

REVISIÓN

Estudios farmacogenéticos en la enfermedad de Alzheimer



T. Zúñiga Santamaría^{a,b}, P. Yescas Gómez^b, I. Fricke Galindo^c,
M. González González^d, A. Ortega Vázquez^e y M. López López^{e,*}

^a Maestría en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Coyoacán (México D. F.), México

^b Departamento de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Tlalpan (México D. F.), México

^c Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Coyoacán (México D. F.), México

^d Unidad de Cognición y Conducta, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Tlalpan (México D. F.), México

^e Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Coyoacán (México D. F.), México

Recibido el 24 de octubre de 2017; aceptado el 29 de marzo de 2018

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Alzheimer;
Farmacogenética;
Inhibidores de acetilcolinesterasa;
APOE;
CYP2D6;
ABCB1

Resumen

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es la primera causa de demencia y una de las principales causas de discapacidad y dependencia que afecta la calidad de vida de los adultos mayores y de sus familiares. En la actualidad el manejo farmacológico disponible incluye a los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, galantamina, rivastigmina) y a la memantina. Sin embargo, se ha reportado que solo un tercio de los pacientes responden al tratamiento. Se ha evidenciado que los factores genéticos pueden explicar parte de la variabilidad en la respuesta a estos fármacos.

Desarrollo: En esta revisión se incluyen los estudios farmacogenéticos de fármacos modificadores de EA, los farmacogenes analizados y los fenotipos que fueron evaluados, además de las consideraciones metodológicas que es importante tomar en cuenta en este tipo de estudios. Se encontraron 33 reportes de farmacogenética de EA en los que principalmente se ha estudiado la variabilidad en la respuesta y en el metabolismo de donepezilo. La población más estudiada es la caucásica, aunque también han sido investigados coreanos, indios y brasileños. Los biomarcadores más estudiados son CYP2D6 y APOE. Los resultados de las asociaciones son controversiales.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mlopez@correo.xoc.uam.mx (M. López López).

Conclusiones: Se han identificado posibles biomarcadores farmacogenéticos para el tratamiento de EA; sin embargo, se requieren más estudios farmacogenéticos en otras poblaciones que no han sido investigadas, así como profundizar en la identificación de los biomarcadores. Este conocimiento podría ayudar a predecir la respuesta a fármacos modificadores de EA y contribuiría a tomar mejores decisiones en el tratamiento de la enfermedad en un contexto tan complejo como es el envejecimiento.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

ABCB1;
Acetylcholinesterase
inhibitors;
Alzheimer disease;
APOE;
CYP2D6;
Pharmacogenetics

Pharmacogenetic studies in Alzheimer disease

Abstract

Introduction: Alzheimer disease (AD) is the most common cause of dementia and is considered one of the main causes of disability and dependence affecting quality of life in elderly people and their families. Current pharmacological treatment includes acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine, rivastigmine) and memantine; however, only one-third of patients respond to treatment. Genetic factors have been shown to play a role in this inter-individual variability in drug response.

Development: We review pharmacogenetic reports of AD-modifying drugs, the pharmacogenetic biomarkers included, and the phenotypes evaluated. We also discuss relevant methodological considerations for the design of pharmacogenetic studies into AD. A total of 33 pharmacogenetic reports were found; the majority of these focused on the variability in response to and metabolism of donepezil. Most of the patients included were from Caucasian populations, although some studies also include Korean, Indian, and Brazilian patients. *CYP2D6* and *APOE* are the most frequently studied biomarkers. The associations proposed are controversial.

Conclusions: Potential pharmacogenetic biomarkers for AD have been identified; however, it is still necessary to conduct further research into other populations and to identify new biomarkers. This information could assist in predicting patient response to these drugs and contribute to better treatment decision-making in a context as complex as aging.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción: enfermedad de Alzheimer

Definición, incidencia, problemática

El porcentaje de adultos mayores (AM) en el mundo va en aumento constante y con ello la prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas, entre las que se encuentran las enfermedades neurodegenerativas como las demencias¹.

La demencia se caracteriza por el declinar progresivo e irreversible de funciones cognitivas (atención, orientación, memoria, lenguaje, función visoespacial, funciones ejecutivas, praxias) y de la conducta. Estas alteraciones impactan en forma progresiva y afectan la calidad de vida tanto del AM, como de la familia y el cuidador primario, y contribuyen a que las demencias sean consideradas dentro de las principales causas de discapacidad y dependencia². Por ello, las demencias han sido señaladas como una prioridad de salud pública global por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2012, y por el G8 (Grupo de los Ocho) en el 2014^{1,3,4}.

En general la prevalencia de la demencia oscila entre un 5 y un 10% de los AM de 65 años, cifra que se duplica cada 5 años hasta alcanzar una prevalencia del 25-50% en la población mayor de 85 años⁵.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia (el 60% de los casos de demencia identificados) y se define como un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la disminución en la función neuronal que conduce a la pérdida sináptica y muerte de neuronas, lo que produce un deterioro persistente de las funciones cognitivas, altera la capacidad funcional y condiciona discapacidad y dependencia de manera gradual y progresiva⁶⁻⁸.

De acuerdo con el informe de la ADI (*Alzheimer's Disease International*) en 2015 se calculó que en el mundo había 46 millones de personas con demencia y se proyectó que aumentarían hasta 131,5 millones para el 2050. El informe destaca que casi 2/3 de las personas afectadas con algún tipo de demencia viven en países en vías de desarrollo (entre los que se incluyen países de América Latina y el Caribe) y es donde se espera que se presente un mayor incremento de casos de demencia en años venideros¹. En estos países existe un menor acceso a servicios médicos especializados en comparación con los países de mayor desarrollo socioeconómico. Sin embargo, cabe resaltar que tanto en unos países como en otros, el entorno social es un factor de riesgo importante para el progreso de la enfermedad y el apoyo de los servicios sociales es fundamental para la atención al paciente con demencia.

A partir de los descubrimientos del péptido β amiloide (A β) y de la proteína tau (componentes principales de las placas y las marañas neurofibrilares) la investigación de la fisiopatología de EA ha proporcionado información muy importante sobre los cambios moleculares patogénéticos a nivel neuronal. Aunque la presencia de estos cambios patológicos en la EA son un *sine qua non* para el diagnóstico y suficientes para causar los síntomas cognitivos y conductuales en algunos pacientes (deterioro de la memoria y disfunción ejecutiva que afectan las actividades de la vida diaria), diversos factores de riesgo están asociados en pacientes que llegan a presentar síntomas después de los 75 años^{7,8}. Sin embargo, la fisiopatología de la EA es muy compleja y el conocimiento de la enfermedad sigue siendo incompleto, por lo que ha sido insuficiente para el desarrollo de nuevos fármacos que curen, detengan o retrasen el progreso de la enfermedad de manera determinante.

