

Impacto del tratamiento con NeuroEPO en la evaluación neuropsicológica de pacientes con Alzheimer

N. Urrutia Amable¹, S. Sosa Pérez¹, D. López Brito¹, A. I. Peñalver Guía², G. Bringas Sánchez², L. Pérez Ruiz³, T. Rodríguez Obaya³, Carmen M. Valenzuela Silva³ y A. Fernández Nin⁴

Resumen

Objetivos: Evaluar la eficacia del tratamiento con NeuroEPO en pacientes cubanos con síndrome demencial tipo Alzheimer leve/moderado, en términos de la reducción en la progresión del deterioro cognitivo y determinar su efecto en las manifestaciones psicoconductuales.

Métodos: Participaron 174 pacientes con diagnóstico de síndrome demencial tipo Alzheimer leve/moderado como parte de un ensayo clínico (EC), aleatorizados en 3 grupos con 58 pacientes cada uno: A y B recibieron dosis de 0,5 mg y 1 mg respectivamente; y C recibió placebo. Se aplicaron pruebas neuropsicológicas a todos los pacientes al inicio del EC, a las 24 y 48 semanas de tratamiento.

Resultados: Se demostró la eficacia del tratamiento con NeuroEPO, con diferencias en el puntaje del ADAScog¹¹, al finalizar el estudio de 8 y 9 puntos en los grupos tratados con relación al grupo placebo ($p=0.000$, IC 95%) en la población por protocolo, mejorando también el porcentaje de cambio del CIBIC Plus ($p=0.000$, IC 95%), con resultados significativos en el resto de las pruebas neuropsicológicas realizadas. Además, éstos lograron una disminución de la sintomatología psicoconductual ($p=0.000$, IC 95%) respecto al grupo control.

Conclusiones: Se evidenció una reducción en la progresión del deterioro cognitivo en los grupos que recibieron NeuroEPO con relación al grupo placebo, reflejada en la mejoría cognitiva y psicoconductual al finalizar el estudio.

Palabras clave:

NeuroEPO, enfermedad de Alzheimer, ensayos clínicos controlados, evaluación neuropsicológica.

Saily Sosa Pérez. Doctor en Medicina. Especialista de 2^{do} grado en Medicina Interna. MC en Longevidad Satisfactoria. Profesor auxiliar, investigador agregado. Hospital General Docente Iván Portuondo, San Antonio de los Baños, Artemisa, zailyosaz@infomed.sld.cu.

Danay López Brito. Lic. Defecología. Profesor asistente. Hospital General Docente Iván Portuondo, San Antonio de los Baños, Artemisa, danaylb@infomed.sld.cu.B

Ana Ivis Peñalver Guía. Lic. en Psicología. MC en Síndromes Demenciales. Profesor Instructor. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, La Habana. anaivisp@infomed.sld.cu

Giosmany Bringas Sánchez. Doctor en Medicina. Especialista de 1^{er} grado en Neurología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, La Habana. giosmany.bringas@inn.sld.cu

Leslie Pérez Ruiz. Lic. en Ciencias Farmacéuticas. MC en Farmacología y en Economía de la Salud. Profesor e investigador auxiliar, Tecnólogo de 1^{er} nivel. Centro de Inmunología Molecular (CIM), La Habana Cuba. leslie@cim.sld.cu.

Teresita Rodríguez Obaya. Doctor en Medicina. Especialista de 1^{er} grado en Histología y Biología Celular. Doctor en Ciencias. Investigador titular y profesor auxiliar. Centro de Inmunología Molecular (CIM), La Habana Cuba. teresita@cim.sld.cu.

Carmen M. Valenzuela Silva. Lic. en Matemática. MC en Ciencias Matemáticas. Mención en estadística y probabilidades. Investigador agregado. Centro de Inmunología Molecular (CIM), La Habana Cuba. carmen.valenzuela@infomed.sld.cu

Ana Fernández Nin. Doctor en Medicina. Especialista de 1^{er} grado en Neurofisiología Clínica. MC en Neurociencia Cognitiva. Centro de Neurociencias de Cuba, La Habana. ana.fernandez@cneuro.edu.cu

¹Hospital General Docente Iván Portuondo, San Antonio de los Baños, Artemisa, Cuba.

²Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN), La Habana, Cuba.

³Centro de Inmunología Molecular (CIM), Playa, La Habana, Cuba.

⁴Centro de Neurociencias de Cuba (CNEURO), La Habana, Cuba.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es considerada actualmente la forma más común de demencia en los adultos mayores, representando alrededor del 60 al 70% de los casos¹. Se considera una demencia neurodegenerativa primaria, actualmente irreversible y progresiva, cuyo origen no es atribuible a una sola causa, sino que en ella concurren múltiples factores de riesgo².

La evaluación neuropsicológica constituye un pilar necesario que complementa el diagnóstico clínico e imagenológico, contribuyendo a la detección de los principales déficits cognitivos y psicoconductuales en las personas que padecen esta enfermedad. La EA se caracteriza por un comienzo insidioso, con pérdida de la memoria episódica, dificultades para aprender y retener nueva información, desorientación en tiempo y espacio, comprometiendo también la memoria autobiográfica. Ello correlaciona con alteraciones relacionadas con la anatomofisiología de la corteza entorrinal y el hipocampo³. Dichas características tipifican su fase prodrómica. En fases medianamente avanzadas, cuando las alteraciones anatomopatológicas progresan hacia zonas corticales temporales laterales, suelen aparecer alteraciones en los procesos del lenguaje y la memoria semántica, con dificultades evidentes en la comprensión del lenguaje y la fluencia verbal. En etapa más avanzada, aparecen otras alteraciones mayores relacionadas con afectaciones en las regiones temporoparietales y frontales del cerebro, que derivan posteriormente en la muerte como desenlace fatal.

Paralelamente, junto al espectro de disfunciones cognitivas, la aparición de síntomas no cognitivos o psicoconductuales también caracterizan esta enfermedad. La depresión, agitación, agresividad verbal y física, alucinaciones y delirios constituyen los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes, requiriendo tratamiento farmacológico por parte de autoridades competentes para su alivio o compensación.

El enfoque terapéutico o farmacológico de la EA actualmente es sintomático y no curativo. Las dificultades diagnósticas por la heterogeneidad de la enfermedad, las asociadas al uso de biomarcadores

y la escasa eficacia de los fármacos en uso, determinan un tremendo desafío para el desarrollo de fármacos eficientes en este ámbito. Disímiles ensayos clínicos (ECs) con diversos productos para el tratamiento de la EA han fracasado, otros aún continúan en la búsqueda de eficacia, seguridad o una posible cura⁴.

Existe una gran diversidad de estudios farmacológicos que han evaluado su eficacia a través de la utilización de pruebas neuropsicológicas como escalas, tests o baterías de evaluación. Por ejemplo, la eficacia de galantamina (reminyl[®], razadyne[®]), donepezilo (aricept[®], lixben[®]), rivastigmina (exelon[®], prometax[®]), memantina (ebixa[®], axura[®]) y aducanumab (aduhelm[®]); se ha analizado en ECs aleatorizados controlados con placebo⁵⁻⁹. Generalmente se han utilizado las siguientes pruebas neuropsicológicas: Escala de Evaluación de la EA Subescala cognitiva (*ADAScog*¹¹, *ADAScog*¹³ por sus siglas en inglés), Escala de Estudio Cooperativo sobre Actividades de la Vida Diaria en la EA (*ADCS-ADL* por sus siglas en inglés), Escala de Clasificación Clínica de la Demencia-Suma de Casillas (*CDR-SB* por sus siglas en inglés), Miniexamen del Estado Mental (*MMSE* por sus siglas en inglés), Escala de Impresión Global de Cambios (*CIBIC Plus* por sus siglas en inglés) o Batería de Deterioro Severo (*SIB* por sus siglas en inglés). Su utilización ha permitido brindar información valiosa sobre el funcionamiento cerebral, a través de la medición de sus capacidades cognitivas antes y después de la terapia farmacológica; sin embargo, en Cuba no se cuenta con ninguna experiencia preliminar en personas con EA.

