2016	15.848	39.621	59.432

Fuente: elaboración propia

Si consideramos la posición más conservadora, es decir, la prevalencia de las personas mayores de 64 años (4%), con una tasa de enfermedad grave del 0,7% y moderada a severa del 3,3% (guardando la misma proporción que las tasas calculadas en el estudio de Lobo et al)¹⁵ en la población de la CAPV, el número de pacientes afectados sería el siguiente:

Año	1996	2006	2016
Población >64 años	301.098	355.058	396.211
Población con EA	12.044	14.202	15.848
EA moderada a severa	9.936	11.717	13.075
EA grave	2.108	2.485	2.773

Fuente: elaboración propia

Todo ello tiene una importancia capital en cuanto a los servicios sanitarios destinados a estos colectivos, por la mayor prevalencia de EA en relación con la edad y por la diferente eficiencia en términos sanitarios, sociales y económicos que tienen en las distintas edades los programas aplicables.

La incapacidad que generan estos cuadros de demencia suele acompañar al proceso general de envejecimiento, afectando no sólo al individuo sino también a su familia y a la comunidad, dadas las dimensiones económicas directas e indirectas que su atención socio-sanitaria implica⁵.

Para el año 2016 se prevé que los servicios sociales relacionados con las personas mayores

de 65 años registrarán un incremento global del 75% en su demanda potencial, lo que representa una tasa de crecimiento anual del 1,6%. Aumentan especialmente los sujetos más demandantes de servicios; es decir, los mayores de 85 años, que llegarán a cuadruplicarse. Tanto la demanda de plazas residenciales como la de ayuda a domicilio y centros de día crecen progresivamente con la edad, especialmente en las personas que viven solas. Aproximadamente a partir de 77 años viven más personas solas que acompañadas -predominantemente mujeres-, lo que, unido a incapacidades o disfuncionalidades, aumenta exponencialmente la demanda de servicios sanitarios¹⁶.

Tradicionalmente, la persona con demencia (o con EA) se ha mantenido mayoritariamente en el hogar (entre el 91% y el 97%, según diversos estudios) y durante periodos de tiempo muy prolongados antes de demandar cualquier tipo de apoyo externo (sanitario o social).

La pérdida de independencia que padece la persona con demencia (o con EA) suele implicar una atención más o menos continua e intensa por parte de sus familiares. Aunque esta atención, como carga añadida, origina un cierto estrés, lo cierto es que por razones de afecto dicho estrés suele apreciarse como compensado, o al menos tolerable, por la mayoría de los que proporcionan los cuidados a estos enfermos. Realmente, la compensación del estrés es una apreciación muy subjetiva y escasamente racionalizada por parte de los interesados, ya que varios estudios han demostrado que el 35% de estos cuidadores padece un nivel de estrés que precisaría atención psiquiátrica.

Las cargas y trastornos más acusados por parte de los familiares de la persona con demencia (o con EA) ocurren en el área del cuidado personal de éste (aspectos de higiene, incontinencia,...), en el área del comportamiento (agresividad, trastornos del sueño, vagabundeo...), en el campo relacional con el enfermo; y en cuanto al efecto de todo ello, sobre las propias relaciones familiares, el trabajo y la vida social.

Hasta ahora, en la mayoría de los casos toda esta problemática se ha venido aceptando sin que llegara a originar un deterioro notable del equilibrio familiar. Ahora, sin embargo, nuestro medio está inmerso en un importante proceso de cambio social que repercute en la estructura y relaciones en el seno de la familia, y en las

relaciones de los elementos de la familia con el exterior (trabajo, amigos, ocio, etc...). Por ello, hay suficientes razones para pensar que la progresiva debilidad de los vínculos familiares, por un lado, y la inserción cada vez mayor de la mujer en el mundo laboral, por otro, van a condicionar un aumento de la demanda de servicios para la persona con demencia, al modificar el grado de apoyo al enfermo y el equilibrio familiar preexistente⁵.

IV-4. ESCALAS DE MEDIDA

Al no existir un indicador bioquímico que permita establecer el grado de afectación de la EA ni su progresión, debemos recurrir a diversas escalas de medida secundarias.

Existen tres áreas susceptibles de medirse en la EA: la cognitiva, el comportamiento y la capacidad funcional. Se han desarrollado diferentes instrumentos de medida para valorarlas, aunque no todas están suficientemente validadas para su utilización en la EA, ni responden en igual medida a los requisitos de especificidad, sensibilidad y precisión¹⁷.

Para su utilización en ensayos clínicos son especialmente necesarias, además de valorar la progresión de la enfermedad y los cambios producidos por el medicamento estudiado, para evaluar la severidad inicial de la EA y asegurar que el grado de afectación inicial de los pacientes en estudio es similar. Para este objetivo es conveniente utilizar una combinación de escalas cognitivas y funcionales para aumentar la precisión.

a) Escalas Cognitivas

- **Test Mini-mental de Folstein (MMSE)**¹⁸: Es una escala de evaluación de las funciones cognitivas: orientación, aprendizaje, atención y cálculo, memoria inmediata y lenguaje. Se refleja en una escala de 0 a 30 (30 para el estado de normalidad). Aunque sin consenso establecido, se considera que una puntuación entre 10 y 26 implica una demencia entre moderada y ligera. Se utiliza, como instrumento de screening, en el momento de inclusión en el estudio para valorar el deterioro inicial del paciente. En cambio, es muy poco sensible para valorar la evolución del paciente.

- **Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease Assessment Scale; ADAS)**¹⁹: es la única escala desarrollada y validada específicamente para la EA y para la evaluación de ensayos clínicos. Es más adecuada para medir estadios moderados de la enfermedad, teniendo menos precisión en sus grados extremos.

Está dividida en dos subescalas. La cognitiva evalúa aspectos del lenguaje, memoria, expresión y orientación, con unos valores entre 0 y 70. La puntuación más alta expresa los estados más deteriorados; la otra subescala valora aspectos de comportamiento y estado de ánimo, variando de 0 a 50. En pacientes sin tratamiento se observa un aumento de 8 puntos anuales en la subescala cognitiva. La FDA (Food and Drug Administration) estima en 4 puntos de disminución de la subescala cognitiva el umbral de eficacia para un tratamiento de la demencia, aunque no está claro el valor clínico de esta mejora. Parece que sólo se correlaciona con la impresión clínica global o las escalas percibidas por los cuidadores a partir de 7 puntos de disminución.

- Otras escalas cognitivas encontradas en evaluación de ensayos clínicos son el CAMCOG (Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination-cognitive), el AMTS (Abbreviated Mental Test Score), el C.E.R.A.D, el Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)²⁰.

b) Escalas Funcionales

Son escalas que miden la capacidad funcional de la persona para el desarrollo de las actividades de la vida cotidiana y suelen estar cumplimentadas por los cuidadores. La única de ellas desarrollada y validada para determinar la evolución de la EA en ensayos clínicos es la **Progressive Deterioration Scale (PDS)**²¹.

Existen otras escalas de dudosa validez para valorar la eficacia del tratamiento, ya que todavía no han sido suficientemente evaluadas, entre las que se encuentran:

- La escala **IADL (Activities of Daily Living)**²² es de las más utilizadas. Se ha ampliado con el **NOSGER (Nurses Observation Scale for**

Geriatric Patients)²³, que incluye medidas adicionales de autocuidado y comportamiento social.

- El Blessed Dementia Scale (BDS)²⁴ es una escala multidimensional que contempla aspectos cognoscitivos, actividades cotidianas, personalidad y comportamiento.
- También han sido utilizadas, entre otras, en diversos ensayos el RDRS (Rapid Disability Rating Scale) y el FLS (Functional Life Scale).

c) Otras escalas

Las escalas que miden el comportamiento suelen utilizar una combinación de valoración cognitiva y funcional. Sin embargo, en la mayoría de los estudios realizados hasta ahora, la selección de pacientes se ha establecido en función de la ausencia de alteraciones del comportamiento, por lo cual han sido poco utilizadas en evaluación. Tres de ellas han demostrado una especificidad y precisión adecuadas, aunque con poca sensibilidad: el BPC (Behavioural Problem Checklist), el SGRS (Stockton Geriatric Rating Scale) y el LPRS (London Psychogeriatric Rating Scale).

Se han utilizado frecuentemente dos escalas generales de impresión clínica :

- Clinical Global Impression of Change (CGIC)²⁵. Se trata de una escala que recoge la impresión clínica global, cumplimentada por el clínico tras una consulta con el paciente y las personas de su entorno. Varía de 1 (mejoría importante) a 7 (empeoramiento importante);

los valores 1, 2 y 3 implican algún grado de mejoría.

El Clinical Interview Based Impression (CIBI)²⁶ es una valoración general del clínico tras entrevistarse exclusivamente con el paciente (1 a 7).

Las personas dedicadas al cuidado de un enfermo con EA, y especialmente las de su entorno familiar, están sometidas a un esfuerzo continuado, físico y, especialmente, mental, que han hecho desarrollar instrumentos de medida que valoren esta afectación o el impacto que tiene para ellos la evolución del enfermo. Si bien pueden ser interesantes para valorar esta afectación o desarrollar nuevas vías de estudio, no están validadas para evaluar la progresión de la EA en ensayos clínicos. Entre otras se pueden señalar: el XYZ stres model²⁷, el ABCX model, el SADS, el GHQ o el Model of Stress, Appraisal, Coping and Adaptation²⁸. Sin embargo, estas medidas no parecen adecuadas para su aplicación en ensayos clínicos, debido a que implican una asunción por parte de los cuidadores de que la medicación será beneficiosa²⁹.

Todavía están en un grado de desarrollo incipiente las medidas de calidad de vida y de utilidad percibida, que facilitarían en gran medida las evaluaciones económicas de los tratamientos.

Resumimos en una tabla las principales características de las medidas más utilizadas (ver tabla 4).

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LAS ESCALAS DE MEDIDA MÁS UTILIZADAS.

ESCALA	Sensibilidad	Especificidad	Precisión
Cognitivas			
Mini Mental (MMSE)	Baja	Suficiente	Alta
ADAS-cog	Media	Suficiente	Alta
Funcionales			
Progressive Deterioration (PDS)	Poca evaluada	Suficiente	Media
Instrumental Activities (IADL)	Sin valoración	Suficiente	Media

Fuente.: Adaptado de Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (17)

V. Limitaciones del estudio

V. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

V-1. PROBLEMAS METODOLÓGICOS

Los ensayos clínicos realizados hasta ahora contienen diversos problemas en su metodología que obligan a relativizar los resultados y requieren la búsqueda de nuevas herramientas para futuros diseños. Algunos de los problemas detectados en los ensayos clínicos realizados son los siguientes:

- **La sensibilidad del enfermo** a las condiciones del entorno y de su sustrato afectivo pueden hacer variar las puntuaciones de los test de un día para otro, aunque las realice el mismo examinador; tampoco es alta la concordancia entre los examinadores³⁰.
- **Instrumento de medida.** Se han apuntado anteriormente la dificultad diagnóstica, la variabilidad del paciente y los sesgos de valoración del clínico o del cuidador. La variabilidad del paciente, por la gran influencia de factores externos o de su situación clínica, pero especialmente por las grandes diferencias en los ritmos de desarrollo de la enfermedad en cada uno de ellos, exigen la utilización de un test de alta sensibilidad a pequeños cambios y el empleo de muestras grandes para su validación.
- **Inestabilidad del test.** La variación en 4 puntos del ADAS cognitivo, cuando se repiten las mediciones, no es significativamente distinta a 0 si se mide a un paciente individualmente y está dentro del rango de sesgo del test^{31,32}.
- **Selección de pacientes.** Los requisitos previos para la adscripción a un estudio no representan a la mayoría de la población general de pacientes. Las tasas de deterioro menores a las esperadas que se han encontrado en los grupos con placebo apuntan también a un posible sesgo de selección³⁰.
- **Abandono del tratamiento.** Las tasas de abandono del tratamiento tan elevadas en estos ensayos hacen inevitable un sesgo en la distribución de los grupos. Así mismo, la limitación en la selección de pacientes por padecer patologías concomitantes o tratamientos farmacológicos elimina un alto número de pacientes "típicos" de EA¹.

- **Estudio ciego.** Los cambios en las expectativas de los cuidadores o el paciente ante la aparición de efectos secundarios disminuyen la rigurosidad en las condiciones del estudio ciego.

- **Respuesta al placebo.** Las tasas de respuesta positiva encontradas en un importante porcentaje de los grupos con placebo sugieren la importancia que puede tener el refuerzo de expectativas positivas como herramienta de tratamiento.