La mayoría de los casos de EA se presentan después de los 65 años, son esporádicos y su origen es multifactorial; en ellos, el alelo $\epsilon 4$ del gen *APOE* se ha identificado como un factor de riesgo importante⁹. En contraste, las formas familiares son de inicio temprano y se heredan de forma autosómica dominante. Las principales mutaciones causantes de la EA familiar se han identificado en los genes que codifican para la proteína precursora de amiloide (*PPA*), presenilina 1 (*PSEN1*) y presenilina 2 (*PSEN2*).

Dos puntos esenciales en el manejo adecuado de la EA son el diagnóstico oportuno y temprano, y la selección del tratamiento óptimo para el paciente. El diagnóstico diferencial de la EA es complejo y requiere de pruebas tanto de imagen como neuropsicológicas, evaluaciones clínicas al paciente y entrevista con el cuidador primario o familiar. En 1984, el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association publicaron los primeros criterios diagnósticos de la EA, nombrados NINCDS-ADRDA¹⁰. Estos fueron actualizados en 2007 con los criterios propuestos por el grupo de Dubois¹¹ y que, a su vez, fueron revisados en 2011 por el National Institute on Aging/Alzheimer Association y nombrados como los criterios NIA-AA¹².

En los casos familiares las pruebas genéticas ayudan a realizar un diagnóstico certero de la EA, que es importante para el inicio de un tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad y para brindar un asesoramiento genético adecuado a los familiares en riesgo^{13,14}.

Tratamientos disponibles y variabilidad en la respuesta

En la actualidad se cuenta con 2 tipos de tratamientos en la EA. El tratamiento no farmacológico, que incluye entrenamiento de la memoria, estimulación social y mental, terapia musical, aromaterapia y programas de ejercicio físico, entre otros. Esta estrategia tiene el objetivo de enlentecer la progresión del deterioro cognitivo y funcional, conservar y potenciar las capacidades y habilidades (cognitivas, funcionales y sociales) preservadas, restaurar habilidades cognitivas en desuso, evitar la desconexión con el entorno y fortalecer las relaciones sociales². Los trabajos que han evaluado la eficacia del manejo no farmacológico muestran que es una terapia coste-efectiva con resultados

positivos, como demora en la institucionalización y mejoría cognitiva, que repercuten en la calidad de vida del paciente y de su cuidador^{15,16}.

Esta revisión solo se enfoca al tratamiento farmacológico disponible, que comprende un pequeño número de fármacos utilizados en el manejo de demencias. Actualmente las agencias reguladoras internacionales solo han aprobado 3 fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina) y la memantina. Sin embargo, la eficacia de estos fármacos es heterogénea y considerada de baja a media. Un estudio reciente calculó una tasa de respuesta del 27,8% a 3 de estos fármacos¹⁷. Además, se han reportado diversas reacciones adversas asociadas al tratamiento de la EA como diarrea, náuseas, inestabilidad, vómitos, pérdida de peso y otras de mayor severidad como úlcera estomacal, síncope y crisis convulsivas generalizadas, por las cuales el paciente que las presenta puede requerir la suspensión del fármaco y, con ello, ve limitadas sus opciones terapéuticas¹⁸⁻²⁰.

En este sentido, la farmacogenética puede ayudar a explicar cómo la variabilidad genética en los pacientes contribuye a las diferencias en la respuesta y metabolismo de los fármacos, incluyendo los modificadores de EA.

Estamos frente a la oportunidad de innovar modelos de diagnóstico y tratamiento enfocados a las demencias que tengan por objeto la preservación de la capacidad funcional y mejorar la calidad de vida de los AM. Los retos que tenemos ante nosotros son inéditos, complejos e interesantes, y suponen una nueva visión del diagnóstico y tratamiento que implica el uso de herramientas de biología molecular y farmacogenética. Por ello, es evidente la necesidad de implementar biomarcadores moleculares en el diagnóstico temprano en la EA con el objetivo de coadyuvar en el diagnóstico diferencial, en el proceso de prevención y en la atención a las personas que presentan algún tipo de demencia.

En esta revisión se describen los estudios farmacogenéticos de fármacos modificadores de EA, los farmacogenes analizados y los fenotipos que se evaluaron, además de consideraciones metodológicas importantes que tomar en cuenta en este tipo de estudios. Para ello, se realizó una investigación sistemática a febrero de 2018 en Pubmed y PharmGKB incluyendo los términos de búsqueda *Alzheimer*, *pharmacogenetics*, *pharmacogenomics*, *donepezil*, *galantamine*, *rivastigmine* y *memantine*.

Farmacogenética de fármacos modificadores de la enfermedad de Alzheimer

Se ha reportado que entre el 75 y el 85% de la variabilidad en la respuesta terapéutica a donepezilo y a otros inhibidores de acetilcolinesterasa metabolizados por enzimas del citocromo P450 (CYP) es debida a factores farmacogenéticos, por lo que la consideración de estos factores en la terapia farmacológica de EA puede ayudar a obtener un tratamiento más eficaz y seguro en esta enfermedad²¹.

Los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina presentan rutas metabólicas distintas (fig. 1). Donepezilo y galantamina presentan un metabolismo hepático principalmente catalizado por las enzimas CYP3A4,

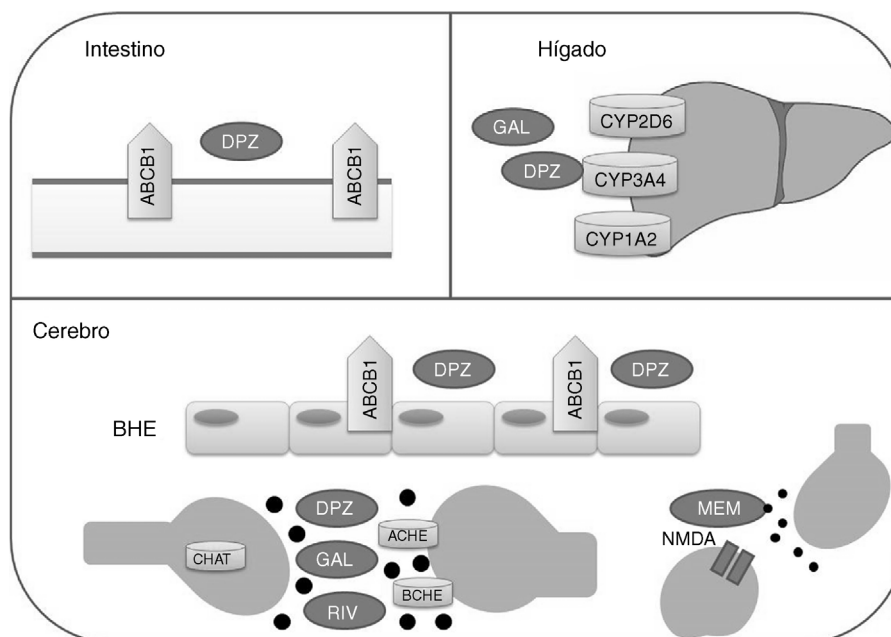


Figura 1 Proteínas con las que interactúan fármacos modificadores de la enfermedad de Alzheimer.