Desde finales del siglo pasado hasta el presente, diversos han sido los estudios no clínicos encaminados a demostrar que la eritropoyetina humana recombinante (EPOhr), además de su acción hematopoyética, ofrece neuroprotección¹⁰ debido a sus propiedades antioxidantes¹⁰, anti-inflamatorias¹¹, neurotróficas¹² y angiogénicas¹³.

En Cuba, desde el año 1998 el Centro de Inmunología Molecular (CIM) produce la EPOhr, por lo que ha desarrollado una eritropoyetina con bajo contenido de ácido siálico no hematopoyética (NeuroEPO); ampliamente estudiada con iguales acciones neuroprotectoras que su antecesora^{14,15,16}.

En humanos la NeuroEPO ha obtenido resultados importantes en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson en estadio I-II, demostrando seguridad del producto en el esquema empleado con mínimos eventos adversos¹⁷; así como en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 2, sin riesgos de efecto hematopoyético¹⁸.

Teniendo en cuenta que la EA constituye la sexta causa de muerte en nuestro país y la primera en costos económicos y necesidades de cuidado, se consideró la propuesta de su uso en pacientes con esta patología aportando una nueva opción de tratamiento para esta enfermedad.

Los objetivos del presente estudio fueron evaluar la eficacia del tratamiento con NeuroEPO, en pacientes cubanos con síndrome demencial tipo Alzheimer leve/moderado en términos de la reducción en la progresión del deterioro cognitivo y determinar su efecto en las manifestaciones psicoconductuales.

Métodos

Participantes y criterios diagnósticos

En este estudio participaron 174 pacientes con diagnóstico de síndrome demencial tipo Alzheimer leve/moderado, de acuerdo con los criterios del Instituto Nacional de Envejecimiento-Asociación Alzheimer del 2011 (*NIA-AA por sus inglés*) y criterios de grado leve/moderado según la Escala Global de Deterioro (*GDS, por sus inglés*). Los mismos formaron parte de un EC fase 2-3, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, adaptativo y a doble ciego con código en el registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC00000232, fecha 01 de febrero de 2017).

Se asumieron diversos criterios de inclusión, de exclusión, así como de interrupción del tratamiento y/o de salida del estudio.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con edad igual o superior a 50 años.
2. Pacientes con GDS de 3 a 5 puntos.
3. Pacientes con las vías aéreas permeables.

4. Pacientes y/o tutor que otorguen su consentimiento de participación en el estudio mediante la firma del modelo de consentimiento informado.
5. Paciente con cuidador o tutor legal capacitado física y mentalmente dispuesto a colaborar con la investigación.

Criterios de exclusión:

1. Negativa del paciente o del cuidador (en caso de que el paciente esté incapacitado) a participar en el estudio.
2. Incapacidad mental evidente u otra limitación que impida al paciente o cuidador firmar su consentimiento o dificulte las evaluaciones del estudio.
3. Pacientes con síntomas o signos neurológicos que sugieran otra causa de demencia.
4. Trauma de cráneo o cirugía intracraneal reciente.
5. Trastornos de la coagulación conocidos.
6. Pacientes donde se demuestre coexistencia de otra enfermedad o proceso que conlleve a importante discapacidad (cáncer, embolismo séptico, endocarditis, enfermedad mieloproliferativa, creatinina > 3 mg/dL (265µmol/L), hiperpotasemia > 5,0 mmol/L, trastornos hepáticos, renales o cardíacos crónicos/severos).
7. Pacientes con historia de hipersensibilidad a la EPO-hr.
8. Pacientes con alergia conocida a alguna de las sustancias activas que componen el producto.
9. Pacientes que presenten irritación nasal (estornudos) o secreción nasal antes de iniciar el tratamiento.
10. Pacientes que presenten crisis de asma en el momento del inicio del tratamiento.
11. Pacientes que estén recibiendo tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa (I-AChE) o memantina.
12. Pacientes que estén recibiendo tratamiento con psicoactivos (benzodiazepinas) que comprometan los resultados del ensayo clínico o exámenes neuropsicológicos.
13. Pacientes con antecedentes de alcoholismo y/o drogodependencia.

Criterios de interrupción del tratamiento y/o de salida:

1. Aparición de alguno de los criterios de exclusión.
2. Abandono voluntario del paciente.
3. Fallecimiento del paciente.
4. Pacientes que suspendan el tratamiento en más de 3 dosis.

El estudio se realizó en un periodo de dos años (diciembre 2017 a septiembre 2020) y los sujetos fueron evaluados en el Hospital Iván Portuondo, provincia Artemisa y en el Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN), La Habana, Cuba.

Los sujetos se asignaron aleatoriamente a tres grupos de tratamiento:

Grupo A (58 pacientes): Dosis 0,5 mg de NeuroEPO 3 veces por semana durante 4 semanas (período de inducción) y posteriormente se continuó con igual dosis y esquema por 44 semanas (período de mantenimiento).

Grupo B (58 pacientes): Dosis 1,0 mg de NeuroEPO 3 veces por semana durante 4 semanas (período de inducción) y posteriormente dosis 0,5 mg 3 veces por semana por 44 semanas (período de mantenimiento).

Grupo C (58 pacientes): La mitad de los pacientes recibieron el tratamiento de inducción del grupo A y la otra el correspondiente al grupo B utilizando en cada caso placebo. Posteriormente dosis 0,5 mg 3 veces por semana por 44 semanas (período de mantenimiento).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica de cada centro participante. El consentimiento informado fue obtenido de cada paciente, representante legal o cuidador.

Materiales/instrumentos

A todos los pacientes se les aplicó una batería de pruebas neuropsicológicas conformada por los siguientes instrumentos:

- ADAScog¹⁹: Se consideró como criterio de evaluación de eficacia una reducción en el puntaje al finalizar el estudio de 2-3 puntos respecto al grupo control.
- CIBIC-Plus²⁰: Para evaluar cambios acordes a la impresión clínica según puntaje obtenido. La escala establece un rango de 0 a 7 puntos, con una puntuación creciente de acuerdo con un mayor deterioro cognitivo.
- Test del Trazo²¹ (*TMT por sus siglas en inglés*): Para evaluar funciones ejecutivas, flexibilidad mental y atención en las condiciones A y B de acuerdo con el tiempo ejecución en segundos y la velocidad de respuesta (B-A), donde a una mayor velocidad de respuesta, menor empeoramiento de las funciones evaluadas.
- Test del Dígito Span²² (Digit Span Test): Para evaluar atención sostenida (dígitos en progresión) y memoria de trabajo (dígitos en regresión), donde a mayor cantidad de números recordada, menor empeoramiento de las funciones evaluadas.
- Test de fluidez verbal²¹ (fonológica y semántica): Se aplicaron las variantes fonológicas (letra P) y semántica (animales) donde a mayor cantidad de palabras o nombres evocados en 1 minuto de respuesta, menor empeoramiento en la fluidez verbal.
- Evaluación Cognitiva de Montreal²³ (*MoCA por sus siglas en inglés*): Un puntaje igual o superior a 26 se considera normal.
- Figura modificada por Benson²⁴: Para evaluar función visuoespacial y memoria visual con un puntaje total de 16 puntos, más el punto de bonificación (si procede). A menor puntaje obtenido, mayor empeoramiento en las funciones analizadas.
- Inventario Neuropsiquiátrico de Cumming²⁵ versión original sin escalas de alimentación y sueño (*NPI por sus siglas en inglés*): Para evaluar las manifestaciones psicoconductuales, con un puntaje máximo de 120 puntos, donde a mayor puntuación mayor empeoramiento desde el punto de vista neuropsiquiátrico.