V-2. INFORMACIÓN DISPONIBLE

- Tal y como hemos comentado anteriormente, la falta de información sobre la eficacia clínica de los fármacos para el tratamiento de esta enfermedad hace que no sea posible llevar a efecto una evaluación económica completa; es decir, un análisis coste-efectividad. Por lo tanto, en este estudio se realiza un análisis económico del impacto socio-sanitario de esta enfermedad durante 1997 en la CAPV.

- A la hora de contabilizar los costes sanitarios, los referentes a tratar esta patología en una unidad gerontológica no han sido facilitados, por lo cual es imposible determinarlos. Asimismo, desconocemos los costes de hospitalización a domicilio y de las consultas en atención primaria, al no llevarse la información codificado por procesos.

*VI. Tratamiento
farmacológico de la
enfermedad de Alzheimer*

VI. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

La farmacoterapia de la EA va dirigida, por una parte, a paliar los trastornos neuropsiquiátricos asociados a dicha patología, como son: depresión, ansiedad, agitación, trastornos del sueño y síntomas psicóticos. Por otra parte, va también dirigida a mejorar o ralentizar los trastornos cognitivos de la EA. En este sentido por el momento no existe una terapia eficaz de la EA.

En nuestro país existen dos fármacos comercializados específicamente para el tratamiento de la EA: la tacrina y el donepezilo. También se ha venido tratando la EA con otros fármacos más inespecíficos, como nimodipino, dihidroergotina (Hydergina®), selegilina, vitamina E, vasodilatadores cerebrales y noótrofos como el piracetam (ver anexo I).

VI-1. TACRINA

La tacrina es el primer fármaco comercializado en España para el tratamiento de la EA. La indicación aprobada en España es el tratamiento de la EA de leve a moderada. La tacrina es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa que actúa produciendo un aumento de la acetilcolina a nivel cerebral; mejora, al parecer, el déficit de actividad colinérgica observada en los pacientes con EA y no es un tratamiento curativo, sino sustitutivo.

De los distintos ensayos clínicos realizados con tacrina, hemos seleccionado únicamente aquellos que son ensayos clínicos randomizados doble-ciego frente a placebo, desechando los que no cumplen estas condiciones (ver anexo I).

- **Eagger SA et al³³** incluyen en su estudio un ensayo clínico randomizado cruzado doble-ciego controlado frente a placebo, en el cual participaron 89 pacientes con EA de leve a moderada que fueron randomizados para administrarles la dosis máxima de tacrina tolerada (máximo 150 mg) + lecitina 10,8g o placebo durante 13 semanas; después pasaban 4 semanas sin tratamiento y, posteriormente, se les administraba el tratamiento complementario (el que había recibido tacrina + lecitina ahora recibía placebo y viceversa) durante otras 13 semanas. En los resultados, de los 65 pacientes que terminaron el ensayo, el 45% de

los pacientes mostró una mejoría de 3 o más puntos en la escala MMSE con respecto al 11% del grupo placebo ($p < 0,0001$). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los resultados de las escalas Abbreviated Mental Test Score (AMT) y Activities of Daily Living Scale (ADL). Este ensayo tiene varios sesgos: por una parte la no comparabilidad de los grupos según la escala MMSE al inicio del ensayo. Por otra parte, la asociación sistemática de Lecitina + tacrina al inicio del ensayo impide conocer a cual de los dos fármacos corresponde la mejora de los resultados.

- **Davis KL et al³⁴**. En su estudio participaron 215 pacientes (previamente se realizó un pre-ensayo de 6 semanas de duración en el que participaron 632 pacientes a los que se administró tacrina o placebo y de los que se seleccionaron a esos 215, que fueron aquellos en los que se había observado una reducción de 4 puntos como mínimo en la escala ADAS) que fueron randomizados para administrarles placebo o tacrina a dosis de 40 u 80 mg/día. En los resultados se observó que todos los pacientes habían empeorado la escala ADAS-cognitive, pero los del grupo de la tacrina habían obtenido una reducción de 2,4 puntos ($p < 0,001$) con respecto al grupo placebo. En las escalas Mini-Mental State Examination (MMSE), Clinical Global Impression of Change (CGIC) no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En cuanto a las reacciones adversas observadas con tacrina (efectos adversos gastrointestinales, aumento de los niveles de transaminasas y cefaleas) reversionaron al abandonar el tratamiento. El 21% de los pacientes tratados con tacrina sufrió aumentos de los valores de las transaminasas tres veces superiores a los valores normales.

- **Farlow M et al³⁵** realizaron un ensayo doble-ciego randomizado controlado frente a placebo, en el cual participaron 468 pacientes con EA leve a moderada a los que se administró tacrina a dosis de 20,40,80 mg/día o placebo durante 12 semanas. Se observó una mejora de 4 puntos estadísticamente significativa ($p = 0,015$) en la escala ADAS-cognitiva en el 51% de los pacientes que tomaron 80mg/día de tacrina y una mejora estadísticamente significativa en los mismos pacientes en la escala

CGIC. Elevaciones asintomáticas de las transaminasas superiores a tres veces los valores normales se observaron en el 25% de los pacientes.

- **Knapp Mj et al³²**, en su estudio, realizaron un ensayo randomizado doble ciego frente a placebo de 30 semanas de duración, en el que participaron 663 pacientes de los que únicamente finalizaron el mismo 279. Los pacientes recibieron tacrina a dosis de 80, 120, 160 mg/día o placebo. El 40% de los pacientes a los que se administró tacrina a 160 mg/día y el 25% del grupo placebo mejoraron al menos 4 puntos en la escala ADAS-cognitiva. También se observó una mejora en la escala CIBI (Clinical Interview Based Impression) en el 42% de los que recibían tacrina 160 mg/día frente 18% del grupo placebo. Los resultados medidos con la escala FCCA (Final Comprehensive Consensus Assessment) fueron de 42% vs 16%, respectivamente. No obstante, debido a las reacciones adversas solamente el 27% de los que tomaban 160mg/día de tacrina terminaron el ensayo.
- **Qizilbash N et al (grupo Cochrane)³⁶** en una revisión sistemática de los ensayos clínicos realizados con tacrina, no observaron diferencias significativas de dicho fármaco con respecto a placebo en las escalas de mejora clínica global-CGIC, CGRS, CIBI, FCCA, GBS, GDS, RGRS con los siguientes resultados (OR 0,87; 95% CI 0,61-1,23). En las escalas cognitivas únicamente se observaron mejoras significativas de la tacrina con respecto al placebo en la escala ADAS cognitiva (SMD-0,22; 95%CI -0,32-0,13)

En los trastornos del comportamiento medidos por la escala ADAS no-cognitiva no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre tacrina y placebo (SMD 0,04; 95%CI -0,52-0,43)

- **López Arrieta J et al³⁷** recientemente han realizado una revisión sistemática de los ensayos clínicos realizados con tacrina en el tratamiento de la EA. En dicho trabajo se ha analizado la metodología, resultados y calidad de dichos ensayos. Los autores concluyen que: la tacrina presenta un modesto grado de eficacia entre los pacientes que se encuentran en la fase leve a moderada de esta enfermedad; también

tiene importantes efectos adversos (hepáticos) lo cual limita su utilidad clínica, asimismo la información sobre los efectos a largo plazo de la tacrina es inadecuada en relación a la calidad de vida, institucionalización del paciente, mortalidad, carga del paciente y de los cuidadores.

En su opinión la tacrina debería usarse como fármaco de referencia a la hora de evaluar nuevos medicamentos para el tratamiento de la EA, tales como el donepezilo, galantamina y el metrifonato. Un fármaco ideal sería aquel que presentase una eficacia clínica mayor, una frecuencia de administración más baja, una seguridad mayor y un coste más bajo que la tacrina.

A la vista de los resultados obtenidos en los diferentes ensayos clínicos realizados hasta el momento con la tacrina, se observa: una mejora de 4 puntos en la escala ADAS-cognitiva (Rango de la escala: 0-70). No se conoce si el efecto beneficioso se mantiene a largo plazo, ya que el ensayo de mayor duración fue de 30 semanas; tampoco está totalmente definida la dosis terapéutica ni el perfil de efectos adversos al producirse una elevación de las transaminasas en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados y existir riesgo de hepatotoxicidad.

VI-2. DONEPEZILO

Donepezilo es un nuevo fármaco comercializado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve o moderada. Actúa inhibiendo reversiblemente la acetilcolinesterasa, produciendo así un aumento de las concentraciones de acetilcolina y consecuentemente mejorando la función colinérgica.

Existe únicamente un ensayo clínico randomizado de Donepezilo frente a placebo publicado íntegramente.

- **Rogers SL et al³⁸** realizaron en su estudio un ensayo clínico doble-cego, multicéntrico de 14 semanas de duración en el que participaron 161 pacientes con EA y a los que se les administró donepezilo 1 mg, donepezilo 3 mg, donepezilo 5 mg o placebo durante 12 semanas y posteriormente placebo a todos durante las últimas 2 semanas. A las 12 semanas de tratamiento se produjo una reducción estadísticamente significativa de 1,4 puntos ($p < 0,05$) y de 2,5 puntos ($p < 0,01$) en la escala ADAS-cognitiva con done-

pezil a dosis de 3 y 5 mg, respectivamente, mientras que con placebo se observó un aumento de 0,7 puntos. Esa diferencia con respecto al placebo desapareció a las 14 semanas en el grupo que recibía 3 mg de donepezilo.

Por otra parte, existen 2 ensayos publicados únicamente como abstract³⁹:

- En el primero de ellos, de 30 semanas de duración, en el que participaron 473 pacientes ambulatorios sanos diagnosticados de EA, se administró donepezilo 5 mg, donepezilo 10 mg o placebo durante 24 semanas y las 6 semanas restantes se administró a todos placebo. Tras las 24 semanas se observó una reducción estadísticamente significativa de 2,8 y 3,1 puntos en la escala ADAS-cognitiva (Alzheimer Disease Assessment Scale) y unas diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo placebo de 0,35 y 0,39 unidades de la escala CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change) en los pacientes que recibieron donepezilo 5 y 10 mg. Sin embargo tras las últimas 6 semanas recibiendo todos placebo la puntuación en la escala ADAS era la misma en los grupos placebo y tratamiento.
- En el segundo estudio de 15 semanas de duración en el que participaron 468 pacientes ambulatorios con EA se administró donepezilo 5 mg, donepezilo 10mg o placebo durante 12 semanas y placebo durante las últimas 3 semanas. Tras las 12 semanas de tratamiento se observó una disminución estadísticamente significativa de 2,7 y 3 puntos en la escala ADAS y de 0,36 y 0,38 puntos en la escala CIBIC-Plus en los grupos en los que se administró 5 y 10 mg de donepezilo, respectivamente, con respecto al grupo placebo. Tras las 3 semanas de tratamiento con placebo aumentaron las puntuaciones de la escala ADAS, lo que parece indicar que cuando se deja de tomar el medicamento desaparece también el efecto beneficioso sobre la función cognitiva.

Parece ser que los efectos beneficiosos del tratamiento con donepezilo desaparecen a las pocas semanas de abandonar el tratamiento. Por otra parte, tampoco se sabe si la mejora de esos puntos en la escala ADAS-cognitiva tiene algún significado clínico. Los efectos adversos observados tras la administración de donepezilo no son graves y son principalmente conse-

cuencia de su acción farmacológica. A diferencia de la tacrina, no parece que el donepezilo produzca hepatotoxicidad y presenta la ventaja de que se administra una vez al día .

VI-3. SELEGILINA y VITAMINA E

La selegilina es un inhibidor de la enzima Monoamino Oxidasa-B utilizada con éxito en la enfermedad de Parkinson. Su posible utilidad en la EA se debe, por una parte, a que aumenta los niveles de catecolaminas, al inhibir su oxidación, lo que conlleva una estimulación adrenérgica que podría mejorar el déficit cognitivo asociado a la EA, y por otra parte a su acción antioxidante que reduce el daño neuronal.

El alfa-tocoferol (vitamina E) es una vitamina liposoluble con propiedades antioxidantes que interacciona con las membranas lipídicas y neutraliza radicales libres.

Un único estudio se ha encontrado de las características anteriormente mencionadas (ensayos clínicos randomizados):

- **Sano M et al**⁴⁰ incluyen en su estudio la realización de un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble-ciego, controlado frente a placebo de 2 años de duración en el que participaron 341 enfermos con EA moderada. Tras la randomización, los pacientes recibieron selegilina 10 mg/día, alfa-tocoferol 2000 UI/día, ambos tratamientos o placebo. Los resultados del estudio se midieron como el tiempo transcurrido hasta que ocurriera alguno de los siguientes eventos: muerte, institucionalización, pérdida de la capacidad para realizar actividades básicas cotidianas o demencia severa.