ACHE: acetilcolinesterasa; BCHE: butirilcolinesterasa; BHE: barrera hematoencefálica; CHAT: acetiltransferasa de colina; DPZ: donepezilo; GAL: galantamina; MEM: memantina; NMDA: N-metil-D-aspartato; RIV: rivastigmina.

CYP2D6 y CYP1A2, mientras que la biotransformación de rivastigmina se realiza por carbamilación. La memantina presenta un bajo metabolismo hepático y se elimina en gran parte de manera inalterada por vía renal. En cuanto a la farmacodinamia, los inhibidores de la acetilcolinesterasa presentan afinidades distintas por ACHE (acetilcolinesterasa) y BCHE (butirilcolinesterasa), donepezilo y galantamina inhiben en mayor medida a ACHE que a BCHE, mientras que rivastigmina presenta un poder inhibitorio igual para ambas enzimas^{21,22}. ACHE es una de las enzimas más importantes en la función y respuesta nerviosa al catalizar la hidrólisis de acetilcolina tanto en el sistema nervioso autónomo como en el periférico. Por su parte, BCHE, además de acetilcolina, hidroliza butirilcolina y se encuentra ampliamente distribuida en hígado, pulmones, corazón y cerebro²³. La unión de los fármacos a ACHE y BCHE consigue inhibir la hidrólisis de acetilcolina en el hipocampo para aumentar los niveles de este neurotransmisor en el espacio sináptico y que pueda unirse a los receptores colinérgicos postsinápticos. Esto contribuye a la mejora de los síntomas cognitivos, ya que se ha reportado que la neurotransmisión colinérgica, involucrada en procesos de memoria, atención y emoción, se ve seriamente afectada en la EA²².

Por su parte, memantina presenta una moderada afinidad por el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) para realizar el efecto antagónico sobre él, con lo cual se inhibe el efecto patológico de niveles elevados del glutamato, que conllevan la muerte neuronal y el daño celular característicos de la EA²².

En cuanto al transporte de fármacos, se ha demostrado que la glicoproteína P tiene un papel importante en el paso de donepezilo a través de la barrera hematoencefálica²⁴.

Estudios farmacogenéticos de fármacos modificadores de la enfermedad de Alzheimer

En la [tabla 1](#) se resume la información relevante de los estudios farmacogenéticos de fármacos modificadores de EA publicados en la actualidad. Se encontraron 33 investigaciones en las que el fármaco más estudiado ha sido donepezilo (24 de los 33 reportes lo incluyen), mientras que solo 3 de ellos incluyen pacientes tratados con memantina. La población más estudiada en la farmacogenética de EA es la caucásica de origen europeo, aunque también se han incluido algunos reportes en coreanos, indios y brasileños, entre otros. La mayoría de los estudios evalúan la asociación de variantes farmacogenéticas con la respuesta a fármacos modificadores de EA; sin embargo, 8 de ellos también evalúan parámetros farmacocinéticos y concentraciones plasmáticas de dichos fármacos.

La mayor parte de las asociaciones positivas reportadas han sido entre las variantes de CYP2D6 con concentraciones plasmáticas y la respuesta a fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa; mientras que los resultados obtenidos en los estudios de asociación de respuesta terapéutica y variantes de APOE y BCHE han sido controversiales. A pesar de que existen pocos estudios en los que se ha incluido a pacientes tratados con memantina, las variantes de UGT2B7, BCHE y NR1I2 se han encontrado relacionadas con parámetros farmacocinéticos y con la variación en la respuesta a este fármaco ([tabla 1](#)).

Entre los farmacogenes considerados en los estudios se encuentran: ABCB1, ACHE, APOE, BCHE, CHAT, CHRNA7, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, NR1I2, NR1I3, POR, PPAR, RXR, SLC22A1/2/5, SLC47A1, SLC5A7, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7. La información de estos genes se describe en la [tabla 2](#). El gen APOE ha sido

Tabla 1 Estudios farmacogenéticos en fármacos modificadores de la enfermedad de Alzheimer

Fármaco	Población estudiada (n)	Farmacogenes estudiados	Fenotipo evaluado	Conclusiones	Ref
Donepezilo	Italiana (42)	<i>CYP2D6</i>	Cp y respuesta	Las variantes de <i>CYP2D6</i> impactan las Cp y la respuesta a donepezilo	42
	Italiana (127)	<i>CYP2D6</i> y <i>APOE</i>	Respuesta	La variante rs1080985 de <i>CYP2D6</i> puede impactar en la eficacia de donepezilo en pacientes con EA leve o moderada	26
	Caucásica (57)	<i>CYP2D6</i>	Respuesta	Las variantes de <i>CYP2D6</i> pueden impactar en la eficacia de donepezilo	27
	Caucásica (80)	<i>APOE</i>	Respuesta	El genotipo de <i>APOE</i> y el género no se consideran predictores de respuesta a donepezilo en pacientes con EA	52
	Caucásica (128) y árabe (1)	<i>CYP2D6</i> , <i>CYP3A4/5/7</i> , <i>POR</i> , <i>NR1I2</i> y <i>ABCB1</i>	Parámetros farmacocinéticos	Alelos funcionales de <i>CYP2D6</i> contribuyen a la variabilidad en la disposición de donepezilo	53
	Italiana (54)	<i>CYP3A4</i> , <i>CYP3A5</i> , <i>ABCB1</i>	Cp y respuesta	Variantes de <i>CYP3A4</i> y <i>CYP3A5</i> no impactan en el metabolismo ni en la respuesta a donepezilo. Variantes de <i>ABCB1</i> pueden tener un impacto en la disposición y en la respuesta a donepezilo	54
	Italiana (81)	<i>APOE</i>	Respuesta	<i>APOEε4</i> predice una adecuada respuesta a donepezilo	55
	Franco-canadiense de Quebec (367)	<i>APOE</i> y <i>BCHE</i>	Respuesta	Los pacientes portadores de las variantes <i>APOEε4</i> y <i>BCHE-K^a</i> presentan mejora de síntomas cognitivos en la terapia con donepezilo	56
	Búlgara, checa, rusa, eslovaca, sudafricana, ucraniana, inglesa norteamericana (335)	<i>APOE</i>	Respuesta	No se encontró que el genotipo <i>APOE</i> tuviera un efecto en la respuesta a donepezilo	57
	Coreana (51)	<i>APOE</i>	Respuesta	Pacientes portadores del alelo <i>APOEε4</i> pueden responder mejor a donepezilo	58
	Brasileña (42)	<i>APOE</i> y <i>CYP2D6</i>	Cp y respuesta	La respuesta está asociada con la Cp de donepezilo, pero no con los genotipos de <i>APOE</i> y <i>CYP2D6</i>	59
	Caucásica de Polonia (88)	<i>APOE</i> y <i>CYP2D6</i>	Respuesta	Variantes de <i>APOE</i> y <i>CYP2D6</i> no impactan en la respuesta a donepezilo	60
	Caucásica no hispánica (574)	<i>BCHE</i>	Respuesta	Variante <i>BCHE-K</i> se asocia con cambios deletéreos en el deterioro cognitivo de pacientes tratados con donepezilo	61