Procedimiento

El tratamiento duró 48 semanas y fueron un total de 144 administraciones por paciente. El producto de investigación y el placebo se administraron por vía nasal a las dosis y esquemas declarados anteriormente.

El tratamiento fue ambulatorio, los pacientes acudieron a su sitio de inclusión para recibir el producto. Se realizó una evaluación cognitiva y neuropsicológica al momento cero (antes de administrar el tratamiento), a las 24 y 48 semanas de haber iniciado el mismo.

La evaluación neuropsicológica se llevó a cabo por los especialistas de las instituciones involucradas, dos neuropsicólogos por cada sitio clínico. Antes de comenzar el estudio, todos recibieron un taller de entrenamiento respecto a la aplicación y evaluación de las pruebas neuropsicológicas seleccionadas. Cada neuropsicólogo evaluó al mismo paciente en cada uno de los momentos del estudio (inicio, 24 y 48 semanas), de esta forma se evaluó la confiabilidad inter-evaluador.

La batería de pruebas neuropsicológicas se le aplicó a todos los sujetos al inicio, 24 y 48 semanas de tratamiento.

Todas las pruebas neuropsicológicas aplicadas fueron corregidas según la edad y la escolaridad de cada paciente²¹⁻²⁶.

Análisis estadístico

El procesamiento estadístico se llevó a cabo a través de los sistemas: SPSS versión 25.0, STATISTICA versión 6.1, R versión 3.2.4, EPIDAT versión 3.1 y WinBugs versión 1.4.

Para evaluar eficacia del tratamiento de acuerdo con el comportamiento de las variables analizadas, se ajustó un modelo de ANOVA con mediciones repetidas para evaluar los efectos “tratamiento”, “tiempo” e “interacción tratamiento-tiempo”, previa verificación de los supuestos para la validez de este: aproximación de los datos por una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov), homogeneidad de varianzas (prueba de Levene)

y simetría compuesta (prueba de esfericidad de Mauchly).

Se evaluó la diferencia inicio-final en cada grupo tratado respecto al grupo control usando la prueba t de Student (previa verificación de los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas) o la prueba de U de Mann-Whitney. Se estimó la diferencia y el intervalo de confianza al 95 % para la diferencia media entre cada grupo de tratamiento respecto al grupo control.

Resultados

De los 174 pacientes que participaron en el ensayo clínico, 148 (85.1%) se analizaron en el escenario por protocolo (PP) según el tratamiento recibido. Los grupos fueron homogéneos de acuerdo con las características demográficas y de base, con la excepción del color de la piel; predominando el color de piel blanco. La mediana de edad se encontró alrededor de los 74 años y más del 70% de los pacientes fueron del sexo femenino (tabla 1).

Al comparar los valores de la semana 48 con los iniciales, los grupos tratados disminuyeron el valor del ADAScog₁₁, mientras que el placebo lo aumentó, con diferencias estadísticamente significativas; obteniéndose una mediana de diferencia de -4 (IC 95%: -17; 6) y -5 (IC 95%: -14; 13) para los grupos de 0.5 mg y de 1.0 mg respectivamente y de 4 (IC 95%: -4; 16) para el placebo (p=0.000). Se obtuvieron diferencias en el valor del ADAScog₁₁ de 8 y 9 puntos en los grupos tratados respecto al control (tabla 2).

Además, se evaluaron los cambios en el ADAScog₁₁ estratificando según el estadio de la enfermedad con la aplicación del GDS. El análisis reflejó que, en ambos estadios, los grupos tratados disminuyeron el valor del ADAScog₁₁, mientras que el grupo control lo aumentó; siendo significativa la diferencia respecto al placebo (p=0.000). En el estadio leve, la diferencia de los grupos tratados respecto al control fueron 7.0 (IC 95% 4.8; 9.2) y 8.0 (IC 95% 5.3; 10.7) para los grupos de 0.5 y 1.0 mg respectivamente. Referente al estadio moderado se obtuvo una diferencia de 9.0 (IC 95% 5.0; 13.0)

Tabla 1. Características demográficas y de base para la población PP según tratamiento recibido.

Características demográficas y de base		PP			
		Grupo A N%	Grupo B N%	Grupo C N%	Total N%
N		50 (100.0)	49 (100.0)	49 (100.0)	148 (100.0)
Edad	Mediana ± RI (Mín;Máx)	75.0 ± 9.0 (56; 85)	73.0 ± 9.0 (52; 86)	73.0 ± 13.0 (51; 84)	74.0 ± 9.0 (51; 86)
Sexo	Femenino	35 (70)	36 (73.5)	35 (71.4)	106 (71.6)
	Masculino	15 (30)	13 (26.5)	14 (28.6)	42 (28.2)
Color de la piel	Blanca	37 (74.0)	44 (89.8)	46 (93.9)	127 (85.9)
	Negra	6 (12.0)	1 (2.0)	0	7 (4.7)
	Mestiza	7 (14.0)	4 (8.2)	3 (6.1)	14 (9.4)
	Ninguno	11 (22.0)	9 (18.4)	11 (22.4)	31 (20.9)
Nivel de escolaridad	6to grado	15 (30.0)	18 (36.7)	12 (24.5)	45 (30.4)
	9no grado	8 (16.0)	10 (20.4)	14 (28.6)	32 (21.6)
	12vo grado	7 (14.0)	12 (24.5)	7 (14.3)	26 (17.6)
	Universitario	9 (18)	0	5 (10.2)	14 (9.5)

Tabla 2. Evaluación de eficacia según ADAScog₁₁. Población PP, corrección de Bonferrony para el error (alfa=0.016).

ADAScog ₁₁ N (%)		0.5 mg N (%)	1.0 mg N (%)	placebo N (%)	p (Kruskall-Wallis)
N		50 (100.0)	49 (100.0)	49 (100.0)	
	Mediana ± RI	22.0 ± 11.0	22.0 ± 14.0	22.0 ± 11.0	0.706
Inicial	Mediana ± RI	15.5 ± 13.0	18.0 ± 13.0	26.0 ± 15.0	0.000
48 semanas					(vs.grupo placebo)
p (Wilcoxon)	Inicial-48 semanas	0.000	0.000	0.000	
	Mediana ± RI	-4.0 ± 4.0	-5.0 ± 5.0	4.0 ± 6.0	0.000
					(vs.grupo placebo)
	Dif. vs. grupo placebo	8.0 (1.0)	9.0 (1.1)		
	IC 95% Dif	(6.0; 10.0)	(6.8; 11.2)		
	P(θ>2ptos.)	1.000	1.000		
	P(θ>3ptos.)	1.000	1.000		

RI: rango intercuartílico; Dif: diferencia; IC: intervalo de confianza.