A pesar de la randomización, la puntuación al inicio del ensayo según la escala MMSE era superior para el grupo placebo que para los otros tres. Sin realizar un ajuste, al final del ensayo no hubo diferencias significativas entre los distintos grupos. Sin embargo, al ajustar los datos a los valores iniciales MMSE había un mayor retraso estadísticamente significativo en que ocurrieran dichos eventos en los grupos de tratamiento: los tiempos medios fueron de 655 días para selegilina ($p=0,012$), 670 días para la vitamina E ($p=0.001$), 585 días para el tratamiento combinado ($p=0.049$) frente a 440 días con el placebo. No hubo diferencias estadísti-

camente significativas en la puntuación de las escalas ADAS-cognitive y MMSE (objetivos secundarios del estudio).

Algunos autores han criticado el ajuste realizado en base a la puntuación inicial de la escala MMSE tras la randomización, lo que pondría en entredicho los resultados del estudio⁴¹.

VI-4. NIMODIPINO, PIRACETAM, DIHIDROERGOTOXINA Y OTROS ALCALOIDES DERIVADOS DEL CORNEZUELO DE CENTENO (HYDERGINA[®])

Estos tres fármacos, a pesar de no estar comercializados exclusivamente para el tratamiento de la EA, ya que tienen otras indicaciones aprobadas, se han utilizado en el tratamiento de los distintos tipos de demencia.

El mayor problema frente al que nos encontramos al valorar la eficacia de estos fármacos en la EA es que en los ensayos clínicos existentes participan pacientes con diferentes tipos de demencias y no únicamente con EA; por eso, los resultados de los mismos, en algunos de los casos, no son extrapolables a este subgrupo de pacientes.

Por otra parte, muchos de estos ensayos reúnen un número reducido de pacientes y no dan una información clara de cómo se ha medido la respuesta al tratamiento dificultando aún más su análisis.

A la vista de los resultados contradictorios de los ensayos clínicos realizados y debido a los problemas que acabamos de mencionar no vamos a realizar un análisis detallado de cada uno de los ensayos.

VI-4-1. Nimodipino

El nimodipino es un antagonista del calcio ampliamente empleado en nuestro medio. Las indicaciones aprobadas para este medicamento son: prevención del deterioro neurológico ocasionado por vasoespasma cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea y la mejora de los síntomas de deterioro mental relacionados con la edad, tales como trastornos cognitivos, labilidad emocional y falta de iniciativa.

Hay que destacar que el laboratorio fabricante indica en el prospecto del medicamento

que antes de iniciar el tratamiento con nimodipino debe descartarse la enfermedad de Alzheimer u otras enfermedades subyacentes que den origen a estos síntomas.

En una revisión realizada por el grupo Cochrane⁴², en la que se analizaron los ensayos randomizados doble-ciego en los que se administró nimodipino durante más de un día en pacientes con demencia tipo Alzheimer, demencia vascular o demencia mixta se observó que los resultados de los mismos eran contradictorios, existiendo importantes sesgos en muchos de ellos y falta de información para poder valorar correctamente los resultados de los mismos.

Los autores de esta revisión concluyen diciendo que no existe evidencia de que el nimodipino sea un fármaco útil en el tratamiento de los síntomas de la demencia y que no debe ser recomendado rutinariamente en estos pacientes.

VI-4-2. Piracetam

Piracetam es un fármaco noótropro derivado del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Aunque no se conoce exactamente su mecanismo de acción, parece aumentar los niveles de ATP (Adenosin Trifosfato) en el cerebro y también mejorar la transmisión colinérgica, pudiendo mejorar así la capacidad cognitiva y la memoria.

Los ensayos clínicos controlados⁴³ no han mostrado que piracetam en monoterapia o en combinación con lecitina o colina mejoren la capacidad cognitiva o la memoria en pacientes con EA. Aunque se hayan observado algunos beneficios en algunos pacientes, éstos han sido pequeños y difícilmente mejorarían la calidad de vida de los pacientes. Son necesarios ensayos clínicos con un mayor número de pacientes y con criterios más rígidos de inclusión en los mismos (pacientes con EA) para poder valorar el papel del piracetam en el tratamiento de la EA.

En una revisión realizada por el Grupo Cochrane⁴⁴ en la que se analizaron los ensayos randomizados doble-ciego en los que se administró piracetam durante más de un día en pacientes con demencia tipo Alzheimer, demencia vascular o demencia mixta, se observó que los resultados de los mismos eran contradictorios, existiendo importantes sesgos en muchos de ellos y falta de información para poder valorar correctamente

los resultados de los mismos. Por el momento los autores concluyen afirmando que con la evidencia actual no se puede recomendar la administración de piracetam en el tratamiento de la EA.

VI-4-3. Dihidroergotoxina (Hydergina®)

La dihidroergotoxina es una mezcla equi-proporcional de tres alcaloides del cornezuelo de centeno (dihidroergocornina, dihidroergocristina y dihidroergocriptina). El mecanismo de acción de este fármaco no está claramente establecido; parece ejercer una acción bloqueante de los receptores alfa-adrenérgicos y podría estimular los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos.

Existen numerosos ensayos clínicos realizados con dihidroergotoxina en pacientes con demencia, pero contienen bastantes sesgos. En un ensayo clínico randomizado doble-ciego, en el que participaron 80 pacientes con EA, se les administró Hydergina® 1 mg/3 veces al día

durante 24 semanas o placebo. Los pacientes tratados con Hydergina® no mejoraron en las escalas cognitivas y de comportamiento con respecto al grupo placebo e incluso se obtuvieron puntuaciones estadísticamente significativas mejores con placebo que con el fármaco en algunas escalas como la Wechsler Adult Intelligence Scale Digit Symbol Substitution Task y la Geriatric Evaluation by Relatives Rating Instrument (GERRI)⁴⁵.

Posteriormente se ha publicado un meta-análisis que incluye 43 ensayos clínicos randomizados, doble-ciego llevados a cabo con Hydergina® en pacientes con demencia. Los resultados fueron más favorables para el grupo de tratamiento que para el placebo. En los pacientes con EA (5 ensayos clínicos) estos beneficios fueron más modestos. Los autores afirman que es probable que las dosis potencialmente eficaces sean mayores que las aprobadas actualmente y que todavía no está claramente establecida la eficacia de la Hydergina® en la EA⁴⁶.

VII. Análisis de Costes

VII. ANÁLISIS DE COSTES

VII-1. SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

A la hora de analizar la carga económica que supone tratar esta patología, tanto sanitaria como social, nos encontramos con una serie de artículos que estudian el coste económico de esta enfermedad y el impacto económico de la tacrina en el tratamiento de esta enfermedad (ver anexo II).

- **Hay JW and Ernest RL**^{47,48} realizan estimaciones de lo que supone tratar a un enfermo de Alzheimer a través de los cuidados que éste precisa y los costes que puede llegar a ocasionar como consecuencia de su cuidado. Incluyen entre los costes directos sanitarios (hospitales de agudos, mentales, consultas médicas, gastos médicos de los cuidadores...) y sociales (residencias) y entre los costes indirectos (costes de los cuidadores y la pérdida de productividad por la discapacidad y muerte prematura del enfermo de Alzheimer). Concluyen que el coste total directo el primer año por EA en el año 1991 fue de 14.140 dólares (2.050.300 pts.), de los que más del 50% de este coste son atribuidos al coste del cuidado de estos enfermos en residencias, y los costes de los cuidadores de 20.900 dólares (3.030.500 pts). - Dólar USA 1991 = 145 pts.

Con la estimación de que las mujeres una vez se les ha diagnosticado esta enfermedad la esperanza de vida es de 4,3 años y la de los hombres de 3,3 años, y aplicando una tasa de descuento anual del 4%, el coste total directo es de 47.581 dólares (6.899.245 pts) y los costes totales, tanto directos como indirectos, pasan a 173.932 dólares (25.220.140 pts) por paciente.

- **Lubeck DP et al**⁴⁹, en su estudio, analizan cómo influye la tacrina en el coste total de tratar la EA. Los grupos que se analizan son dos: al primer grupo se le administra 80-160mg/día que muestra una mejora en la escala MMSE de 1 punto, que se traduce en una reducción de 9,5 meses en el cuidado institucional y de los cuidadores en general (familiares, asistentes sociales, voluntarios.) y un ahorro anual de 2.243 dólares/paciente (unas 336.450 pts); al segundo grupo se le administra una dosis de 160 mg, obteniéndose una mejora de 2.0 puntos en la

escala MMSE y una reducción de 12.1 meses en el cuidado residencial y cuidadores, con un ahorro anual de 4.052 dólares/paciente (607.800 pts). El tratamiento de la tacrina podría generar unos ahorros por encima del 17% de los costes corrientes, con un ahorro total de 3,6 billones de dólares anuales con la estimación de 1,6 millones de personas con EA media-moderada (dólar USA 1993 = 150 pts).

- **Knopman D.**¹ analiza en su estudio el uso de la tacrina desde una perspectiva micro y macroeconómica. Comentan que la medida ideal para medir el coste-efectividad de la tacrina debería ser la capacidad para reducir la discapacidad individual de los pacientes y la carga de los cuidadores.

A la hora de administrar tacrina a los EA, cuatro son las razones que hacen disuadir de su administración a causa de su modesta eficacia, sus efectos adversos y el general nihilismo que aún rodea a los EA.

La primera razón: al menos el 47% de los hombres y el 61% de las mujeres mayores de 70 años tienen dos o más enfermedades crónicas aparte de la demencia, entre las que podemos destacar la hipertensión, la osteoartritis, enfermedades del corazón, cáncer, diabetes mellitus y el ictus.

La segunda razón: de la experiencia de los ensayos clínicos con la tacrina existe una baja representación de pacientes mayores de 80 años. Dada la evidencia epidemiológica de que más del 50% de los pacientes con EA son mayores de 80 años, es poco probable que familiares y médicos les administren este tratamiento tan controvertido.

La tercera razón: a los pacientes en estado avanzado de la enfermedad no es aconsejable administrarles este fármaco.

La cuarta razón: las circunstancias en que estos enfermos viven solos (un 33%) hace disuadir a familiares y médicos a administrarles este fármaco, que debe darse cuatro veces al día.

Realizan una valoración de estas 4 razones y estiman que no más del 25% de los EA son firmes candidatos para el tratamiento de la tacrina, y de éstos, entre el 10 y el 20% de los pacientes tolerarían la dosis más alta (160 mg/día), con la que se alcanza una mejora clínica notable.

También estiman el coste total de 3.000 pacientes de EA que inician el tratamiento de la tacrina en 4,99 millones de dólares (750 millones) y el coste/ mes de una nursing home (residencia) en 3.000 dólares (450.000 pts). Según estudios publicados, el desplazamiento a una residencia es el aspecto más caro en el cuidado de los EA, por lo que el número de pacientes/meses de retraso en el traslado a una residencia es la medida más razonable del coste-efectividad de la tacrina. Tomando en cuenta esta medida, si sólo el 6% de los pacientes que inician el tratamiento obtienen beneficios, estos pacientes tendrían que retrasar la entrada a una residencia en más de 9 meses para que el coste del tratamiento sea justificado.

Concluyen que por el presente **no hay evidencia** de si el tratamiento de la tacrina consigue algún impacto sobre la entrada de estos pacientes a una residencia y si se reduce la carga de la enfermedad, tanto a los pacientes como a los cuidadores.

- **Max W⁵⁰** realiza una revisión de la literatura sobre los costes de la EA, con especial atención a los componentes del coste, así como quién soporta dicho coste, y sintetizar la limitada literatura en términos económicos que existe sobre esta patología. También se realiza una revisión de la literatura de los tratamientos para esta enfermedad. Finalmente, también se discuten las implicaciones de los tratamientos en la carga económica de la EA.

Analizan un estudio que valora los costes de residencias y hospitalarios, llegando a la conclusión de que las altas tasas de admisión en las residencias y las largas estancias hacen del cuidado institucional el componente más caro de la EA.

En otro estudio, donde se valora el coste del cuidado de los pacientes con demencia en el domicilio familiar, se estima en 52.000 dólares/año (7.500.000 pts) - dólar de 1990 = 145 pts. La mayoría de estos costes fueron soportados por los pacientes y familiares.

Desde una perspectiva económica, los posibles beneficios de los medicamentos actuales en la EA son: un retraso a la entrada a una residencia del paciente, reducción de número de horas en el cuidado informal a corto plazo y una mejora en calidad de vida para los pacientes y cuidadores.

En relación a lo dicho anteriormente, varios estudios, basándose en opiniones de expertos sobre los gastos que son probables de evitar y asumiendo que no hay cambios en la esperanza de vida, concluyen que la tacrina podría reducir los gastos directos del 17% al 30% si se retrasa la entrada a una institución de este tipo de pacientes de 9 a 12 meses.