Tabla 1 (continuación)

Fármaco	Población estudiada (n)	Farmacogenes estudiados	Fenotipo evaluado	Conclusiones	Ref
Galantamina	Europea (27)	<i>CYP2D6</i> , <i>CYP3A</i> , <i>POR</i> y <i>ABCB1</i>	Cp en estado estacionario	El genotipo de <i>CYP2D6</i> impacta en las Cp de galantamina	62
	Europea (39)	<i>APOE</i>	Respuesta	El género puede ser un mejor predictor de la respuesta al tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa que <i>APOE</i>	63
	Caucásica (569)	<i>APOE</i>	Respuesta	No se encontró un efecto del genotipo de <i>APOE</i> en la eficacia de galantamina	64
Rivastigmina	Mayoría caucásica (490)	<i>APOE</i> y <i>BCHE</i>	Respuesta	Se encontró asociación de genotipos de <i>BCHE</i> con aspectos clínicos de EA	65
	Mayoría europea (367)	<i>APOE</i>	Respuesta	Rivastigmina proporciona beneficios importantes y cualitativamente similares entre pacientes portadores del alelo <i>APOEε4</i>	66
	Taiwanesa (63)	<i>APOE</i>	Respuesta y Cp	La mejora cognitiva puede estar asociada con mayores Cp de rivastigmina, menor puntaje de inicio de MMSE y puntaje de CDR-SB y la ausencia del alelo <i>APOEε4</i>	67
Donepezilo, galantamina y rivastigmina	Italiana (171)	<i>CYP2D6</i> , <i>BCHE</i> y <i>APOE</i>	Respuesta	La terapia individualizada basada en <i>CYP2D6</i> y <i>BCHE</i> no representa un beneficio en la terapia de EA	68
	Brasileña (97)	<i>APOE</i> y <i>CYP2D6</i>	Respuesta	Los factores farmacogenéticos se asociaron con la respuesta	17
	Coreana (158)	<i>CHAT</i> , <i>SLC5A7</i> y <i>ACHE</i>	Respuesta	Variante de <i>CHAT</i> impacta en la respuesta a fármacos en la EA	69
	Brasileña con componentes genéticos de Europa, Asia y África (177)	<i>APOE</i> y <i>CHRNA7</i>	Respuesta	Las variantes rs6494223 de <i>CHRNA7</i> y <i>APOEε4</i> pueden ayudar a entender la respuesta a inhibidores de acetilcolinesterasa	70
	Italiana (176)	GWAS ^a	Respuesta	Los polimorfismos en <i>PRKCE</i> y <i>NBEA</i> pueden ser biomarcadores de respuesta a tratamiento o de severidad de EA	71
	Europea (165)	<i>APOE</i> y <i>BCHE</i>	Respuesta	La genotipificación de <i>APOE</i> y <i>BCHE</i> puede ayudar a la toma de decisiones en la terapéutica de EA	28
	Europea (121)	<i>CHAT</i>	Respuesta	rs733722 es un potencial biomarcador de respuesta a inhibidores de acetilcolinesterasa en pacientes con EA	72
	Taiwanesa (223)	<i>CHRNA7</i>	Respuesta	Se encontró una asociación de variantes de <i>CHRNA7</i> con una mejor respuesta a inhibidores de acetilcolinesterasa	73
	Italiana (169)	<i>CHRNA7</i>	Respuesta	No se encontró asociación de variantes de <i>CHRNA7</i> con respuesta a inhibidores de acetilcolinesterasa	74
Donepezilo y rivastigmina	Italiana (471)	<i>ACHE</i> , <i>BCHE</i> y <i>CHAT</i>	Respuesta	Las variantes estudiadas no impactan en la respuesta a donepezilo y rivastigmina	25

Tabla 1 (continuación)

Fármaco	Población estudiada (n)	Farmacogenes estudiados	Fenotipo evaluado	Conclusiones	Ref
Rivastigmina y memantina	Caucásica (114)	<i>BCHE</i>	Respuesta	Se encontró relación de variantes de <i>BCHE</i> con la terapia de EA, en especial con rivastigmina	29
	Coreana (146)	<i>BCHE</i>	Respuesta	El genotipo <i>BCHE-K</i> se relaciona con una menor respuesta a rivastigmina o memantina, especialmente en presencia del alelo <i>APOEε4</i>	30
	Norte de India (36)	<i>CYP2D6</i> , <i>CYP3A4</i> , <i>CYP2C9/19</i> , <i>UGT2B7</i> , <i>UGT1A6</i> , <i>UGT1A9</i>	Cp y respuesta	Metabolizadores lentos para <i>UGT2B7</i> tratados con rivastigmina y memantina tienen mayores Cp y menor respuesta a los fármacos	75
Memantina	Europea (108)	<i>SLC22A1/2/5</i> , <i>SLC47A1</i> , <i>ABCB1</i> , <i>NR1I2</i> , <i>NR1I3</i> , <i>RXR</i> , <i>PPARA</i>	Parámetros farmacocinéticos	La variante <i>NR1I2</i> rs1523130 impacta en el aclaramiento de memantina	76

^a En este trabajo no se evaluó la asociación de respuesta con un farmacogén en específico sino que se realizó un estudio del genoma completo en pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa.