Tabla 2. Evaluación de eficacia según ADAScog₁₁ de acuerdo con el estadio. Población PP.

ADAScog ₁₁ (48 semanas - Inicial)		0.5 mg N (%)	1.0 mg N (%)	placebo N (%)	p (Kruskall-Wallis)
N		34	29	36	
Leve	Mediana ± RI	-4.0 ± 3.0	-5.0 ± 5.0	3.0 ± 6.0	0.000
					(vs. grupo placebo)
	Dif. vs. grupo placebo	7.0 (1.1)	8.0 (1.4)		
	IC 95% Dif	(4.8; 9.2)	(5.3; 10.7)		
	P(θ>2ptos.)	1.000	1.000		
	P(θ>3ptos.)	1.000	1.000		

Tabla 2. Evaluación de eficacia según ADAScog₁₁ de acuerdo con el estadio. Población PP. (continuación)

ADAScog ₁₁ (48 semanas - Inicial)		0.5 mg	1.0 mg	placebo	p (Kruskall-Wallis)
		N (%)	N (%)	N (%)	
Moderado	N	16	20	13	
	Mediana ± RI	-3.0 ± 6.0	-4.0 ± 7.0	6.0 ± 4.0	0.000 (vs. grupo placebo)
	Dif. vs. grupo placebo	9.0 (2.0)	10.0 (2.0)		
	IC 95% Dif	(5.0; 13.0)	(6.0; 14.0)		
	$P(\theta > 2_{ptos.})$	1.000	1.000		
	$P(\theta > 3_{ptos.})$	0.998	1.000		

RI: rango intercuartílico; Dif: diferencia; IC: intervalo de confianza.

y 10.0 puntos (IC 95% 6.0; 14.0) para los grupos de 0.5 y 1.0 mg (tabla 2). La magnitud de los cambios en los pacientes leves fue ligeramente superior que en los pacientes moderados en los 3 grupos de estudio. La mediana de cambio de los sujetos en estadio moderado fue el doble que la de los sujetos leves, lo cual se corresponde con la evolución natural de la enfermedad.

Con el análisis de CIBIC plus se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos, en los diferentes momentos de evaluación. A las 24 semanas, el 42,9% de los pacientes del grupo placebo empeoró, mientras que más del 50% de los pacientes de los grupos tratados con el fármaco mejoraron de acuerdo con la impresión clínica global con resultados significativos ($p=0.000$) (tabla 3). A la semana 48, se obtuvo una mediana de 3 puntos (IC 95%: 1; 5) y 2 puntos (IC 95%: 1; 7) en los grupos tratados con 0,5 mg y 1.0 mg respectivamente; mientras que el placebo mostró una mediana de 6 puntos (IC 95%: 5; 7). El porcentaje de pacientes con mejoría cognitiva fue de 76.0% y 79.6% para los grupos de NeuroEPO de 0.5 mg y 1.0 mg. El 98 % de los sujetos del grupo control empeoraron, detectándose diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.000$), de acuerdo con la impresión de cambio basada en la entrevista con el médico y el cuidador.

A su vez, se detectó en cada grupo y de manera global, una correlación lineal significativa entre

el cambio en el ADAScog₁₁ y el puntaje de CIBIC plus en la evaluación de los 12 meses, lo que indica que los pacientes que incrementaron el ADAScog₁₁, tuvieron mayores valores en CIBIC plus y los pacientes con valores pequeños en el incremento del ADAScog₁₁, tuvieron una evaluación cuantitativamente menor en esta escala (figura 1).

El comportamiento del TMT evidenció en ambas condiciones (A y B), una disminución en el tiempo de realización del test en los grupos tratados respecto al grupo control en la semana 48 del estudio ($p<0.005$) (figura 2). Dichas variaciones se correspondieron con mejorías en la flexibilidad mental y el proceso atencional, procesos cognitivos evaluados en esta prueba. Respecto a la velocidad de respuesta (B - A), no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.403$).

El análisis estadístico de la Figura modificada por Benson evidenció que los grupos tratados tuvieron un aumento de la mediana en el tiempo tanto para la copia, como para el recuerdo; mientras que el grupo control disminuyó este valor en iguales condiciones. Se obtuvo diferencia significativa a las 24 y 48 semanas entre los grupos tratados respecto al control ($p < 0.003$ y $p=0.000$) respectivamente para la copia de la figura. Por su parte en el recuerdo hubo diferencia estadísticamente significativa a la semana 48 entre el grupo de NeuroEPO 0,5 mg vs. placebo ($p=0.010$) (tablas 3 y 4).