Concluyen que el beneficio potencial económico sería enorme si se encontrase un fármaco que cure o prevenga esta enfermedad, al verse disminuidos drásticamente los costes sociales. Los costes formales, así como el cuidado informal, desaparecerían y sólo tendríamos en cuenta los costes del tratamiento.

- **Souëtre Ej et al⁵¹** realizan un estudio piloto en el cual evalúan el impacto económico de la severidad de la enfermedad sobre los costes del cuidado de los EA no hospitalizados. En el coste de la enfermedad se incluyen los costes directos, tanto médicos como no médicos, y los costes indirectos. Dentro de los costes médicos directos se incluyen: hospitalización, consultas médicas, fármacos, test de laboratorio y otros procedimientos diagnósticos y rehabilitación. Dentro de los costes no médicos directos se incluyen al coste del personal no médico, tales como el coste de las amas de casa, y la compra de equipo específico. Los costes indirectos están representados por el valor del tiempo que pasa el cuidador con el enfermo, pero no evalúan el coste indirecto relacionado con el tiempo que pierde el paciente al estar enfermo.

Los costes, tanto médicos como no médicos, están positivamente correlacionados con la severidad de la enfermedad; en cambio, los costes indirectos, no. Los costes directos médicos y los no médicos representan el 34% y 30% del total de costes respectivamente. Los costes indirectos representan el 36% sobre el total de costes y estiman entre 3.8 h y 4.5h /día que pasan los cuidadores con el enfermo; estableciéndose el coste/hora entre 2.780 y 3.000 pts/hora. Este coste representa el mayor aspecto económico en el cuidado de estos enfermos.

- **Henke CJ et al⁵²**. Este estudio analiza el impacto económico del uso de tacrina en la vida de un grupo de pacientes desde que fueron diagnosticados por primera vez de Alzheimer

leve moderado y comenzaron a ser tratados con este fármaco hasta la muerte. Parten de un ensayo clínico de 30 semanas con el tratamiento llevado a cabo en 33 centros de EE.UU.

El punto principal del análisis es que el deterioro de estos pacientes requiere cuidados en el hogar del paciente que se incrementan de forma progresiva. Se incluyen todos los gastos médicos y de servicios sociales desde el punto de vista público y privado, pero no se tuvieron en cuenta los gastos derivados de los cuidados en el hogar por los propios familiares y amigos. No obstante, inciden en que no se deben olvidar por su importancia social y económica.

Con toda esta información, los autores estiman que el uso de la tacrina está asociado con unos ahorros de 9.250 dólares (más de un millón de pts) por paciente desde que se le diagnostica hasta su muerte.

La diferencia de costes entre recibir o no el tratamiento lo fundamentan en el hecho de que los pacientes que reciben tacrina reciben menos servicios sociales y de atención especializada. Los enfermos experimentan un retraso en la degeneración, por lo que no tienen que ser ingresados en un centro hasta mucho más tarde de lo que lo hacen los pacientes que no reciben tacrina: Estiman el retraso en 433 días. Aun en el caso de que ese ingreso se produzca, los autores estiman que el paciente tratado con tacrina genera un 25% menos de gastos en un centro de atención especializada que aquél que nunca ha recibido tacrina.

Este estudio se basa únicamente en los costes ahorrados en el uso de la tacrina. No obstante, nuevos tratamientos que mejoren los resultados clínicos y ahorren costes deberían ser considerados por los clínicos y gestores.

VII-2. COSTE DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

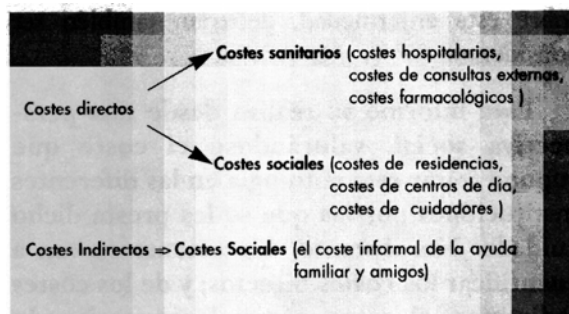
A la hora de realizar un análisis económico hay que definir la perspectiva del estudio, ya que en función de ella se determinan y cuantifican los costes a considerar en dicho informe.

El coste que supone la EA para la sociedad es el valor de todos los bienes y servicios usados para prevenir, diagnosticar, tratar y todo cuanto se haga para hacer frente a la enfermedad.

El ambiente en el que vive el paciente es importante a la hora de determinar el cuidado que ellos reciben (si es formal o informal) y también a la hora de determinar quién soporta la carga económica de la provisión de dicho cuidado.

En nuestro contexto, la mayor parte de estas personas son cuidadas por sus familiares en el hogar familiar y una minoría en residencias, hospitales mentales y de agudos, hospitalización a domicilio y servicios sociales. Todo esto conlleva unos costes a la sociedad y a las instituciones sanitarias que pasamos a detallar:

- *Costes directos*.- Son los relacionados directamente con los servicios sanitarios; es decir, los que resultan de desembolsos efectivos.
- *Costes indirectos*.- Son los que resultan de pérdidas de oportunidad debido a la enfermedad y la muerte prematura, así como el coste informal que supone la ayuda familiar y amigos.
- *Costes intangibles*.- Son los costes relacionados con el dolor o el sufrimiento de los pacientes y cuidadores.



Costes sanitarios .- Los costes referentes a la organización y funcionamiento dentro del sector sanitario.

Costes sociales .- Los costes sufragados por el sector de bienestar social, ayuntamiento, diputación y los referentes a los cuidadores, familiares y amigos.

Hay que tener en cuenta que:

Todos los costes sanitarios son costes directos, pero no todos los costes directos son costes sanitarios.

Si consideramos el punto de vista de las instituciones sanitarias, el coste que supone al sistema sanitario sería: los casos leves, moderados y/o severos de esta enfermedad tratados en los diferentes centros hospitalarios de la red, los servicios médicos de consulta, los medicamentos suministrados tanto a los casos moderados y/o graves como a los casos leves; es decir, los denominados costes directos sanitarios.

Por otra parte, si el punto de vista es el de la sociedad, englobaría todo lo anterior, más los costes que generan los servicios sociales que atienden los nuevos casos leves y moderados sin síntomas conductuales graves (agitación, insomnio pertinaz o vagabundeo); es decir, los denominados costes directos sociales. Asimismo, entre los costes indirectos se englobarían: el valor de los días perdidos por el paciente derivados de su actividad productiva y los servicios informales no pagados proporcionados por familiares y amigos. También habría que añadir un coste intangible derivado del sufrimiento físico y emocional experimentado por los pacientes y sus familiares. El coste de la investigación relacionada con el diagnóstico, tratamiento, etiología y patogénesis de la EA, así como el coste de educar a la gente sobre esta enfermedad, deberían también ser considerados^{5,47,50}.

Este informe se realiza desde una perspectiva social, valorándose el coste que supone tratar esta patología en las diferentes instituciones por las que se les presta dicho cuidado. No obstante, únicamente se van a cuantificar los costes directos; y de los costes indirectos, el coste informal proporcionado por familiares y amigos.

En cuanto a los costes intangibles, al tener un aspecto cualitativo, su cuantificación es difícilmente valorable en términos monetarios, pero no así la cuantificación de la medicación administrada a los cuidadores para soportar el cuidar a estos enfermos, aunque en este informe no se realiza dicha valoración por falta de información.

En relación con el coste de la investigación y del coste que supone el educar a las personas enfrentarse con esta patología viene a representar menos del 0,1% sobre el total de los costes⁵¹, por lo que la no inclusión dentro del coste total de la EA no distorsionaría el cálculo global.

VII-2-1. Costes al sistema sanitario

a) **Costes hospitalarios.** Se englobaría el coste hospitalario relativo al episodio CIE- 9 (331.0) "Enfermedad de Alzheimer" como diagnóstico principal en los 12 hospitales de agudos de la red Osakidetza. Dentro de estos costes se incluye: personal, consumo de material fungible, limpieza, mantenimiento, fármacos y pruebas complementarias; pero no se incluyen los costes de amortización.

Recogiendo la información facilitada por la Subdirección de Calidad Asistencial de Osakidetza, el coste total de tratar la EA como diagnóstico principal en los 12 hospitales de la red durante el año 1995 ha sido de 7.004.038 pts, correspondientes a las 17 altas hospitalarias habidas, con una estancia media ponderada de 9,7 días. En el año 1996, el coste total correspondiente a las 11 altas hospitalarias fue de 4.213.575 pts (un 66,2% de disminución con respecto al año anterior), con una estancia media ponderada de 9,5 días. En 1997 las 35 altas hospitalarias han supuesto un coste total de 8.550.695 pts con una estancia media ponderada de 19,9 días.

En el caso de considerar los casos de Alzheimer en la CAPV tomando en cuenta del episodio CIE-9 (331.0), no el diagnóstico principal, sino otros diagnósticos (diagnóstico 2,3, 4, 5 y 6), el total de casos ingresados por esta patología sería de 178 en los hospitales públicos durante 1995, pasando a 212 en 1996.

b) **Costes unidad gerontológica.** Se contabilizaría el coste que supone tratar esta patología en una unidad gerontológica, lo cual se determina cuantificando el número de pacientes ingresados en este tipo de unidades y el coste/cama. Por falta de información, este coste no ha sido posible determinar.

c) **Costes hospitalización a domicilio.** Se incluirían los costes para tratar a estos pacientes en la hospitalización a domicilio. Al no registrarse la información por proceso, es complejo determinar el coste de tratar esta patología y no se posee dicha información.

d) **Costes de consultas en Atención Primaria.** Los costes correspondientes a las consultas en atención primaria hoy por hoy resulta imposi-

ble de determinar, al no llevar informatizada la codificación por procesos según información facilitada por la subdirección de Atención Primaria de Osakidetza.

- e) **Costes de consultas externas.** Para determinar el coste que supone tratar a un EA en consultas externas se parte de un seguimiento de 2 a 3 años. Tomando como media 3 años, el primer año consistiría en: una consulta de 30 minutos con sus pruebas complementarias y 2 revisiones de 15 minutos (como mínimo), lo que supone un coste total de 62.497 pts/año*. El segundo y tercer año una media de 2 revisiones, con un coste de 14.082 pts/año. También hay que tener en cuenta que estos pacientes, por lo menos una vez en su vida, serán hospitalizados por neumonía, lo que supone un coste/proceso de 541.470 pts **. Todos los cálculos se han realizado con precios del primer semestre de 1997 (ver anexo III.-Tabla de pruebas complementarias).
- f) **Costes farmacéuticos.** Correspondientes bien al 100% o el 60% del PVP del medicamento a cargo de la administración sanitaria, derivado del tratamiento a este tipo de pacientes y a sus familiares. Según datos facilitados por el CEVIME, el consumo de tacrina en la CAPV vía recetas durante 1996 fue de 13.829.423 de pts según PVP, incrementándose en 1997 a 45.521.646 de pts.

VII-2-2. Costes a la sociedad

Junto a los costes derivados al sistema sanitario se añadirían:

Los costes que se producen debido a los servicios que prestan: las residencias, los centros de día y los asistentes sociales, familiares y amigos a estos pacientes.

Según un estudio⁵³ sobre las necesidades socio-sanitarias y la carga familiar que representa esta enfermedad para los alaveses realizado por la Asociación de Alzheimer de Alava, sobre un colectivo de 100 pacientes de EA, se extraen

como resultados preliminares que: un 10,3% de los EA son < de 60 años y un 58% de los casos no solicitan ningún tipo de ayuda. Además, se parte en dicho estudio de la hipótesis de que 6 EA son tratados en el domicilio, frente a 1 en la residencia⁵⁴. No obstante, en comunicación telefónica mantenida con el Dr Padierna, en la CAPV esta proporción se elevaría de 10 a 1 respectivamente. Por lo tanto, pasamos a detallar los costes sociales.

- a) **Coste residencias.** Si estimamos que de las personas que están en residencias un 10% al 30% son EA⁴⁸ y, según fuentes del Instituto Vasco de Estadísticas -Eustat-⁵⁵, el número de usuarios tanto en centros públicos como privados en la CAPV es de 9.949 durante 1995, las personas EA en residencias oscilarían entre 995 y 2.985, con un coste social de un 12% al 20% más alto que la media de los residentes³⁹. Si el coste corriente de una plaza de un residente es de 1.952.458 pesetas⁵⁵, el coste social anual que supone tratar a cada paciente se situaría entre 2.187.000 y 2.343.000 pts. (año 1995).
- b) **Coste de los centros de día.** En estos centros de día los pacientes pasan las primeras fases de la enfermedad, retornando con su familia al caer la noche. Se ha estimado el coste de este servicio en 150.000 pts/mes por usuario.
- c) **Coste de los cuidadores .** Se incluyen el coste que supone tratar a estos enfermos en el domicilio por personal ajeno al entorno familiar. La mayoría de las veces los cuidadores son: la esposa, hijo/a o amigos, quienes pasan las 24 horas del día. El imputar un coste a estos cuidadores sería utilizar el sueldo de la persona que se debería contratar, en el caso de que no pudiesen sus familiares. Para la mayoría de la actividades que se les realizan (bañar, comer, conducir, hacer las cosas de la casa, etc...), se necesitaría la ayuda de una persona no cualificada .