CDR-SB: escala de valoración de demencia clínica, suma de cajas; Cp: concentraciones plasmáticas; EA: enfermedad de Alzheimer; GWAS: por sus siglas en inglés, *Genome-Wide Association Study*; MMSE: por sus siglas en inglés, *Mini Mental State Examination*; n: número de pacientes incluidos en el estudio; Ref: referencia.

estudiado en mayor medida con el riesgo para desarrollar EA y se ha reportado que los portadores del alelo $\epsilon 4$ presentan un mayor riesgo en comparación con los que presentan el alelo $\epsilon 3$, mientras que el alelo $\epsilon 2$ se ha identificado como un factor de protección⁹. Por su parte, los genes *ACHE*, *BCHE*, *CHAT*, *CHRNA7* y *SLC5A7* participan directamente en la formación y el metabolismo de la acetilcolina²⁵. Otros genes incluidos en los estudios farmacogenéticos están relacionados con el transporte, metabolismo e inhibición de los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, *ABCB1*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5* y *CYP3A7*) o con la transcripción y expresión de estos genes (*POR*, *NR1I2*, *NR1I3*, *RXR*, *PPAR*, entre otros).

Consideraciones importantes en el estudio farmacogenético de la enfermedad de Alzheimer

Evaluación de respuesta clínica

Para estudiar la asociación de las variantes genéticas con la respuesta terapéutica a fármacos modificadores de EA se requiere de parámetros clínicos establecidos y de pruebas neuropsicológicas que evalúen la cognición después de iniciado el tratamiento. Los estudios farmacogenéticos encontrados en la literatura utilizan los requerimientos establecidos por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés National Institute for Health and Clinical Excellence) y por la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration).

Algunos estudios que se basaron en las recomendaciones de NICE consideraron respondedores a aquellos que no presentaran deterioro cognitivo después de, al menos, 6 meses de tratamiento. Esta respuesta fue evaluada por un mejor o igual puntaje de las pruebas Mini-mental de Fostein (MMSE por sus siglas en inglés *Mini Mental State Examination*) y ADAS-Cog (por sus siglas en inglés *Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive section*) en comparación con el puntaje basal y una mejora en el estado funcional determinado por la valoración de actividades de la vida diaria o índice de Katz (ADL, por sus siglas en inglés *activities of daily living*) o por la prueba de Lawton-Brody de actividades instrumentales de la vida diaria (IADL, por sus siglas en inglés *instrumental activities of daily living*)^{26,27}. La mayoría de los estudios se enfocaron en el puntaje arrojado por MMSE, aunque otros reportes incluyeron más pruebas para determinar la respuesta a fármacos modificadores de EA²⁸⁻³⁰ (tabla 3).

Existen diferentes tipos de pruebas de clinimetría que permiten evaluar la cognición y la funcionalidad^{2,31}: en la tabla 4 se describen las principales pruebas utilizadas en los estudios farmacogenéticos de EA reportados. Al realizar las pruebas de funcionamiento cognitivo, es importante considerar los siguientes puntos para evitar que el estudio se vea afectado por un sesgo en los resultados³²:

- Cuando se utilicen escalas para determinar la severidad de EA, el profesional de la salud debe tomar en cuenta cualquier discapacidad de aprendizaje, tanto sensorial como físico.
- La evaluación del estado cognitivo no puede basarse solo en el puntaje obtenido en pacientes que presenten alguna dificultad de comunicación lingüística o que hablen otro

Tabla 2 Genes incluidos en los estudios farmacogenéticos de fármacos modificadores de demencia

Símbolo	Localización	Descripción ^a
<i>ABCB1</i>	7q21.12	Miembro 1 de la subfamilia B de los transportadores de unión a ATP. Es un transportador de eflujo, también conocido como glicoproteína-P, que transporta xenobióticos fuera de la célula
<i>ACHE</i>	7q22	Acetilcolinesterasa. Se encarga de la hidrólisis de acetilcolina en la sinapsis de neuronas colinérgicas para finalizar la señalización
<i>APOE</i>	19q13.2	Apolipoproteína E. Se une a un receptor celular específico ubicado en el hígado y tejido periférico, y es esencial para el catabolismo normal de lipoproteínas ricas en triglicéridos
<i>BCHE</i>	3q26.1-q26.2	Butirilcolinesterasa. Es un tipo de colinesterasa y miembro de la familia de las proteínas carboxilesterasa tipo B/lipasa. Participa en la desintoxicación de sustancias tóxicas como compuestos organofosforados y en el metabolismo de sustancias como cocaína, heroína y aspirina
<i>CHAT</i>	10q11.2	Acetiltransferasa de colina. Enzima que cataliza la biosíntesis de acetilcolina
<i>CHRNA7</i>	15q14	Subunidad alfa 7 del receptor nicotínico de acetilcolina. Este tipo de receptores pertenecen a una superfamilia de canales iónicos dependientes de ligando que participa en la transmisión de señales en la sinapsis
<i>CYP2C9</i>	10q24	Miembro 9 subfamilia C familia 2 del citocromo P450. Monooxigenasa que cataliza diversas reacciones del metabolismo de fármacos (fenitoína, tolbutamida, ibuprofeno y S-warfarina) y síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos
<i>CYP2C19</i>	10q24	Miembro 19 subfamilia C familia 2 del citocromo P450. Monooxigenasa que participa en la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos y en el metabolismo de omeprazol, diazepam y algunos barbitúricos
<i>CYP2D6</i>	22q13.1	Miembro 6 subfamilia D familia 2 del citocromo P450. Monooxigenasa que participa en la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos y en el metabolismo de antidepresivos, antipsicóticos, analgésicos, antitúricos, bloqueadores betaadrenérgicos, antiarrítmicos, antieméticos
<i>CYP3A4</i>	7q21.1	Miembro 4 subfamilia A familia 3 del citocromo P450. Monooxigenasa que participa en el metabolismo de esteroides y sustancias cancerígenas, y aproximadamente en la mitad de los fármacos de uso común como acetaminofén, codeína, ciclosporina A, diazepam y eritromicina
<i>CYP3A5</i>	7q21.1	Miembro 5 subfamilia A familia 3 del citocromo P450. Monooxigenasa que participa en el metabolismo de fármacos y de hormonas como la testosterona y la progesterona
<i>CYP3A7</i>	7q22.1	Miembro 7 subfamilia A familia 3 del citocromo P450. Monooxigenasa que hidroliza testosterona y 3-sulfato dehidroepiandrosterona, que participa en la formación de estriol durante el embarazo
<i>NR1I2</i>	3q12-q13.3	Miembro 2 grupo I subfamilia 1 de receptores nucleares. Factores de transcripción caracterizados por tener un dominio de unión a ligando y un dominio de unión a ADN. Es un regulador de la transcripción de <i>CYP3A4</i>
<i>NR1I3</i>	1q23.3	Miembro 3 grupo I subfamilia 1 de receptores nucleares. Es un regulador del metabolismo de compuestos xenobióticos y endobióticos. Regula la transcripción de genes involucrados en el metabolismo de fármacos y la eliminación de bilirrubina, como por ejemplo los miembros de la familia del citocromo P450
<i>POR</i>	7q11.2	Citocromo P450 oxidorreductasa. Oxidorreductasa que se une a 2 cofactores, FAD y FMN, que donan electrones desde NADPH a todas las enzimas microsomales P450