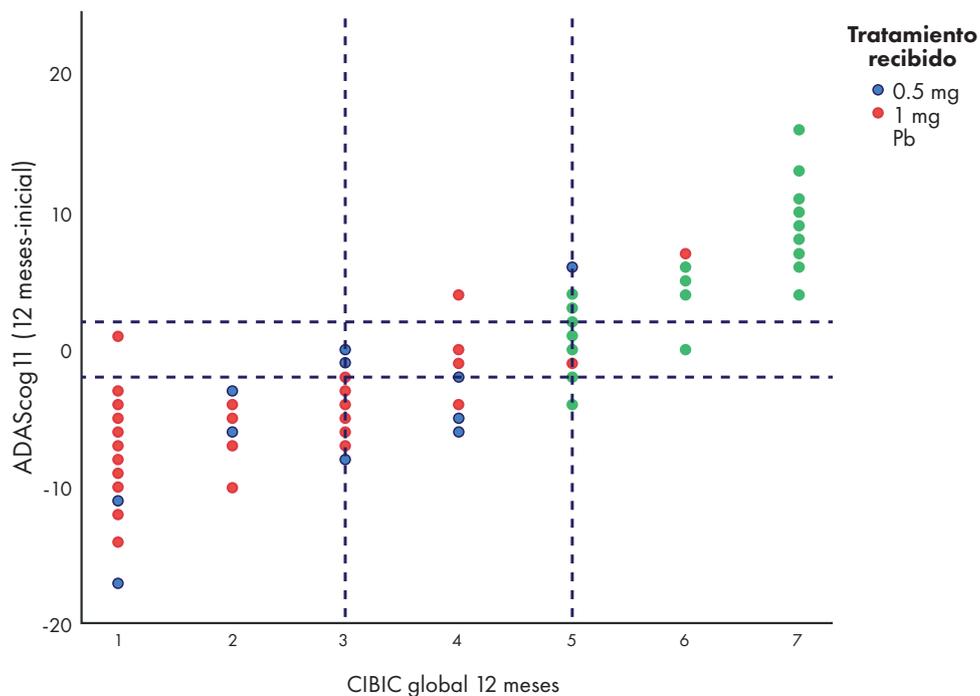


Figura 1. Correlación ADAScog₁₁ vs CIBIC plus. Población PP.
Pb: grupo placebo

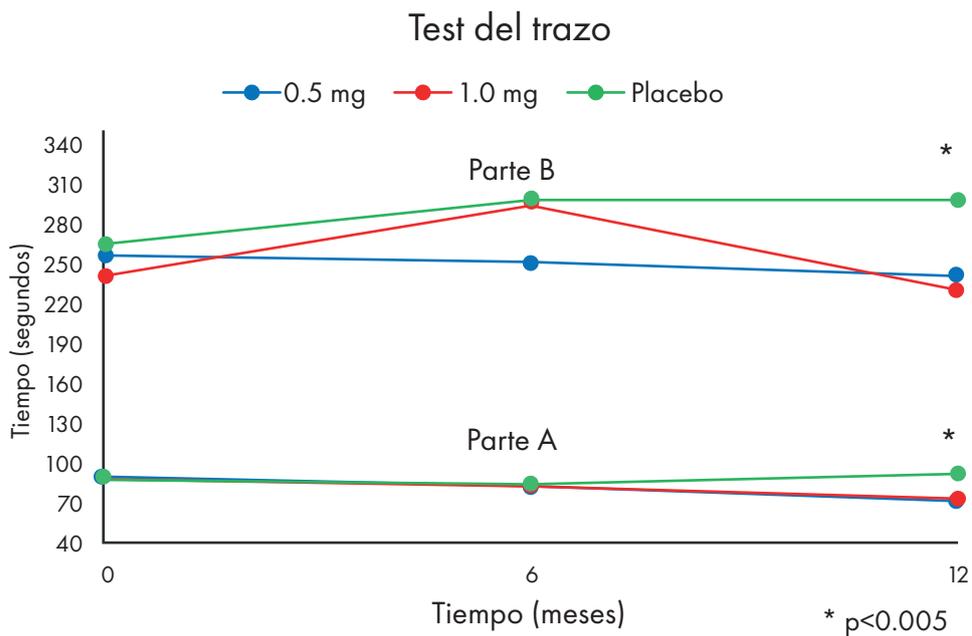


Figura 2. Correlación ADAScog₁₁ vs CIBIC plus. Población PP.
Pb: grupo placebo

Tabla 3. Cambios en la escala CIBIC plus (PP según tratamiento recibido).

CIBIC plus		Grupo A N (%)	Grupo B N (%)	Grupo C N (%)	P (χ^2)
N		50 (100.0)	49 (100.0)	49 (100.0)	
6 meses	Mejóro	28 (56.0)	29 (59.2)	9 (18.4)	0.000
	Estable	18 (36.0)	15 (30.6)	19 (38.8)	
	Empeoró	2 (4.0)	4 (8.2)	21 (42.9)	
	No evaluado	2 (4.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	
	Mejóro	38 (76.0)	39 (79.6)	0	
	Estable	12 (24.0)	8 (16.3)	1 (2.0)	
12 meses	Empeoró	0	2 (4.1)	48 (98.0)	0.000
	Dif. vs. grupo C	76.0	79.6		
	IC 95% Dif	(62.1; 89.9)	(66.3; 92.9)		

Tabla 4. Figura modificada por Benson en los grupos de estudio. Población PP. Corrección de Bonferroni para el error (alfa=0.016).

		0.5 mg N (%)	1.0 mg N (%)	Placebo N (%)	p (Kruskal-Wallis)	
N		49	49	48		
Copia (puntos)	Inicial	Mediana \pm RI	15.0 \pm 5.0	15.0 \pm 5.0	0.770	
	24 semanas	Mediana \pm RI	17.0 \pm 3.0	15.0 \pm 3.0	14.0 \pm 6.0	0.003
		Mediana \pm RI	17.0 \pm 2.0	17.0 \pm 3.0	13.0 \pm 8.0	(vs.grupo placebo)
	p (Wilcoxon)	0-24 semanas	0.113	0.252	0.002	0.000
		24-48 semanas	0.502	0.044	0.009	
		0-48 semanas	0.093	0.024	0.000	
N		49	49	48		
Recuerdo (puntos)	Inicial	Mediana \pm RI	2.0 \pm 4.0	0.0 \pm 4.0	2.0 \pm 4.0	0.097
	24 semanas	Mediana \pm RI	4.0 \pm 7.0	0.0 \pm 7.0	2.0 \pm 4.0	0.295
		Mediana \pm RI	4.0 \pm 9.0	2.0 \pm 8.0	0.0 \pm 4.0	0.010
	p (Wilcoxon)	0-24 semanas	0.006	0.015	0.433	(0.5mg vs. placebo)
24-48 semanas		0.007	0.007	0.001		
0-48 semanas		0.001	0.000	0.285		

RI: rango intercuartílico.

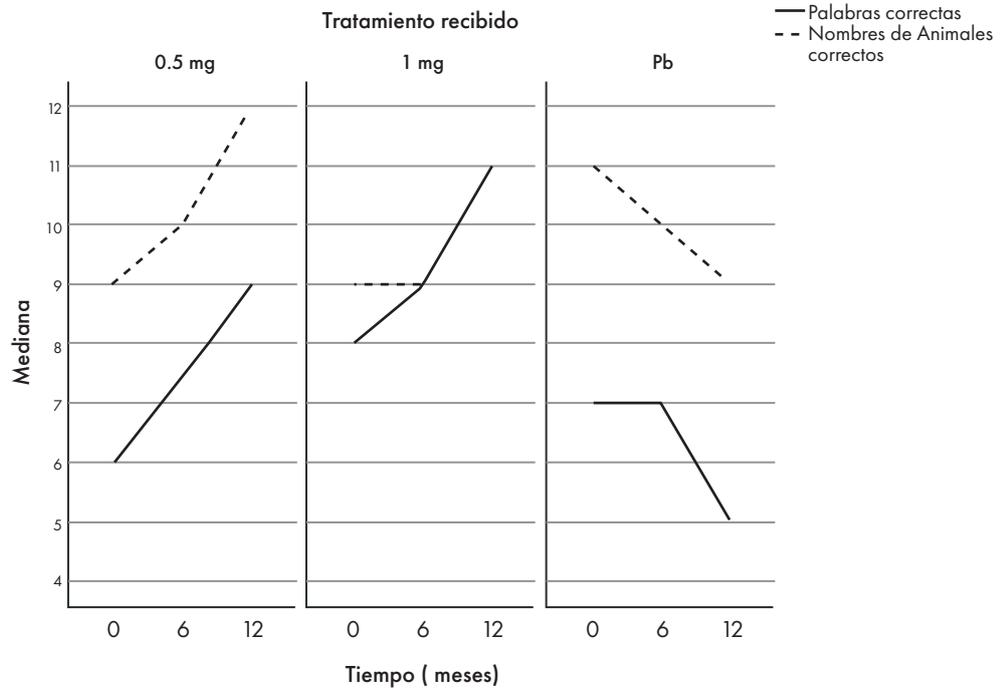


Figura 3. Variaciones en el test de fluidez verbal.
Población PP. Pb: grupo placebo