El coste de este personal se estima en 1.000 pts el coste/hora en base al estudio realizado por el Departamento de Bienestar social de la

Considerando el coste de las consultas medias del hospital de Txagorritxu y no la de neurología por existir un sesgo en la medicación especial de otras patologías.

** Este dato se ha obtenido del PMC 2401 Resp. Neumonía Bacteriana suministrado por la Dirección de Gestión Económica del Servicio Vasco de Salud/Osakidetza.

Generalitat de Cataluña⁵⁶, el cual estima el coste soportado por la familia por el concepto de ayuda domiciliaria en 500.000 pts/año (2 horas al día durante 5 días). Se trataría de la ayuda mínima necesaria para que el cuidador principal pueda disponer de algún tiempo libre a lo largo del día.

Asimismo, estiman en 3,5 millones de pts el coste/año de un EA, de los cuales 2,5 millones corresponden al tiempo de dedicación del cuidador principal.

También hay que decir que, en este estudio un 87% de las familias no recibían ningún tipo de ayuda económica para soportar esta patología, teniendo que sufragar los gastos los familiares con una media de ingresos de 150.000 pts. Esta situación se agrava cuando el enfermo no es pensionista de la Seguridad Social, lo que implica que no son cubiertos totalmente los gastos derivados del material necesario (pañales, medicinas...), que suponen el 40% del coste total. Si a ello añadimos que un 20% de los cuidadores se ve obligado a abandonar su puesto de trabajo, esto supone una nueva carga económica a esta patología. Desde el punto de vista de los servicios sanitarios y sociales de las instituciones esto supone un ahorro; pero a un coste muy elevado, al acarrear una carga emocional para el cuidador y familia con un importante incremento de problemas depresivos, situaciones de estrés y ansiedad.

En un estudio publicado por la Universidad de California⁵⁷, se estimó el coste/hora de la enfermera en 10 dólares. Se encontró que los cuidadores de pacientes tratados en la comunidad pasaban una media de 286 horas al mes suministrando cuidados; en cambio, los que trabajaban en residencias pasaban 36 horas al mes con los pacientes en las comidas y proporcionándoles compañía. Aunque el coste en ambos escenarios es casi el mismo, la distribución difiere, ya que en el caso de los enfermos tratados en el domicilio (comunidad) las partes del coste correspondería a los cuidados informales; en cambio en las residencias el 88% del coste eran los cuidados formales directos. El estudio concluye que para los pacientes y cuidadores, especialmente para las personas mayores, sus necesidades son más sociales que médicas.

VII-2-3. Coste anual de la enfermedad de Alzheimer en la CAPV

Al objeto de calcular el coste anual que supone tratar a los enfermos de Alzheimer (EA) en la CAPV, hemos partido de las siguientes asunciones:

ASUNCIONES

- La prevalencia de EA en mayores de 64 años es del 4%
- Población > 64 años de EA en la CAPV durante el año 1996 es de 12.044
- El seguimiento en consultas externas es de 3 años
- Un 58% de los EA no solicita ningún tipo de ayuda
- 10 EA son tratados en el domicilio frente a 1 en residencias
- Un 20% de los EA son tratados en residencias
- El coste social anual de tratar a un EA en una residencia es un 16% superior al resto de los residentes
- 1.000 pts el coste/hora de los cuidadores
- El coste mensual/usuario en un Centro de Día se estima en 150.000 pts

RELACIÓN DE COSTES

a) Coste anual en residencias

Si partimos de la proporción de que 10 enfermos de Alzheimer son tratados en el domicilio frente a 1 en la residencia y aplicamos esta proporción a los 12.044 personas EA mayores de 64 años en la CAPV, esto indica que tenemos 1.095 EA tratados en residencias.

La media del coste social anual por paciente es de 2.265.000 pts, que, actualizado mediante un IPC del 3% anual, se situaría en 1997 en 2.401.000 pts.

Por lo tanto, el coste anual de los EA tratados en residencia sería de **2.631,2 millones de pts.**

b) Coste anual centros de día

Si estimamos que dentro de nuestra CAPV contamos con 160 plazas, y sabiendo que el coste mensual/usuario es de 150.000 pts., el coste global anual por atender a estos pacientes en estos centros sería de **288 millones de pts.**

c) Coste anual domiciliario

Siguiendo con la hipótesis anterior (10 a 1), los EA tratados en el domicilio serían 10.789. De estos, unos recibirán ayuda en el domicilio y otros no contarán con ningún tipo de ayuda más que la de familiares y amigos.

• Ayuda a domicilio

- Si partimos de la base de que el 58% de los pacientes no solicita ningún tipo de ayuda, del total de tratados en el domicilio (10.789), 4.531 recibirían ayuda de 2 horas al día durante 5 días a la semana como mínimo. Si estimamos el coste/hora en 1.000 pts, el coste anual por paciente por tratar a estos pacientes con ayuda domiciliar sería de **2.174,9 millones de pts.**

• Ayuda familiar - amigos

El resto del día recibiría la ayuda de la familia y amigos, que estimamos en 12 horas/día. Si cuantificamos esta ayuda informal, pero por ello tan valorable como la formal, al mismo coste/hora, supondría un coste anual por paciente de 2.880.000 pts. El coste global sería de **13.049,3 millones de pts.**

De las personas que no solicitan ningún tipo de ayuda (6.258), implícitamente tienen un coste a la sociedad, ya que le supone un coste de oportunidad a la familia y a los amigos. Si cuantificamos al mismo coste que la ayuda que prestan los cuidadores y en el que el número de horas que pasa el familiar con el enfermo es de 14 horas al día, supondría un coste anual por paciente de 3.360.000 pts. El coste global sería de **21.026,8 millones de pts.**

- De los EA tratados en el domicilio (10.789), ya reciban ayuda a domicilio o no, el fin de semana por lo menos 14 horas asumimos que recibirían ayuda familiar, lo que viene a suponer un coste por paciente de 1.344.000 pts. El coste global sería de **14.500,4 millones de pts.**

d) Coste anual de hospitalización

Durante el año 1997 el coste total de tratar las 35 altas hospitalarias de EA como diagnóstico

principal en los 12 hospitales de la red fue de **8.550.695 pts**, lo que ha supuesto un coste/anual paciente de 244.306 pts.

También hay que decir que estos pacientes, a lo largo de su vida, serán hospitalizadas por neumonía. Por lo tanto, si suponemos que la esperanza de vida media de estos pacientes es de 12 años, el número de pacientes hospitalizados por neumonía en un año será de 1.004 (12.044/12). Sabiendo que la **hospitalización por neumonía** cuesta 541.470 pts/proceso, el **coste global anual será de 543.635.880 pts.**

e) Coste anual de consultas externas

Suponiendo que las personas EA tienen una esperanza de vida de 10-15 años desde que se le diagnostica y tomando como media 12 años, la probabilidad de que se les haga un seguimiento será de 1/12 cada año; es decir, el 25% de los 12.044 EA estarán en sus primeros 3 años de seguimiento. Por lo tanto, el coste total de los 3.011 EA el **primer año será de 188.178.467 pts** y los siguientes 2 años, de **42.400.902 pts/año.**

f) Coste de fármacos

Para el tratamiento de estos pacientes el fármaco indicado es la tacrina. No obstante, no está indicado para todo tipo de pacientes de EA, ya que no más de un 25% sería candidato, y de estos, al cabo de 6 meses, el 70% dejarían el tratamiento. Por lo tanto, el coste tratamiento/6 meses por paciente sería de 121.500 pts y el **consumo vía recetas durante 1997 fue de 45.521.646 pts.**

Resumiendo, podemos estimar el coste global anual de tratar la EA en la CAPV en al menos **54.541,1 millones de pts**, ya que hemos partido de la posición más conservadora. Si a esta cantidad le sumamos:

- el coste derivado por tratar esta patología en una unidad gerontológica.
- los costes derivados de las consultas primarias.
- los gastos farmacéuticos derivados de tratar la tensión que le ocasiona el cuidado de estos enfermos.

- los costes intangibles derivados del sufrimiento físico y emocional por parte de los enfermos y familiares

esta cifra se dispararía en una cantidad muy importante, lo cual refleja la envergadura que tiene la enfermedad en nuestro ámbito sanitario y social principalmente (ver tabla 5).

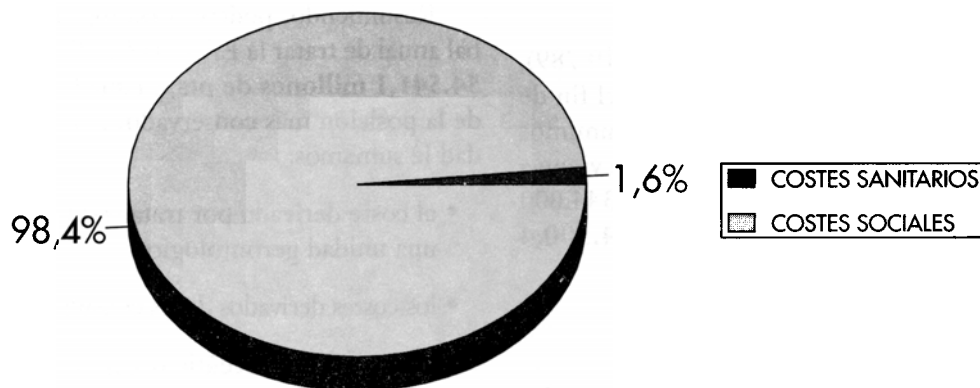
En esta tabla podemos observar la baja representación del coste de hospitalización (8,6 millones de pts) con respecto al coste global anual que supone tratar esta enfermedad. El coste social (residencias, centros de día, ayuda a domicilio, ayuda familiar y de amigos) representa el 98,4% sobre el coste global (Ver gráfico 1).

Tabla 5. COSTE DE LA EA EN LA CAPV(1997)

CONCEPTO	HIPÓTESIS PREVALENCIA (4%)	
	Coste/ paciente(pts)	Coste Total (millones pts)
Costes sociales		
Residencias	2.403.000	2.631,2
Centros de día	1.800.000	288
Ayuda a domicilio (2 horasx 5 días semana)	480.000	2.174,9
Ayuda familiar- amigos 12 horas x 5 días semana	2.880.000	13.049,3
14 horas x 5 días semana	3.360.000	21.026,8
14 horas fin de semana	1.344.000	14.500,4
Costes sanitarios		
Consultas Externas		
1º	62.497	188
2º y 3º año	14.082/año	42,4/año
Hospitalización	244.306	8,6
Hospitalización por neumonía	541.470	543,6
Fármacos	121.500	45,5
TOTAL		54.541,1

Fuente: Elaboración propia

GRÁFICO 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS COSTES DE LA EA - 1997



Fuente: Elaboración propia

VIII. Conclusiones

VIII. CONCLUSIONES

- El diagnóstico de la EA sólo puede confirmarse tras un examen anatomopatológico. Para el diagnóstico de presunción los criterios más utilizados son los basados en el DSM-IV, (Manual diagnóstico y estadístico de las alteraciones mentales), aunque dan lugar a un 20% de falsos positivos.
- Al no existir un indicador bioquímico que permita establecer el grado de afectación de la EA ni su progresión, debemos recurrir a diversas escalas de medida secundarias.
- Para su utilización en ensayos clínicos, se recomienda utilizar las únicas escalas validadas para la EA: el Mini Mental (MMSE) para valorar el deterioro inicial del paciente en el momento de inclusión en el estudio y una combinación escalas cognitivas (ADAS-cog) y funcional (Progressive Deterioration PDS) para valorar la evolución de la enfermedad.

Los importantes problemas metodológicos detectados en los ensayos clínicos (variabilidad del enfermo, sesgos del examinador, inestabilidad de los test, sesgos de selección, altas tasas de abandono, dificultad de estudio ciego...) obligan a relativizar los resultados y buscar nuevas herramientas para futuros estudios.
- Por el momento no existe ningún fármaco realmente eficaz en el tratamiento de la EA. Es difícil valorar la eficacia de nimodipino, piracetam y dihidroergotoxina, ya que en los ensayos clínicos no participan únicamente enfermos de EA, sino también pacientes con

diferentes tipos de demencia. Además, la forma de medir los resultados de los tratamientos es variable y muy subjetiva en algunos de los casos.