Tabla 2 (continuación)

Símbolo	Localización	Descripción ^a
<i>PPARA</i>	22q13.31	Receptor alfa activado por proliferador de peroxisomas. Afecta la expresión de genes involucrados en la proliferación celular, diferenciación celular y en las respuestas inflamatoria e inmunológica
<i>RXR</i>	9q34.3	Receptor X retinoide. Receptor nuclear que interviene en los efectos biológicos de los retinoides por su participación en la activación de genes mediada por ácido retinoico
<i>SLC22A1</i> , <i>SLC22A2</i> y <i>SLC22A5</i>	6q25.3	Miembros 1, 2 y 5, familia 22 de los transportadores de soluto. Participan de manera importante en la eliminación de cationes orgánicos pequeños endógenos así como fármacos y sustancias tóxicas ambientales
<i>SLC47A1</i>	17p11.2	Miembro 1 familia 47 de los transportadores de soluto. Proteína transportadora de función desconocida
<i>SLC5A7</i>	2q12	Miembro 7 familia 5 de los transportadores de soluto. Transportador de alta afinidad dependiente de sodio y cloro que media la captura de colina para la síntesis de acetilcolina en neuronas colinérgicas
<i>UGT1A6</i> y <i>UGT1A9</i>	2q37	Miembros A6 y A9 familia 1 de UDP glucuronosiltransferasa. Participan en la glucuronidación de moléculas pequeñas lipofílicas como esteroides, bilirrubina, hormonas y fármacos para convertirlas en metabolitos hidrofílicos
<i>UGT2B7</i>	4q13	Miembro B7 familia 2 de UDP glucuronosiltransferasa. Participa en la conjugación y eliminación de compuestos endógenos y xenobióticos. Presenta afinidad específica por estriol y 3,4-catecol estrógenos

ADN: ácido desoxirribonucleico; ATP: adenosina trifosfato; FAD: flavina adenina dinucleótido; FMN: flavina mononucleótido; NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; UDP: uridina difosfato.

^a Fuente: Tomada de NCBI <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>.

idioma, con un bajo nivel educativo o con alguna discapacidad.

- Para evaluar la severidad de la enfermedad y la respuesta a fármacos modificadores no es apropiado considerar solo el puntaje de MMSE y se debe complementar con otras pruebas para una valoración multidominio.

Determinación de concentraciones plasmáticas

En 8 de los 33 estudios farmacogenéticos encontrados se determinaron las concentraciones plasmáticas de los fármacos modificadores de EA para realizar el estudio de asociación con las variantes genéticas seleccionadas. Estos estudios han incluido fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa y memantina. Los aspectos relevantes sobre la metodología utilizada en estos artículos se describen en la [tabla 5](#).

Las determinaciones de concentraciones plasmáticas de fármacos modificadores de EA en pacientes se realizaron en condiciones de estado estacionario, el cual se alcanza entre las 4-5 vidas medias del fármaco³³. La vida media que se ha reportado para donepezilo es considerablemente mayor (70 a 80 h) que para los otros inhibidores de acetilcolinesterasa (0,3 a 12 h)³⁴⁻³⁶. Por su parte, para memantina también se ha reportado una vida media larga de 60-80 h³⁷. Debido a estos valores de vida media se puede considerar que como máximo en 17 días se alcanza el estado estacionario en la administración de estos fármacos.

La cromatografía de líquidos con detección de masas ha sido la metodología de elección para la cuantificación de fármacos modificadores de demencia en los estudios farmacogenéticos reportados. Según la literatura, este método analítico presenta ventajas como sensibilidad, especificidad, rapidez, obtención de resultados con mínimos volúmenes de plasma (250-500 µL), además de que, en algunos casos, se puede cuantificar más de un fármaco de manera simultánea, o también alguno de sus metabolitos³⁸⁻⁴¹.

Aspectos importantes que considerar en el estudio farmacogenético de la enfermedad de Alzheimer

Debido a la complejidad de la EA, los estudios farmacogenéticos incluyen evaluación de la salud física, la presencia de otras enfermedades y el tratamiento concomitante⁴², así como la adherencia al tratamiento^{26,27}. Sin duda, estos factores pueden impactar de manera importante en la respuesta y en las concentraciones plasmáticas de los fármacos modificadores de EA y, por tanto, interferir en los estudios de asociación de estos parámetros con variantes farmacogenéticas.

Los estudios en los que se evalúa la adherencia a la terapia farmacológica en pacientes con EA reportan cifras entre el 34 y el 94% de cumplimiento en el régimen terapéutico, diferencias que pueden ser notables debido al uso de técnicas de apoyo para cumplir el tratamiento así como a la

Tabla 3 Aspectos relevantes para evaluación de respuesta clínica a fármacos modificadores de enfermedad de Alzheimer utilizados en los estudios farmacogenéticos