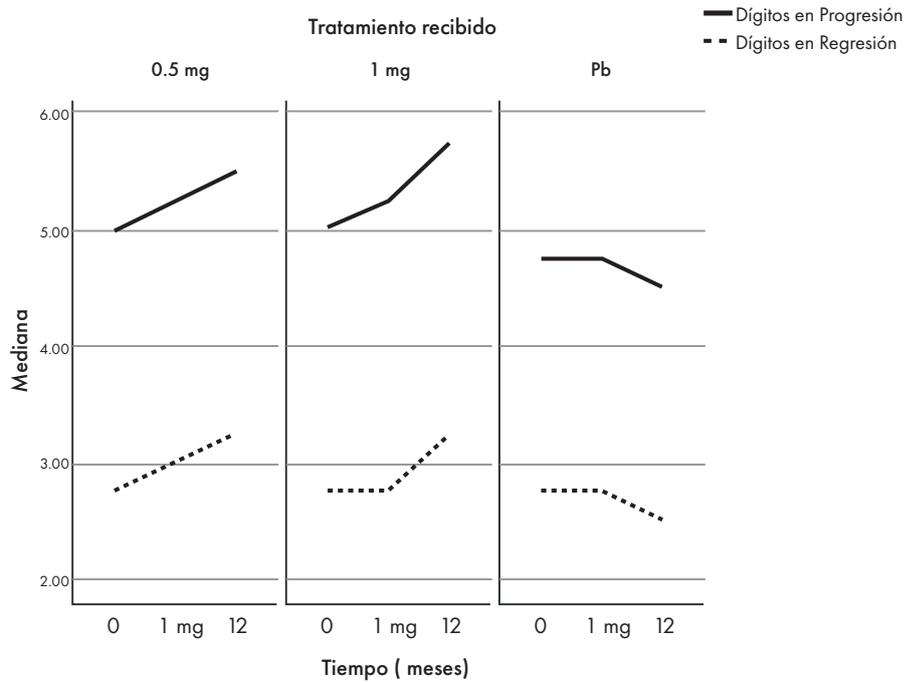


Figura 4. Variaciones en el Dígit Span.
Población PP. Pb: grupo placebo

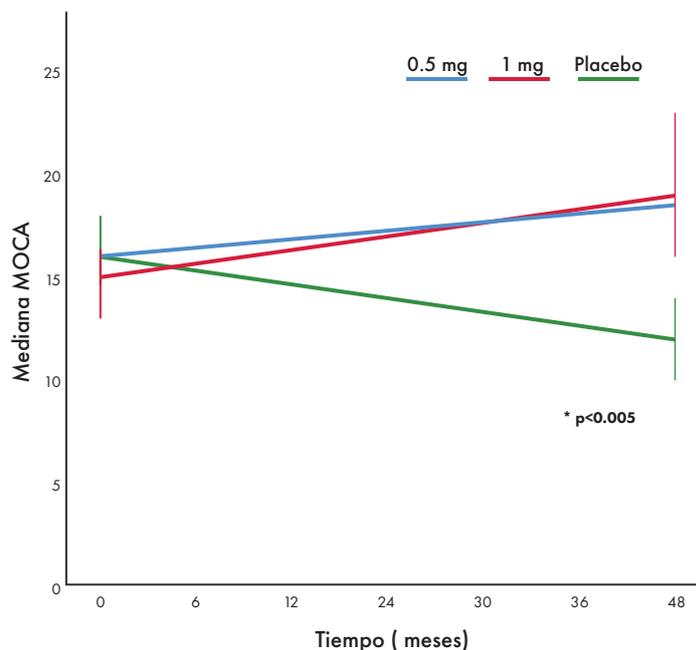


Figura 5. Variaciones en MoCA. Población PP.

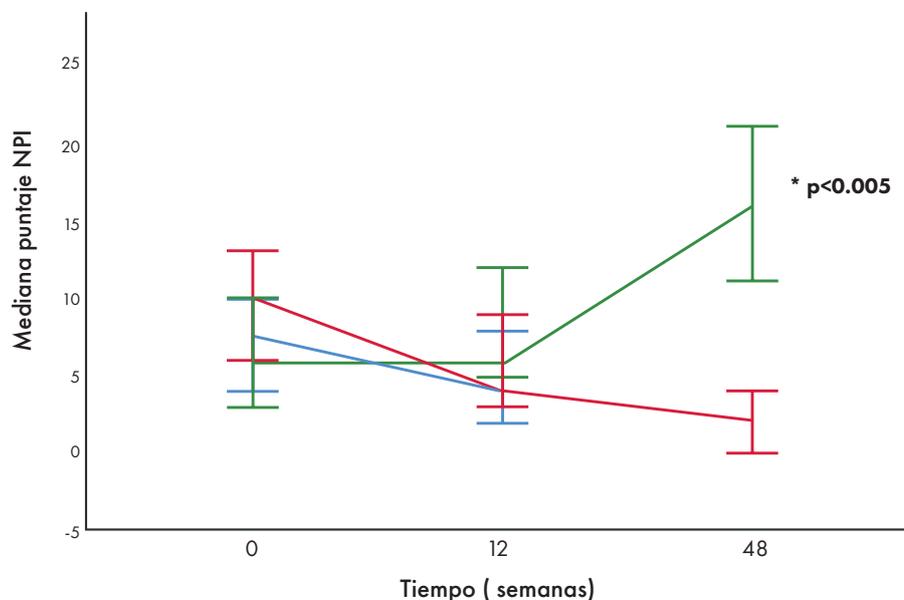


Figura 6. Variaciones en NPI. Población PP.

El test de fluidez verbal en sus variantes fonológica y semántica reflejó a las 24 y 48 semanas, una cantidad significativamente menor de palabras y nombres de animales correctos en el grupo placebo respecto a los grupos tratados ($p < 0.05$); apreciándose en estos últimos una mejoría significativa en el proceso cognitivo del lenguaje (figura 3).

De igual modo, en el Dígito Span se apreció un incremento en la cantidad de dígitos recordados en progresión y regresión en los grupos tratados con NeuroEPO y una disminución en el grupo placebo, fundamentalmente a partir de la semana 24 ($p < 0.005$) (fig. 4), lo cual se corresponde con beneficios en el proceso atencional y memoria de trabajo en los pacientes tratados.

A su vez, los grupos que recibieron NeuroEPO aumentaron el puntaje del MoCA a las 24 y 48 semanas con respecto al grupo que recibió placebo ($p < 0.005$) (figura 5). Considerando el hecho que un menor puntaje en este test evidencia un mayor deterioro cognitivo, el aumento del MoCA en los grupos tratados con el fármaco puede interpretarse como una disminución de la progresión del deterioro cognitivo, versus una progresión del deterioro en los sujetos del grupo control (placebo).

Por su parte, el comportamiento del NPI para evaluar las manifestaciones psicoconductuales, evidenció una disminución significativa del puntaje en los grupos de 0.5 y 1.0 mg y un incremento significativo en el grupo placebo a las 24 y 48 semanas ($p < 0.005$) (figura 6). Por consiguiente, los grupos tratados tuvieron una estabilización de la sintomatología no cognitiva en el tiempo, contrario al placebo que fue empeorando sus manifestaciones neuropsiquiátricas.

Discusión

Actualmente, los disímiles productos utilizados en ensayos clínicos para la EA persiguen una mejoría global y clínicamente relevante en tres ámbitos fundamentales: cognitivo, funcional y conductual, que pueden ser globalmente evaluados mediante pruebas neuropsicológicas²⁷. De acuerdo con la literatura especializada, algunos autores proponen que la significación clínica o eficacia del producto se valore como: mejora de al menos un 10% de la puntuación total de la escala, es decir, 7 puntos para la escala ADAScog₁₁, 5 puntos para la ADCS-ADL y 10 puntos para la SIB²⁸, aunque no es un consenso general.

Hasta la fecha son numerosos los estudios que han evaluado la eficacia de los distintos inhibidores de la acetilcolinesterasa frente a placebo. Sin embargo, los que respaldaron su aprobación, evidenciaron un declive cognitivo gradual alrededor de las 12 semanas de tratamiento⁵⁻⁷ con el análisis del MMSE y el ADAScog₁₁. Por su parte, un estudio realizado en el año 2008 con el análisis de 13 EC aleatorios, controlados con placebo y a doble ciego; mostraron que el tratamiento durante periodos de 6 meses y un año con donepezilo, galantamina o rivastigmina, a las dosis recomendadas en pacientes

con EA leve, moderada o grave, produjo mejorías en la función cognitiva con un cambio promedio de -2.7 puntos en ADAScog₁₁ (IC 95%, -3.0 a -2.3)²⁹. Otros más recientes reflejaron una mejoría global media sobre el placebo de 3 a 4 puntos en esta escala un nivel de mejoría casi el equivalente a la declinación natural esperada en un periodo de 6 meses^{30,31}.