- Por el contrario, en los ensayos clínicos recientemente realizados con tacrina, donepezilo y selegilina+vitamina E, los pacientes incluidos en los mismos son personas diagnosticadas como enfermos de Alzheimer. Además, las escalas utilizadas para medir los resultados de los mismos son escalas validadas y aceptadas internacionalmente (ADAS-cognitiva y MMSE). Sin embargo tampoco está claro el beneficio aportado por estos nuevos fármacos (mejora de 3-4 puntos en la escala ADAS-cognitiva), ni si esos beneficios se mantienen a largo plazo. Son necesarios más ensayos clínicos y de mayor duración para despejar todas estas dudas.
- Ningún estudio económico realiza una verdadera evaluación económica; es decir, un análisis "coste-efectividad". Únicamente se ha hecho un análisis de costes de la tacrina y de la EA. De ahí que se haya considerado en este informe la no realización de un análisis de sensibilidad con los diferentes componentes del coste de esta patología.

Los costes informales (cuidado de estos enfermos por familiares y amigos) suponen el 89% del total de los costes sociales. De ahí la carga que soportan estos cuidadores, al ser en su mayoría gastos que salen de sus propios bolsillos, sin contar con ninguna ayuda institucional.

IX. Discusión

IX. DISCUSIÓN

La situación angustiosa para el paciente y su entorno, el desconocimiento de su etiología, la miscelánea de tratamientos sintomáticos o empíricos utilizados y los importantes costes directos e indirectos que conlleva esta enfermedad pueden inducir fácilmente a la precipitación y a la falta de rigor en los análisis de efectividad ante la utilización de nuevos medicamentos para su tratamiento.

Al ser la calidad de vida difícil de medir en este tipo de pacientes, se necesitan desarrollar instrumentos más sensibles a las circunstancias del enfermo de Alzheimer y a sus cuidadores, ya que si valoramos únicamente el impacto del tratamiento del fármaco desde el punto de vista monetario puede que no sea coste-efectivo y sí tener un efecto positivo cuando el elemento de la calidad de vida es incorporado al análisis.

- No hay evidencia de que estos fármacos actuales lleven a alargar la vida o mejorar el estado de salud. El desarrollo de fármacos más eficaces reduciría drásticamente los costes sociales, afectando sobre todo a los costes indirectos al acortarse las horas de los cuidadores y la mejora de la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores.
- Los esfuerzos psicoeducativos sobre la familia sí parecen tener un mayor impacto en la carga familiar, retraso en la hospitalización e incluso una posible mejora cognitiva de la EA, a través de la formación de la familia en técnicas de estimulación^{58,59}. De ahí que, pudiera ser interesante dedicar el dinero que se ahorra en la prescripción de estos fármacos de poca eficacia en apoyar abordajes psicoeducativos a cuidadores o a estimular el desarrollo de los mismos en la red sanitaria, a través de los centros de atención primaria o en los centros de salud mental.

Anexos

ANEXO 1

TABLA DE EVIDENCIA/SÍNTESIS DE RESULTADOS TRATAMIENTOS

REFERENCIAS	DISEÑO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
Thompson TL et al, 1990	Ensayo clínico randomizado, doble-ciego, controlado frente a placebo.	80 pacientes Duración: 24 semanas - Placebo - Hydergina 1 mg/8h.	Los pacientes tratados con hydergina no mejoraron en las escalas cognitivas y en las de comportamiento con respecto a placebo.	Se obtuvieron puntuaciones estadísticamente significativas mejores con placebo que con el fármaco en algunas escalas (GERI y WAIS Digit Symbol Substitution task).
Egger SA et al, 1991	Ensayo clínico randomizado, cruzado, doble-ciego.	89 pacientes Duración: 30 semanas, 26 de tratamiento. - Tacrina+Leclitina - Placebo.	El 45% de los pacientes mejoró en 3 puntos la escala MMSE ($p<0,0001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las escalas AMT y ADL.	Críticas debido a que al inicio del ensayo los puntos no eran comparables según la escala MMSE. La asociación sistemática Tacrina+leclitina impide conocer cuál de los fármacos es responsable de la mejora.
Davis KL et al, 1992	Ensayo clínico randomizado, doble-ciego, controlado frente a placebo.	215 pacientes Duración: 6 semanas. - Tacrina 40 u 80 mg/día.	Reducción de 2,4 puntos ($p<0,001$) en la Escala ADAS-cognitiva del grupo tacrina con respecto a placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las escalas MMSE y CGIC.	Únicamente participaron en el ensayo pacientes que previamente habían respondido a tratamiento con tacrina.
Farlow M et al, 1992	Ensayo clínico randomizado, doble-ciego, controlado frente a placebo.	468 pacientes Duración: 12 semanas. - Tacrina 20, 40 u 80mg/día - Placebo.	El 51% de los pacientes que tomaron 80 mg/día de tacrina mejoraron 4 puntos la escala ADAS cognitiva con respecto a placebo ($p<0,015$); también mejoraron la escala CGIC.	El 25% de los pacientes experimentó elevaciones de las transaminasas 3 veces superiores a los niveles normales.
Knapp MJ et al, 1994.	Ensayo clínico randomizado, doble-ciego, controlado frente a placebo.	663 pacientes Duración: 30 semanas. - Tacrina 80, 120 ó 160 mg/día - Placebo.	El 40% de los que tomaron 160 mg/día de tacrina y el 25% del grupo placebo mejoraron al menos 4 puntos la escala ADAS-cognitiva. El 42% del grupo tacrina 160 mg/día y el 18% del grupo placebo mejoraron la escala CIBU.	Debido a las reacciones adversas, solamente el 27% de los que tomaron 160 mg/día de tacrina finalizaron el ensayo.
Rogers SL et al, 1996	Ensayo clínico randomizado, doble-ciego, controlado frente a placebo.	161 pacientes Duración: 14 semanas. - Donepezilo 1, 3 ó 5mg/día durante 12 semanas+placebo 2 semanas. - Placebo 14 semanas.	A las 12 semanas reducción estadísticamente significativa de 1,4 y 2,5 puntos en la escala ADAS-cognitiva con el donepezilo 3 y 5 mg/día, mientras que con placebo se observó un aumento de 0,7 puntos en dicha escala. Sin embargo, a las 14 semanas no existían diferencias con el placebo para la dosis de 3 mg/día.	No se observaron efectos adversos graves. Al abandonar el tratamiento desaparecieron las pequeñas mejoras debidas al mismo.
Drug Facts and Comparisons, 1997	Ensayo clínico randomizado, doble-ciego, controlado frente a placebo.	Duración: 15 semanas. - Donepezilo 5 ó 10 mg/día durante 12 semanas+placebo 3 semanas. - Placebo 15 semanas.	A las 12 semanas, reducción estadísticamente significativa de 2,7 y 3 puntos en la escala ADAS-cognitiva del donepezilo 5 y 10 mg/día con respecto al placebo. Sin embargo a las 15 semanas estas diferencias se habían reducido.	No se observaron efectos adversos graves. Al abandonar el tratamiento desaparecieron las pequeñas mejoras debidas al mismo.
Drug Facts and Comparisons, 1997.	Ensayo clínico randomizado, doble-ciego, controlado frente a placebo.	473 pacientes Duración: 30 semanas. - Donepezilo 5 ó 10 mg/día durante 24 semanas+placebo 6 semanas. - Placebo 30 semanas.	A las 24 semanas, reducción estadísticamente significativa de 2,8 y 3,1 puntos en la escala ADAS-cognitiva del donepezilo 5 y 10 mg/día con respecto al placebo. Sin embargo, a las 30 semanas no existían diferencias significativas.	No se observaron efectos adversos graves. Al abandonar el tratamiento desaparecieron las pequeñas mejoras debidas al mismo.
Sano M et al, 1997.	Ensayo clínico randomizado, doble-ciego, controlado frente a placebo.	341 pacientes Duración: 2 años - Selegilina 10mg/día - Vitamina E 2000UI/día - Selegilina 10mg/día+vitamina E 2000UI/día - Placebo.	Resultados favorables en los 3 grupos de tratamiento en cuanto al tiempo transcurrido hasta ocurrir muerte, institucionalización, pérdida de capacidad para realizar actividades básicas cotidianas o demencia severa.	Se han criticado los resultados de este ensayo debido a que se realizó un ajuste ya que tras la randomización los grupos no eran comparables según la escala MMSE. Sin realizar dicho ajuste no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento y el grupo placebo.

ANEXO 2

TABLA DE EVIDENCIA/SÍNTESIS DE RESULTADOS ECONÓMICOS

AUTOR, AÑO DE PUBLICACIÓN	FUENTES DE INFORMACIÓN	OBJETIVOS	COSTES E INDICADORES CONSIDERADOS	RESULTADOS	COMENTARIOS
Hay JW et al, 1987	-Estudios más recientes sobre estimaciones de costes de la demencia en EEUU. -Estudios realizados en el extranjero.	Estudio del coste económico de la EA en EEUU durante 1983 desde el punto de vista individual y social.	Análisis de los costes: DIRECTOS (diagnóstico, hospitales de agudos, mentales, residencias, atención a domicilio, medicamentos y viaje). INDIRECTOS (costes de cuidado de familiares, discapacidad del paciente y muerte prematura y tiempo de viaje).	El coste total de la enfermedad por paciente durante 1983 fue de 48.544 dólares; a 493.277 dólares dependiendo de la edad y de la enfermedad. El coste total neto para la sociedad de todas las personas diagnosticadas por primera vez de EA en 1983 alcanzó los 27.931,2 millones de dólares.	Dada la magnitud de las potenciales ahorros, incluyendo los ahorros de los programas de cuidado de salud pública, si la EA pudiera prevenirse o detenerse a una edad temprana, un incremento en la investigación por parte del comité federal está claramente justificada.
Ernst RL et al, 1994	Los costes estimados se obtienen de fuentes públicas o de investigados.	Estimación de los costes/caso de la EA durante 1991.	Costes DIRECTOS: Residencias, hospitales mentales, el diagnóstico de agudos, médicos, servicios médicos en consultas externas, hospitalización, cuidados, cuidado médico de los cuidadores. Costes INDIRECTOS: familiares y amigos y pérdida de ganancia del paciente por la discapacidad y muerte prematura.	Los costes DIRECTOS y totales de la EA fueron de 47.591 dólares y 173.932 dólares por caso, respectivamente, excluyendo al 45% de pacientes descartados al ser diagnosticados con la población de Alzheimer es constante en el tiempo el coste anual directo y total de las futuras generaciones que sean diagnosticadas en 1991 superará a la sociedad 336 millones de dólares y 1,75 millones de dólares, respectivamente.	Los costes de familiares y amigos representan el 60% del coste total del primer año 35.040 dólares (excluyendo la morbilidad y mortalidad).
Lubeck DP et al, 1994	Los datos del efecto del tratamiento de la tacrina fueron extraídos del ensayo clínico de 30 semanas sobre la tacrina. Los datos adicionales para el modelo económico provienen de estudios publicados.	Estimar el potencial efecto de la tacrina en el cambio de la función del conocimiento en dos grupos de pacientes, sobre el coste total de la EA.	Costes comunitarios: costes en los hospitales de agudos, cuidado familiar y visitas médicas. Costes en residencias: hospitalización en agudos y visitas médicas, además de los costes institucionales. Los costes de determinación del diagnóstico de EA no se incluyen, la tasa de descuento aplicada es del 5%.	Los pacientes tratados con dosis de 80-160 mg/día muestran una mejora en la escala Mini-Mental State Exam (MMSE) de 1,0 punto, evitándose los cuidados de la comunidad e institucionales durante 9,5 meses y un ahorro anual de 2.243/paciente de dólares.	El tratamiento de la tacrina genera un ahorro por paciente superior al 17% del gasto anual en el tratamiento de la EA.
David Knopman, 1995	Estudio de costes y efectividad de 3.000 pacientes que inician el tratamiento de la tacrina.	Analizar el uso de la tacrina desde una perspectiva micro y macroeconómica.	Se analizaron los siguientes costes: -Coste de adquisición de la tacrina. -Coste de medición de la Amivofranstasa alamina. -Monitorización en laboratorio. -Visitas médicas extras. Y el indicador de medición del coste-efectividad de la tacrina: -Número de pacientes/meses de retraso en una residencia.	Estimando que la iniciación de tratamiento de la tacrina en 3.000 pacientes con EA es de 4,99 millones de dólares, y que el coste mensual de una residencia es de 3.000 dólares, el número total de meses de retraso al ingreso en una residencia sería igual a superior a 1.664 meses para compensar el coste del tratamiento de la tacrina de los 3.000 pacientes.	Por el momento no hay evidencia de que el tratamiento de la tacrina pueda alcanzar algún impacto en el retraso a la entrada a una residencia de estos enfermos.
Souétre EJ et al, 1995	51 pacientes de EA tratados en dos centros ambulatorios.	Evaluar el impacto económico de la severidad de la enfermedad sobre el coste de estructura en el cuidado de los EA ambulatorios/cuidables.	Costes DIRECTOS: médicos; hospitalización, consultas médicas, farmacias, test laboratorio y otros procedimientos diagnósticos y rehabilitación. Costes INDIRECTOS: no médicos: Personal no médico (amigos de casa), compra de equipos específicos. Costes INDIRECTOS: El coste de los familiares al cuidado de estos enfermos.	Los costes DIRECTOS médicos y no médicos representan el 34% y el 30% del total de costes respectivamente. Los costes INDIRECTOS representan el 36%-40% del coste total. En los costes DIRECTOS médicos y no-médicos se ha encontrado una correlación significativa con la severidad de la enfermedad; en cambio, con los costes INDIRECTOS no existe ninguna correlación.	Se observan dos limitaciones en este estudio: -Pocos datos existentes para observar los costes estimados de los EA en relación con el grado de severidad. -Los resultados se basan en observaciones en pacientes ambulatorios/cuidables.