Fármaco evaluado	Tiempo para evaluación de respuesta	Pruebas utilizadas	Criterio de respuesta	RAM	Ref
Donepezilo	En promedio 9 meses después de iniciado el tratamiento (3-40 meses)	MMSE, CDR, IADL, ADL, CIBIC-Plus	Cambios en la puntuación de las pruebas utilizadas	Evaluadas, pero no especificadas	42
	6 meses	ADAS-Cog, MMSE, CDR, IADL, ADL	Respondedor: no deterioro cognitivo evaluado por ADAS-Cog y MMSE y mejora en el estado funcional evaluado por ADL o IADL (según NICE)	Identificadas (náuseas, vómitos, bradicardia, dolor abdominal, diarrea, mareo, hipotensión postural)	26,27
	36 semanas	ADAS-Cog, MMSE, IADL, CGIC	Recomendaciones de FDA	Dolor de cabeza, rinitis, calambres y síntomas del sistema colinérgico	52
	9 meses (3-40 meses)	MMSE, CDR, ADL, CIBIC-Plus	Cambios negativos en MMSE reflejan un deterioro negativo	Evaluadas, pero no especificadas	54
	12-16 meses	MMSE, memoria verbal y visual, atención visual y razonamiento inductivo	Respondedor: mejora o sin cambios en las pruebas neuropsicológicas	No especificadas	55
	3 años	ADAS-Cog	Cambios en el puntaje basal obtenido en la prueba ADAS-Cog	No especificadas	56
	4, 8 y 12 semanas	ADAS-Cog	Respondedor: disminución del puntaje de ADAS-Cog.	No especificadas	57
	48 semanas	ADAS-Cog	Menor aumento de puntaje en la prueba ADAS-Cog	No especificadas	58
	12 meses	MMSE	Respondedor: igual, mejor o solo una pérdida de 1 punto en MMSE en comparación con el puntaje basal	No especificadas	59
	6 y 9 meses	MMSE, CDT, IADL	Respondedor: mejora o sin aumento del deterioro cognitivo y mejora del desempeño funcional y de comportamiento	No especificadas	60
	6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses	MMSE, CDR-SB	Cambios en el puntaje de MMSE y CDR-SB	No especificadas	61

Tabla 3 (continuación)

Fármaco evaluado	Tiempo para evaluación de respuesta	Pruebas utilizadas	Criterio de respuesta	RAM	Ref
Rivastigmina	3 a 4 años	MMSE, ADAS-Cog, ADCS-ADL	Cambios en los puntajes de las pruebas	No especificadas	65
	26 semanas	ADAS-Cog, MMSE	Diferencias en el puntaje de ADAS-Cog entre la medición basal y la final	Anorexia, diarrea, náuseas, vómitos	66
	6 meses	MMSE, CDR-SB	Respondedor: puntaje igual o mejor en las pruebas MMSE y CDR-SB-	No especificadas	67
Galantamina	3 meses	MMSE	Respondedor: puntaje igual o mejor de la escala MMSE	No especificadas	63
	3-12 meses	DAD y ADAS-Cog	Respondedor: la primera medida fue un menor puntaje de las pruebas ADAS-Cog. También se consideraron cambios en los puntajes obtenidos con DAD	No especificadas	64
Donepezilo, galantamina y rivastigmina	12 meses	MMSE, ADL, IADL	Respondedor: puntaje igual o mejor de la escala MMSE	Identificadas (epigastralgias, diarrea, irritabilidad, vértigo, mareo, dolor abdominal, náuseas, evento cardiovascular, rash, depresión, sudoración, alucinaciones, caídas, agitación, insomnio)	68
	26 semanas	K-MMSE, CDR	No especificado	Evaluadas, pero no especificadas	69
	2 años	MMSE	No especificado	No especificadas	70
	Mediana 10.2 meses (6-18 meses)	MMSE	Respondedor: puntaje igual, mayor o diferencia menor a 1 de MMSE entre la evaluación basal y la segunda evaluación	No especificadas	71
	3 a 24 meses	MMSE, escala isquémica de Hachinski, índice de Barthel de actividades básicas de la vida diaria y escala de deterioro global	Impresión de respuesta por parte del cuidador	Evaluadas, pero no especificadas	28
	En promedio 15 meses	MMSE	Respondedor: disminución de puntaje en MMSE	No especificadas	72

Tabla 3 (continuación)

Fármaco evaluado	Tiempo para evaluación de respuesta	Pruebas utilizadas	Criterio de respuesta	RAM	Ref
Donepezilo y rivastigmina	3, 6 y 12 meses	MMSE	Respondedor: puntajes ≥ 2 en MMSE después de 12 meses	No especificadas	17
	6 meses	MMSE	Respondedor: mejora ≥ 2 puntos en MMSE entre la evaluación basal y la segunda evaluación	Evaluadas, pero no especificadas	73
	6 meses	MMSE	Respondedor: diferencias ≥ 0 entre puntajes obtenidos del MMSE en la evaluación basal y la segunda evaluación	No especificadas	74
	1, 3, 9 y 15 meses	MMSE	No especificado	No especificadas	25
	2 años	SIB, ADCS-ADL, MMSE, NPI, GDS	Respondedor: puntajes iguales o mejores después de 2 años de tratamiento con las pruebas SIB, NPI, GDS o ADCS-ADL	Identificadas: vómitos, diarrea, náuseas, anorexia, dolor abdominal, caídas, ansiedad, agitación, mareo, dolor de cabeza, infección de vías urinarias	29
Rivastigmina y memantina	16 semanas	ADAS-Cog, MMSE, FAB, CGA-NPI, ADCS-ADL	Respondedor: puntajes iguales o mejores a los realizados en tiempo basal	No especificadas	30
	16 semanas	MMSE	Respondedor: paciente que mostró mejora o no deterioro en la cognición, evaluado por MMSE	No especificadas	75

ADAS-Cog: por sus siglas en inglés, Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive section; ADCS-ADL: por sus siglas en inglés, Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living; ADL: por sus siglas en inglés Activities of Daily Living; CDR-SB: por sus siglas en inglés, Clinical Dementia Rating sum of boxes; CDR: por sus siglas en inglés Clinical Dementia Rating; CDT: por sus siglas en inglés, Clock Drawing Test; CGA-NPI: por sus siglas en inglés, Caregiver-Administered Neuropsychiatric Inventory; CIBIC-Plus: por sus siglas en inglés Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus caregiver input; FAB: por sus siglas en inglés, Frontal Assessment Battery; FDA: por sus siglas en inglés, Food and Drug Administration; GDS: por sus siglas en inglés, Global Deterioration Scale; IADL: por sus siglas en inglés, Instrumental Activities of Daily Living; K-MMSE: MMSE versión coreana; MMSE: por sus siglas en inglés, Mini Mental State Examination; NICE: por sus siglas en inglés, National Institute for Health and Care Excellence; NPI: por sus siglas en inglés, Neuropsychiatric Inventory; RAM: reacción adversa a medicamentos; SIB: por sus siglas en inglés, Severe Impairment Battery.