Las evidencias disponibles de memantina frente a placebo en el tratamiento de pacientes con EA moderada a grave no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos tratados vs placebo^{6,7} en las variables ADAScog₁₁, CIBIC plus (variables primarias), ADCS-ADL y NPI (variables secundarias). Por su parte, en el estudio Bakchine³², los pacientes que recibieron memantina tuvieron una mejora estadísticamente significativa a las 12 y 18 semanas vs. placebo en el ADAScog₁₁, pero no al final del estudio. Los autores lo atribuyeron a una mejora repentina del grupo control.

También se suman los aportes de los estudios fase III EMERGE y ENGAGE con el aducanumab (aduhelm®), en pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia leve^{4,8,9}. EMERGE reportó una reducción en el declive cognitivo de los pacientes tratados con mayores dosis del fármaco vs placebo^{8,9} ($p < 0.05$) tanto en el CDR-SB (variable primaria) como el MMSE, ADAScog₁₃ y ADCS-ADL (variables secundarias). Por su parte, el análisis exploratorio de ENGAGE no reflejó resultados significativos desde el punto de vista cognitivo⁸. Ambos estudios confirmaron reducción de la placa amiloidea en los sujetos tratados⁸, pero sin beneficios clínicos concluyentes⁴.

El ensayo clínico con NeuroEPO demostró una eficacia del tratamiento en términos de la reducción en la progresión del deterioro cognitivo en los grupos que recibieron el fármaco, superior a lo analizado en el escenario científico con los únicos medicamentos aprobados para el tratamiento de esta patología^{4,9}. Se obtuvieron diferencias con respecto al placebo en el ADAScog₁₁ (variable principal), de 8.0 y 9.0 puntos para las dosis de 0.5 mg y 1.0 mg respectivamente. Esto permitió constatar diferencias significativas en los grupos tratados respecto al grupo control, por encima de la diferencia

mínima clínicamente consensuada por un panel de expertos de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés)^{33,34}.

Algunos investigadores han abordado que la eficacia terapéutica en ensayos clínicos ha de objetivarse en escalas globales como la CIBIC Plus¹⁶. No obstante, algunos estudios han utilizado esta escala como parte de la evaluación de la eficacia del tratamiento pero sin diferencias significativas intra e intergrupos^{5-7,35,36}. En esta investigación, el análisis de CIBIC Plus reflejó que el porcentaje de pacientes con mejoría fue superior en los grupos que recibieron NeuroEPO, mientras que los del grupo placebo empeoraron al finalizar el estudio. A su vez, se detectó en cada grupo y de manera global una correlación lineal significativa entre el cambio analizado en el ADAScog₁₁ y el puntaje de CIBIC plus en la evaluación a la semana 48.

Por su parte, la esfera de los trastornos conductuales en la EA ha sido analizada con poco rigor tanto por los fármacos habituales (neurolépticos, antidepresivos), como por los colinérgicos, sin alcanzar los umbrales de significación estadística^{6,7,37-39}. La investigación realizada reflejó resultados muy alentadores y beneficiosos en los grupos tratados con relación al placebo, evidenciándose una disminución significativa de las manifestaciones psicoconductuales al finalizar el estudio.

En la bibliografía revisada se encontró un artículo del año 2019, sobre un meta-análisis realizado utilizando 36 ECA con fármacos aprobados para el tratamiento de la EA leve/moderado (donepezilo, rivastigmina y memantina). En ellos se evaluó el impacto de esos medicamentos en la esfera cognitiva, funcional, del comportamiento e impresión del cambio global⁴⁰. La presente investigación evidenció en ambas dosis de NeuroEPO un mejor comportamiento de los grupos tratados con respecto al placebo en las tres variables analizadas (ADAScog₁₁, CIBIC plus y NPI) al compararlas con los medicamentos aprobados hasta el momento para este tipo de demencia. El comportamiento observado en los grupos tratados con NeuroEPO en las variables ADAScog₁₁ y NPI aunque es significativamente superior al efecto global estimado, se encontró en la dirección de la mayoría

de los estudios realizados, a favor de la intervención. Con respecto al CIBIC plus, el tratamiento con NeuroEPO evidenció ser el único que ha mostrado resultados a favor de la intervención.

El tratamiento con NeuroEPO no produjo cambios clínicamente relevantes en las variables de laboratorio ni signos vitales. Fue bien tolerado y no se reportaron eventos adversos relacionados. Este aspecto resulta muy importante pues los medicamentos aprobados hasta el momento para el tratamiento de la EA producen eventos adversos que tienden a discontinuar el tratamiento con los mismos^{40,41}.

Fortalezas del estudio

Durante la investigación se demostró la seguridad del fármaco al no presentarse ningún evento adverso grave relacionado con su uso que provocara la interrupción temporal o definitiva del tratamiento. Los resultados obtenidos pueden ser aplicables y reproducibles a los individuos con igual diagnóstico, pues el fármaco tuvo un perfil de toxicidad bajo, siendo seguro, de fácil aplicación y eficaz en este tipo de pacientes.

Limitaciones del estudio

Al no contar en el país con los biomarcadores establecidos para el diagnóstico de la EA (PET de B-amiloide y proteína tau), el diagnóstico realizado fue fundamentalmente clínico, lo cual se concibe como la principal limitación de esta investigación. No obstante, se hicieron IRM, EEG/PRE y SPECT, que evidenciaron un patrón muy acorde a las características de esta enfermedad.

Otra limitación fue la no tenencia de un fármaco aprobado para el tratamiento de dicha patología, para utilizarlo como comparador activo en uno de los brazos del estudio.

Conclusiones

Concluido el EC, se apreció una eficacia del tratamiento con NeuroEPO en términos de la reducción en la progresión del deterioro cognitivo, reflejada en la mejoría cognitiva de los grupos tratados con

relación al placebo. En el escenario PP, los sujetos que recibieron tratamiento disminuyeron su valor de ADAScog₁₁ en -4.0 y -5.0 puntos para las dosis de 0.5 mg y 1.0 mg respectivamente; mientras que el grupo control aumentó en 4.0 puntos. A su vez, en

las pruebas neuropsicológicas realizadas, los grupos tratados mostraron mejores resultados que los del placebo, con diferencias estadísticamente significativas, lo cual correlacionó con una mejoría de la sintomatología psicoconductual.

Declaración de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses entre los mismos.

Financiamiento

El presente trabajo ha sido financiado por el Centro de Inmunología Molecular y el Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba.

Agradecimientos

A los pacientes que participaron en el estudio y sus familiares.