AUTOR, AÑO DE PUBLICACIÓN	FUENTES DE INFORMACIÓN	OBJETIVOS	COSTES E INDICADORES CONSIDERADOS	RESULTADOS	COMENTARIOS
Max Wendy, 1996	Revisión bibliográfica de estudios económicos sobre EA.	Síntesis bibliográfica sobre los costes de la EA con atención a los componentes del coste, así como quien soportaría dicho coste.	<p>COSTES DIRECTOS: servicios médicos, hospitalización, residencias, servicio de los cuidadores, transporte y otros servicios sociales.</p> <p>COSTES INDIRECTOS: pérdida de la productividad del paciente debido a la enfermedad y servicios prestados por los familiares y amigos.</p>	<p>Los estudios que comparan los costes correspondientes al cuidado del EA en la Comunidad y Residencias, llegan a la conclusión de que los costes sociales totales son prácticamente los mismos en los dos ámbitos (47.000 dólares/US./persona) durante 1990. Sin embargo la distribución de este coste es diferente.</p> <p>En relación a los costes informales (familiares, amigos...), las 3/4 de las casas corresponden al cuidado de los pacientes no institucionalizados, y sólo un 12% a los pacientes ingresados en residencias.</p>	Desde una perspectiva económica, el posible beneficio de estos medicamentos sería: retraso del paciente en una institución, reducción del número de horas en el cuidado informal de los ciudadanos a corto plazo y mejora de la calidad de vida para pacientes y cuidadores. No hay evidencia de que alguna de estas terapias conduzca a un alargamiento de la vida o a mejorar su estado de salud.
Hollister Leo et al, 1996	-Estudios con diferentes fármacos: ergoloid mesylate, tacrina, hiefina, piracetam y nimodipino versus placebo. -Un número de escalas y cuestionarios.	Cómo afectan los diferentes tratamientos sobre la EA a la carga de los cuidadores y a la calidad de vida de los pacientes.	En los diferentes estudios se han analizado varias escalas, entre las que destacamos: ADAS, GDS, PDS (que valora la calidad de vida del EA), la NOSGER entre otras. A la hora de evaluar el estrés de los cuidadores se han analizado el Beck Depression Inventory (BDI), The center for Epidemiologic Depression Scale (CES-D), The General Health Questionnaire (GHQ), entre otras.	En uno de los estudios sobre la tacrina se encontró un efecto significativo en la escala ADL (actividades sobre la vida diaria) y en otro estudio sobre la velocidad se encontraron resultados significativos en la escala NOSGER. Escala observacional de las enfermeras en los pacientes geriátricos, ADL y memoria. En cuanto a la asignación del tiempo de los cuidadores se mostró una reducción de 3,2 horas por día en uno de los estudios.	Muchas escalas han sido ideadas para evaluar los efectos de los tratamientos de EA. La tacrina provee un modesto beneficio, disminuyendo el progreso de la enfermedad por un número de meses. La levacetamina, memantina, nimodipino y otros muestran promesas, pero se necesitan estudios más rigurosos. En un futuro inmediato el objetivo no es curar, sino retardar el proceso de la enfermedad. Con ello conseguiríamos un impacto sustancial en los costes financieros y humanos de la enfermedad.
Henke CJ and Burchmore MJ, 1997	Se basa en información de un ensayo clínico controlado-placebo y de varios informes de cohorte prospectivos.	Estimar el impacto del uso de la tacrina en los costes del cuidado en los EA.	En el modelo de decisión que se presenta, únicamente se incluyen los costes DIRECTOS (residencias, hospitalización, cuidadores, farmacos, consultas médicas, tests de monitorización, efectos adversos) de los pacientes tratados y no tratados con tacrina desde el diagnóstico hasta la muerte.	El uso de la tacrina está asociado a un ahorro de costes de 9.250 dólares a lo largo de la vida del paciente desde que se le diagnostica hasta la muerte. La mayoría de estos ahorros son debidos a la reducción del tiempo en las residencias (433 días).	A pesar de las limitaciones de este estudio al considerar únicamente los ahorros por parte del paciente y los costes formales (servicios pagados) asociados con la tacrina, el modelo de análisis de decisión muestra unos ahorros en costes sustanciales debido al tratamiento de la tacrina a lo largo de la vida del paciente después de diagnosticar la EA.

ANEXO 3

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN CONSULTAS EXTERNAS

ANALÍTICA SANGUÍNEA	ANALÍTICA URINARIA	OTRAS PRUEBAS
HEMOGRAMA Leucocitos Hemoglobina Plaquetas Volumen corpuscular medio Velocidad de sedimentación	ORINA * Proteinuria * Glucosuria	* Rx de Tórax * E.C.G. * E.E.G. * T.A.C.
BIOQUÍMICA SERICA Glucemia Creatinina Colesterol GOT GPT Gamma-GT Bilirubina F. Alcalina Na K Ca Proteínas totales		
OTRAS PRUEBAS * H TIROIDEAS T4 TSH * VITAMINAS B12 Folato * SEROLOGÍA LÚETICA (+=1, -=0)		

X. Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA UTILIZADA

- Knopman D. "Tacrine for Alzheimer's Disease". *Cost and Benefits*. Pharmacoeconomics 1995; 7(4): 275-279.
- Asociación de familiares de Alzheimer y Demencia Senil (AFADES). "Problemas y ayudas socio-económicas". II Jornadas Nacionales. III Reunión AFAF. 1994;1-9.
- Bulbena Vilarrasa A. "Demencia y pseudodemencia". Tratado de Medicina Interna, Medicine 1990; 69(17-25): 2679-85.
- Cacabelos R. "Tacrina: primera generación de fármacos antidemencia". *Med Clin* 1995 ;105: 105-115.
- Fernández de Gamarra Betolaza, J y Padierna Acero, A. "La atención psicogeriatrica en Euskadi hasta el año 2000". Vitoria-Gasteiz: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 1990.
- Glenner GG, Wong CW. "Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein". *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120:885-890.
- Masters CL, Simms G, Weinman NA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:4245-4249. Citado por la base de datos OMIM (On line Mendelian. Inheritance Inman). Internet.<http://www.3.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>.
- McGeer PL, Aging, "Alzheimer's disease and the cholinergic system". *Can J Physiol Pharmacol*. 1984; 62:741-754.
- Lyon S. "Enfermedad de Alzheimer. Care of the elderly". Ed. Esp, marzo, 1997:73-81.
- Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y et al. "Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene". *Nature* 1995; 376: 775-778.
- Braak H, Braak E. "Pathology of Al D. In: Calne Abed. Neurodegenerative diseases". Philadelphia WB Saunders; 1994: 585-613.
- McKhaun G et coll. "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease". *Neurology* 1984; 34: 939-944.
- Moseley I. "Imaging the adult brain". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:7-21.
- Evans D. "Estimated prevalence of Alzheimer's disease in the United States". *Milbank Q*. 1990; 68: 267-289.
- Lobo A, Sanz P et al. "The prevalence of dementia and depression in the elderly community of a Southern European population". *Arch Gen Psychiatry* 1995: 585-613.
- Gobierno Vasco. Departamento de Economía y Planificación. "Escenarios demográficos. Horizonte 2016". Serie Documentos de Economía nº 7, Septiembre 1990.
- Glennie J. "The efficacy of Tacrine and the measurement of outcomes in Alzheimer's Disease". CCOHTA. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Issue 5.0. 1997.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental Scale: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". *J Psychiatr Res*, 1975; 12: 189-98.
- Rose WG, Mosh RC, Davis KL. "A new rating scale for Alzheimer's Disease". *Am J Psychiatry* 1984; 141:1356-64.
- Pfeiffer E. "A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients". *J Am Geriatr Soc* 1975: 23: 433-41.
- Dejong R, Osterland OV, Roy GW. "Measurement of quality of life changes in patients with Alzheimer's Disease". *Clin Ther* 1989; 11: 545-54.
- Lawton MP, Brody EM. "Assessment of older people: self maintaining and instrumental activities of daily living". *Gerontologist* 1969; 9:176-86.
- Spiegel R, Brunner C, Ermini D et al. "A new behavioral assessment scale for geriatric out-and in-patients: the NOSGER". *J Am Geriatr Soc* 1991: Apr; 39(4): 339-47.
- Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. "The association between quantitative measures of dementia of the Alzheimer's type". *Arch Neurol* 1984; 41: 497-9.
- Clinical Global Assessment Scale. In Guy W editor. ECDEU: "Assessment Manual for Psychopharmacology". Rockville (MD) US Dept of Health Education and Welfare. National Institut of Mental Health. 1976; 218-22.
- Knopfman DS, Knapp MJ, Gracon SI et al. "The Clinician Interview Based Impression (CIBI): a clinician's global change rating scale in Alzheimer's Disease". *Neurology* 1994; 44: 2315-21.
- Elliot GR, Eisdorfer C editors. "Stress and human health" New York: Springer Verlag; 1982.
- Haley E, Levine EG, Brown SL et al. "Stress, appraisal coping and social support as predictors of adaptational outcome among dementia caregivers" *Psychol Aging* 1987; 2: 323-30.
- Hollister L, Gruber N. "Drug treatment of Alzheimer's Disease: effects on caregiver burden and patient quality of life" *Pharmacoeconomics* 1995 jan 8(1): 47-55.
- Knopman D, Gracon S. "Observations on the short-term -natural history- of probable Alzheimer's Disease