REFERENCIAS

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer report 2019: Attitudes to Dementia. London, UK: Alzheimer's Disease International (ADI); 2019. Consultada 10 Jun 2021. Disponible en: <http://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2019/>.
2. Rodríguez L, Llibre JJ. Práctica médica en las demencias. 1ra ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010: 9-22.
3. Lanfranco R, Manríquez-Navarro P, Avello L, Canales- Johnson A. Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas. Rev Med Chile. 2012; 140: 1191-1200. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v140n9/art14.pdf>
4. FDA's Decision to Approve New Treatment for Alzheimer's Disease FDA. June 7, 2021. Accessed June 7 2021. <https://www.fda.gov/drugs/new-evets-human-drugs-fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease>
5. Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2012; 16(21). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22541366/>.
6. Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. Health Technol Assess 2006; 10(1). <https://doi.org/10.3310/hta10010>
7. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Alzheimer Res. 2008; 5(1):83-89. <http://doi:10.2174/156720508783884576>
8. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb P, Williams L, Maier M et al. The antibody aducanumab reduces A plaques in Alzheimer's disease. Nature. 2016. <http://doi:10.1038/nature19323>
9. Schneider L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. Lancet Neurol, 2020 Feb; 19(2): 111-112. [http://doi:10.106/S1474-4422\(19\)30480-6](http://doi:10.106/S1474-4422(19)30480-6)
10. Morishida E, Masuda S, Nagao M, Yasuda Y, Sasaki R. Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons and erythropoietin prevents in vitro glutamate-induced neuronal death. Neuroscience. 1997; 76 (1):105-16. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(96\)00306-5](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(96)00306-5)

11. Brines M, Cerami A. Emerging biological roles for erythropoietin in the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(6):484-94. <https://www.nature.com/articles/nrn1687>
12. Siren AL, Fratelli M, Brines M et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(6):484-94. <https://doi.org/10.1073/pnas.051606598>
13. Genc S, Koroglu TF, Genc K. Erythropoietin as a novel neuroprotectant. *Restorative Neurology and Neuroscience.* 2004; 22(2):105-19. https://www.researchgate.net/publication/8437829Erythropoietin_as_a_novel_neuroprotectant
14. Maurice T, Mustafa MH, Desrumaux C, Keller E, Naert G, García-Barceló MC et al. Intranasal formulation of erythropoietin (EPO) showed potent protective activity against amyloid toxicity in the A25-35 non-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Psychopharmacol.* 2013;27(11):1044-1057. <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.886.281&rep=rep1&type=pdf>
15. Rodríguez Y, Mengana Y, Muñoz A, Subirós N, González-Quevedo A, Sosa I et al. Treatment with nasal neuro-EPO improves the neurological, cognitive, and histological state in a gerbil model of focal ischemia *Scientific World Journal.* 2010;10:2288-2300. <https://doi.org/10.1100/tsw.2010.215>
16. Rodríguez Y, Strelhaiano M, Rodríguez T, García JC, Maurice T. An Intranasal Formulation of Erythropoietin (Neuro-EPO) Prevents Memory Deficits and Amyloid Toxicity in the APP^{Swe} Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimer Dis.* 2017;55(1):231-248. <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad160500>
17. García M, Pedroso I, Morales L, Rodríguez T, Pérez L, Sosa I, et al. Short-Term Tolerance of Nasally-Administered NeuroEPO in Patients with Parkinson Disease. *MEDICC Review.* 2021 Jan; 23(1): 49-54.
18. CIM. Evaluación de la seguridad y efecto del tratamiento con NeuroEPO por vía nasal en pacientes con Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2. Informe Final. 2016.
19. Connor DJ, Schafer K. Administration Manual for the Alzheimer's Disease Assessment Scale. San Diego: Alzheimer's Disease Cooperative Study; 1998. https://dementiaresearch.org.au/wp-content/uploads/2016/03/04_ADAS-Cog_Manual.pdf
20. CIBIS (Clinician Interview Based Impression of Severity). <https://www.yumpu.com/en/document/view/6984731/cibis-pfizer/8>
21. Ardila A, Ostrosky F. Guía para el Diagnóstico Neuropsicológico [Internet]. Miami: Florida International University; 2012. Consultado 8 may 2021. https://www.researchgate.net/publication/266558385_guia_para_el_diagnostico_neuropsicologico/link/54e8c7480cf27a6de10f861b/download
22. Wechsler D. Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos-III. Manual Técnico TE Ediciones, Madrid (1999).
23. Nasreddine MD et al. Evaluación cognitiva de Montreal, MoCA: una breve herramienta de detección para el deterioro cognitivo leve. *Revista de la Sociedad Americana de Geriátria* 2005;53(4):695-699. <http://mocatest.org/wp-content/uploads/2015/01/moca-scores.png>
24. Possin KL, Laluz VR, Alcantar OZ, Miller BL, Kramer JH. Distinct neuroanatomical substrates and cognitive mechanisms of figure copy performance in Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia.* 2011 Jan;49(1):43-8. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21029744>
25. Cummings JL et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44(12):2308-2314. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.12.2308>
26. Monllau A, Peña-Casanova J, Blesa R, Aguilar M, Böhm P, Sol JM, Hernández G. Valor diagnóstico y correlaciones funcionales de la escala ADAS-Cog en la enfermedad de Alzheimer: datos del proyecto NORMACODEM. *Neurología.* 2007;22(8):493-501. <https://medes.com/publication/36854>
27. Bermejo F. Diseño y evaluación de ensayos clínicos farmacológicos en la enfermedad de Alzheimer. *Nuevas tendencias. Neurol.* 1998; 28 (Supl 1): S 75-S 80. <https://doi.org/10.33588/rn.27S1.98453>
28. Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer Disease. *Am Fam Physician.* 2011; 83(12):1403-12. Consultado 18 Jun 2021. <http://www.aafp.org/>
29. Birks J. Inhibidores de la colinesterasa para la enfermedad de Alzheimer (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. <http://www.update-software.com> (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

30. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M et., al. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína beta amiloide. *Neurol.* 2018; 33 (1): 47-58. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.012>
31. Farlow MR, Cummings JL. Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. *Am J Med* 2007; 120(5):388-397.<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.08.036>
32. Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis.*2008; 13(1):97–107. <http://doi:10.3233/jad-2008-13110>
33. BellostasJM, Carnero C, García MA. Enfermedad de Alzheimer: Tratamiento farmacológico. *CAD-IME Bol Ter ANDAL.* 2014;29(1):1-9.<http://dx.doi.org/10.11119/BTA2014-29-01>
34. KaduskiewiczH, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ.* 2005; 331(7512):321-7:321-7. <https://doi.org/10.1136/bmj.331.7512.321>
35. Schneider LS, Sano M. Current Alzheimer's disease clinical trials: Methods and placebo outcomes. *Alzheimers Dement.* 2009;5(5):388-397. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.07.038>
36. Irizarry MC, Webb DJ, Bains C, Barrett SJ, Lai RY, Laroche JP et al. Predictors of placebo group decline in the Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog) in 24 weeks clinical trials of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2008; 14(3):301-311.<http://iospress.metapress.com/openurl.asp?genre=article&issn=1387-2877&volume=14&issue=3&spage=301>
37. Sultzer DL. Psychosis and antipsychotic medications in Alzheimer's disease: clinical management and research perspectives. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004; 17(1-2):78-90. <https://doi.org/10.1159/000074279>
38. Schneider LS, Pollock VE and Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc.* 1990;38(5):553-63.<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1990.tb02407.x>
39. Lanctôt KL, Best TS, Mittmann N, Liu BA, Oh PI, Einarson TR, Naranjo CA. Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia. *J Clin Psychiatry.* 1998 Oct;59(10):550-61. <https://www.psychiatrist.com/jcp/neurologic/dementia/efficacy-safety-neuroleptics-behavioral-disorders/>
40. Li DD, Zhang YH, 1, Zhang W, Zhao P. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience.* 2019 May 15; 13(472): 1-8. doi: 10.3389/fnins.2019.00472.
41. Knopman DS, Jones D, Greicius MD. Failure to demonstrate efficacy of aducanumab: An analysis of the EMERGE and ENGAGE trials as reported by Biogen, December 2019. *Alzheimer's Dement.* 2020; 1-6.