- in a controlled clinical trial". *Neurology* 1994; 44: 260-5.
31. Woodward MC. "Tacrine, for and against". *Aust J Hosp Pharm.* 1995; 25 (6).
32. Knapp Mj, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI et al. "A 30 week Randomized Controlled Trial of High-Dose Tacrine in Patients with Alzheimer's Disease". *JAMA* 1994; 271: 985-91.
33. Egger SA, Levy R, Sahakian BJ. "Tacrine in Alzheimer's Disease". *Lancet* 1991; 337: 989-92.
34. Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, Davis CS, Woolson RF, Gracon SI et al. "A Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Tacrine for Alzheimer's Disease". *New Engl J Med* 1992; 327: 1253-9.
35. Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, lewis KW, Sadowsky CH, Dolan-Ureno J et al. "A Controlled Trial of Tacrine in Alzheimer's Disease". *JAMA* 1992; 268: 2523-9.
36. Nawab Qizilbash N, Jacqueline Birks, Jesús López Arrieta, Sarah Lewington, Samuel Szeto. "The efficacy of tacrine in Alzheimer's disease". In: Beppu H, Huppert F, Kaye J, Qizilbash N (Coordinating Editor), Schneider L, van Dongen M (eds). *Dementia & Cognitive Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews*, [updated 03 June 1997]. Available in The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration; Issue 3. Oxford: Update Software; 1997. Updated quarterly.
37. López Arrieta J, Rodríguez Artalejo F. "Methodology, results and quality of clinical trials of tacrine in the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review of the literature". *Age and Ageing* 1998; 27: 161-179.
38. Rogers SL, Friedhoff LT and the Donepezil Study Group. "The Efficacy and Safety of Donepezil in Patients with Alzheimer Disease: Results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *Dementia* 1996; 7: 293-303.
39. Threlkeld Ds, editor. "Drug Facts and Comparisons". St Louis: Facts and Comparisons, 1997.
40. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M et al. "A Controlled Trial of Selegiline, Alpha-Tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's Disease". *N Engl J Med* 1997; 336: 1216-22.
41. Drachman DA, Leber P. "Treatment of Alzheimer's Disease. Searching for a Breakthrough, settling for less". *N Engl J Med* 1997; 336: 1245-7.
42. Qizilbash N, López Arrieta J and Birks J. "Nimodipine in the Treatment of Primary Degenerative, Mixed and Vascular Dementia". (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software; 1998. Updated quarterly.
43. Lee KH. Piracetam "Drug Evaluation Monographs". En: Gelman CR, Rumack BH, Hess AJ, editores. DRUG-DEX(R) System. MICROMEDEX, Inc. Englewood, Colorado, Dec 1997.
44. Flicker L, Grimley Evans J. "The efficacy of piracetam in patients with dementia or cognitive impairment". In: Grimley Evans J (Coordinating Editor), Birks J, Huppert F, Jones R, Kaye J, Qizilbash N, Schneider L (eds.) *Dementia & Cognitive Impairment Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews*, [updated 02 December 1997]. Available in The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration; Issue 1. Oxford: Update Software; 1998. Updated quarterly.
45. Thompson TL, Filley CM, Mitchell WD, Culig KM, Verde ML, Bynny RL. "Lack of Efficacy of Hydergine in Patients with Alzheimer's Disease". *N Engl J Med* 1990; 323: 445-8.
46. Schneider LS, Olin JT. "Overview of Clinical Trials of Hydergine in Dementia" *Arch Neurol* 1994; 51(8): 787-98.
47. Hay JW et al. "The Economic Costs of Alzheimer's Disease". *Am J Public Health* 1987; 77: 1169-1175.
48. Ernst RL. "The US Economic and Social Costs of Alzheimer's Disease Revisited". *Am J Public Health.* 1994; 84: 1261-1264.
49. Lubeck D et al. "Potential effect of tacrine on expenditures for Alzheimer's disease". *Med. Interface* 1994; 7(10): 130-8.
50. Max W. "The cost of Alzheimer's Disease. Will Drug Treatment Ease the burden". *Pharmacoeconomics* 1996; 9(1): 5-10.
51. Souëtre EJ et al. "Economic Analysis of Alzheimer's Disease in outpatients: Impact of Symptom Severity". *Int Psychogeriatr.* 1995; 7(1): 115-22.
52. Henke CJ et al. "The Economic Impact of Tacrine in the Treatment of Alzheimer's disease". *Clinical Therapeutics* 1997; 19 (2): 330-45.
53. "Estudio sobre necesidades sociales, sanitarias y carga familiar". AFADES. Alava (pendiente de publicación) 1997.
54. Padierna JA, Martínez E. Demencia y carga familiar. *Psiquis* 1988; 58-63.
55. Eustat. Instituto de Estadística. "Estadística de Servicios Sociales.(Entidades y Centros)". 1995.
56. Revista Actualidad Nacional 7 días. "El precio del Olvido" nº 339, 1997; pag 6.
57. "Cost: Measuring the economic burden of Alzheimer's disease care". *J Nurs Adm* 1997; 27(1). P4.
58. Brodaty H. "Carers: training informal carers". *Recent Advances in Psychogeriatrics* 2.Ed. Tom Arie Churchill Livingstone: p. 163-71.
59. Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Levin B. "A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer Disease". *JAMA* 1996; 276:1725-1731.

OTRAS REFERENCIAS

1. Knopman D, Schneider L, Davis K, Gracon S and Smith F. "Long-term tacrine treatment effects". *Neurology* 1998; 50: 567-68.
2. Mundell I. "Is tacrine worth the price". *Inpharma* 1993; 910: 3-4.
3. Hill GB, Forbes WF, Lindsay J and McDowell I. "Life Expectancy and Dementia in Canada: The Canadian Study of Health and Aging". *Chronic Diseases in Canada* 1997; 18: 166-67.
4. Kovach CR. "Alzheimer's Disease: Long-Term care issues". *Issues-Law-Med* 1 1996 Summer VOL/ISS: 12P: 47-56.
5. SBU. "Treatment with neuroleptics. SBU Summary and Conclusions". May 1997.
6. Howel G.J. "Use of tacrine hydrochloride (Cognex®) in private practice". *Acta Neurol Scand* 1996; Suppl. 165: 123-127.
7. Gracon SI. "Evaluation of tacrine hydrochloride (Cognex®) en two parallel-group studies". *Acta Neurol Scand* 1996; suppl. 165: 114-122.
8. Benjamin KL et al. "Public Policy and the Application of Outcomes Assessments: Paradigms Versus Politics." *Medical Care*. 1995; 33, Supl 4: 299-306.
9. Fleming KC et al. "Pharmacologic Therapies in Dementia". *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1116-1123.
10. Gunderson CH. "The impact of new pharmaceutical agents on the cost of neurologic care". *Neurology* 1995; 45: 569-572.
11. Holmes D et al. "Measurement of Service Units and Costs of Care for Persons with Dementia in Special Care Units". *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 1994; 8, Supl. 1: 328-340.
12. Summers WK et al. "Oral Tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer Type". *N Engl J Med* 1986; 315: 1241-5.
13. Thompson C, Thompson G. "Supporting carers of people with Alzheimer's type dementia- a review of the evidence of effectiveness (Protocol)". In: Beppu H, Huppert F, Kaye J, Qizilbash N. (Coordinating Editor), Schneider L, van Dongen M (eds) *Dementia & Cognitive Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews*. (updated 3 June 1997). Available in The Cochrane Library (database on disk and CDROM). The Cochrane Collaboration; Issue 3. Oxford: Update Software; 1997. Updated quarterly.
14. Grafström M, Winblad B. "Family Burden in the Care of the Demented and Nondemented Elderly-A Longitudinal Study". *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1995; 9: 78-86.
15. Schneider LS, Olin JT, Pawluczyk S. "A Double-Blind Crossover Pilot Study of l-Deprenyl (selegiline) Combined with Cholinesterase Inhibitor in Alzheimer's disease". *Am J Psychiatry* 1993; 150: 321-323.
16. Rodriguez J L, Qizilbash N and Birks J. "The efficacy of thiamine in Alzheimer's disease (protocol)". In: Beppu H, Huppert F, Kaye J, Qizilbash N. (Coordinating Editor), Schneider L, van Dongen M. (eds). *Dementia & Cognitive Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews*. (updated 3 June 1997). Available in The Cochrane Library (database on disk and CDROM). The Cochrane Collaboration; Issue 3. Oxford: Update Software; 1997. Updated quarterly.
17. Birks J, Qizilbash N. "The efficacy and safety of selegiline for the symptomatic treatment of Alzheimer's disease (Protocol)". In: Beppu H, Huppert F, Kaye J, Qizilbash N (Coordinating Editor), Schneider L, van Dongen M (eds). *Dementia & Cognitive Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews*. (updated 03 June 1997). Available in The Cochrane Library (database on disk and CDROM). The Cochrane Collaboration; issue 3. Oxford: Update Software; 1997. Updated quarterly.
18. Schneideer et al. "Efficacy of Hydergine for Dementia(protocol)". In: Beppu H, Huppert F, Kaye J, Qizilbash N (Coordinating Editor), Schneider L, van Dongen M (eds). *Dementia & Cognitive Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews*. (updated 3 June 1997). Available in The Cochrane Library (database on disk and CDROM). The Cochrane Collaboration; Issue 3. Oxford: Update Software; 1997. Updated quarterly.
19. Harvey R, Kelly C. "A systematic review of the evidence for the safety and efficacy of Thioridazine in Dementia (protocol)". In: Beppu H, Huppert F, Kaye J, Qizilbash N (Coordinating Editor), Schneider L, van Dongen M (eds). *Dementia & Cognitive Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews*. (updated 3 June 1997). Available in The Cochrane Library (database on disk and CDROM). The Cochrane Collaboration; Issue 3. Oxford: Update Software; 1997. Updated quarterly.
20. Qizilbash N, Birks J. "The efficacy of piracetam in patients with Alzheimer's Disease, vascular dementia or mixed Alzheimer's and vascular dementia (protocol)". In: Beppu H, Huppert F, Kaye J, Qizilbash N (Coordinating Editor), Schneider L, van Dongen M (eds). *Dementia & Cognitive Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews*. (updated 3 June 1997). Available in The Cochrane Library (database on disk and CDROM). The Cochrane Collaboration; Issue 3. Oxford: Update Software; 1997. Updated quarterly.

- 1997). Available in The Cochrane Library (database on disk and CDROM). The Cochrane Collaboration; Issue 3. Oxford: Update Software; 1997. Updated quarterly.
21. Tolbert SR, Fuller MA. "Selegiline in treatment of behavioral and cognitive symptoms of Alzheimer disease". *Annals of Pharmacotherapy* 1996; 30(10): 1122-1129.
 22. Kaye JA, Qizilbash N. "Vitamin E in the treatment of Alzheimer's disease(Protocol)". In: Beppu H, Huppert F, Kaye J, Qizilbash N (Coordinating Editor), Schneider L, van Dongen M (eds). *Dementia & Cognitive Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews* (updated 3 June 1997). Available in The Cochrane Library (database on disk and CDROM). The Cochrane Collaboration; Issue 3. Oxford: Update Software; 1997. Updated quarterly.
 - 23.- Barber CE, Pasley BK. "Family care of Alzheimer's Patients: the role of gender and generational relationship on caregiver outcomes." *The Journal of Applied Gerontology*. 1995; (14): 172-192.
 24. Lovestone S, Graham N and Howard R. "Guidelines on drug treatments for Alzheimer's disease". *The Lancet* 1997; 350: 232-233.
 25. Technology Advisory Committee Minutes. "Alzheimer's Tests: Apolipoprotein (ApoE) and Neuronal Thread Protein (NTP)". Health Care Financing Administration 1997 pag 3.
 26. Cortés Blanco, M. "Aspectos médicos y sociales en el familiar cuidador del demente tipo Alzheimer". *Geriatrica*, 1993; 9(9): 411-414.
 27. Mittelman MS, Ferris Sh, Steinberg G, Shulman E, Mackell JA, Ambinder A and Cohen J "An Intervention That Delays Institutionalization of Alzheimer's Disease Patients: Treatment of Spouse-Caregivers". *The Gerontologist* 1993; 33: 730-740.
 28. Todtman K, Gustafson AW. "The Financial Impact Scale: An Instrument for Assessing Informal Long-Term caregivers". *Journal of Gerontological Social Work*, 1991; 18: 135-147.
 29. Welch HG, Walsh JS, Larson EB. "The cost of Institutional Care in Alzheimer's Disease: Nursing Home and Hospital Use in a Prospective Cohort". *J Am Geriatr Soc*. 1992; 40: 221-224.
 30. Phillips CD, Sloane PD, Hawes C, Koch G, Han J, Spry K, et al. "Effects of Residence in Alzheimer Disease Special Care Units on Functional Outcomes". *JAMA*. 1997; 278: 1340-1344.
 31. Small GW., Rabins PV, Barry PP, Buckholtz NS, Dekosky ST, Ferris SH et al. "Diagnosis and Treatment of Alzheimer Disease and Related Disorders". *JAMA* 1997; 278: 1363-1371.
 32. Stern Y, Tang M, Albert MS, Brandt J, Jacobs DM, Bell K et al "Predicting Time to Nursing Home care and Death in individuals with Alzheimer Disease". *JAMA*. 1997; 277:806-812.
 33. Sooter AJC, Tang M, van Duijn C, Stern Y, Ott A, Bell K. et al. "Apolipoprotein E ϵ 4 and the Risk of Dementia with Stroke". *JAMA*. 1997; 277: 818-821.
 34. UHC (University HealthSystem Consortium). "Drug and Disease Treatment Guidelines Source Book: Current Local Efforts". 312-319.
 35. Marshall M, Gray A, Lockwood A, Green R. "Case management for people with severe mental disorders." In: Adams C, De Jesus Mari J, White P (eds) *Schizophrenia Module of The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (Updated 02 December 1996). Available in The Cochrane Library (database on disk and CDROM). The Cochrane Collaboration; Issue 1. Oxford: Update Software, 1997. Updated quarterly.
 36. Holmes D, Lindeman D, Ory M, Teresi J. "Measurement of Service Units and Costs of Care for Persons with Dementia in Special Care Units". *Alzheimer's Disease and Associated Disorders* 1994; 8: 328-340.
 37. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R et al. "Effects of Age, Sex, and Ethnicity on the Association Between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer Disease". *JAMA* 1997; 278: 1349-1356.
 38. Schneider L, Olin JT, Lyness SA, Chui HC. "Eligibility of Alzheimer's Disease Clinic Patients for Clinical Trials". *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 923-928.
 39. Fox GK, Bowden SC, Bashford GM, Smith DS. "Alzheimer's Disease and Driving: prediction and Assessment of Driving Performance" *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 949-953.