Tabla 4 Principales pruebas utilizadas para evaluación de deterioro cognitivo y funcionalidad en los estudios farmacogenéticos de enfermedad de Alzheimer

Prueba	Descripción	Ref
Cognición		
Mini-mental de Folstein (MMSE por sus siglas en inglés <i>Mini Mental State Examination</i>)	Instrumento de evaluación cognitiva breve más utilizado, incluye pruebas de orientación, atención, cálculo, memoria, lenguaje y praxia constructiva. Presenta limitaciones de uso en población analfabeta. La edad y la escolaridad influyen en la puntuación total	77
ADAS-Cog, por sus siglas en inglés <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive section</i>	Escala de 70 puntos, mide alteraciones de memoria, lenguaje, práctica, atención y otras habilidades cognitivas que se ven afectadas en EA	78,79
COGNISTAT, por sus siglas en inglés <i>Neurobehavioral Cognitive Status Examination</i>	Permite una mayor detección de alteraciones cognitivas que el MMSE. Por medio de 5 pruebas evalúa lenguaje, habilidad constructiva, memoria, cálculo y razonamiento	80
Cambios globales		
Escala de deterioro global (GDS, por sus siglas en inglés <i>Global Deterioration Scale</i>)	Escala clínica que mide cambios en comportamiento, neuroanatómicos y neurofisiológicos. Presenta una descripción de 7 fases características de la evolución de la EA	81
Valoración clínica de demencia (CDR, por sus siglas en inglés <i>Clinical Dementia Rating</i>)	Escala de 5 puntos que evalúa 6 dominios de cognición y funcionalidad en demencias: memoria, orientación, juicio y solución de problemas, asuntos comunitarios, pasatiempos y hogar, y cuidado personal	82
Funcionalidad		
Prueba de Lawton-Brody de actividades instrumentales de la vida diaria (IADL, por sus siglas en inglés <i>Instrumental Activities of Daily Living</i>)	Valoración de actividades que permiten a la persona adaptarse a su entorno y así mantener su independencia	2,83
Valoración de actividades de la vida diaria o índice de Katz (ADL, por sus siglas en inglés <i>Activities of Daily Living</i>)	Evalúa 6 tipos de actividades básicas de la vida diaria y el resultado que arroja permite calificar al paciente como dependiente o independiente	84
Comportamiento		
NPI (por sus siglas en inglés <i>Neuropsychiatric Inventory</i>)	Escala de 114 puntos. Se evalúa, a través del cuidador, la frecuencia y severidad de síntomas en el paciente como alucinaciones, disforia, ansiedad, agitación, agresividad, euforia, desinhibición, irritabilidad, apatía, etc.	85

EA: enfermedad de Alzheimer.

presencia de un cuidador primario que se encargue de proveer los medicamentos⁴³. Esta variabilidad puede implicar un sesgo en la medición de respuesta realizada en los estudios farmacogenéticos, por lo que existen diversos métodos que permiten evaluar la adherencia al tratamiento⁴⁴ y su utilización también contribuiría a obtener resultados más confiables en la asociación de la respuesta con variantes genéticas.

Varias investigaciones han reportado que aproximadamente el 50% de la población de AM estudiada presenta una o más enfermedades crónicas^{45,46}. Esto puede impactar en la evaluación de la respuesta a fármacos modificadores de EA, ya que se ha reportado que la comorbilidad puede

complicar el curso clínico de EA, por ejemplo, acelerando el deterioro cognitivo y la pérdida de funcionalidad. Entre los padecimientos que pueden afectar la función cognitiva de los pacientes con demencia se encuentran: insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, diabetes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica^{45,47}.

Se ha calculado que un paciente con demencia en atención primaria presenta en promedio 2,4 padecimientos crónicos y es tratado con 5,1 medicamentos distintos⁴⁸. La politerapia puede impactar en gran medida la respuesta y las concentraciones de los fármacos modificadores de EA, sobre todo en aquellos que son metabolizados por citocromos, los cuales pueden ser fácilmente inhibidos o inducidos por

Tabla 5 Especificaciones de los métodos utilizados para la determinación de concentraciones plasmáticas de los fármacos modificadores de enfermedad de Alzheimer en los estudios farmacogenéticos reportados

Fármaco evaluado	Tiempo para recolección de muestra después de última administración del fármaco	Tipo de muestra	Método analítico utilizado	Referencia
Donepezilo	12-15 hs	Sangre	HPLC-UV	42,54
	En promedio 14 h (1-28 h)	Sangre	HPLC-MS	53
	No especificado	Sangre	HPLC-ESI-MS/MS	59
Galantamina	1-7 h	Sangre	HPLC-MS	62
Rivastigmina	No especificado	Sangre	MEKC-UV	67
Memantina	0-24 h	Sangre	HPLC-MS	76
Rivastigmina y memantina	No especificado	Sangre	LC-MS/MS	75

HPLC-ESI-MS/MS: cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem con ionización por electrospray; HPLC-MS: cromatografía de líquidos de alta resolución acoplada a espectrómetro de masas; HPLC-UV: cromatografía de líquidos de alta resolución con detector de ultravioleta-visible; LC-MS/MS: cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem; MEKC-UV: cromatografía electrocinética micelar con detector UV.

otros fármacos. Sin embargo, se ha reportado que los inhibidores de acetilcolinesterasa y el antagonista del receptor NMDA (memantina) presentan un bajo potencial de interacciones farmacológicas⁴⁹. A pesar de ello, el registro del tratamiento concomitante puede ser relevante en los estudios farmacogenéticos de EA, puesto que puede explicar alguna variación en la respuesta, así como la presencia de reacciones adversas⁴⁵.

Inmunoterapia con anticuerpos monoclonales

Actualmente, los nuevos enfoques de terapias contra la EA se basan en la hipótesis de liberación y producción del péptido A β y consisten en el uso de anticuerpos monoclonales que reconocen diversos epítomos del péptido A β y muestran una selectividad de unión diferente⁵⁰. Los ensayos clínicos de bapineuzumab, ponezumab, solanezumab y gantenerumab han sido suspendidos, mientras que aducanumab se encuentra en fase III. Este anticuerpo humano está dirigido selectivamente contra los agregados de péptido A β (incluyendo oligómeros solubles y fibrillas insolubles), y da como resultado la reducción de las placas de A β , acompañada de una progresión clínica lenta en pacientes con EA prodrómica o leve. En el ensayo de fase Ib del uso de aducanumab, realizado en 196 pacientes con EA, fue importante la selección del paciente en el cual debía ser confirmada la enfermedad del depósito del A β mediante tomografía de emisión de positrones molecular. El anticuerpo fue administrado con seguridad y tolerabilidad aceptables, pero tuvo un efecto secundario asociado con la eliminación del A β , que fue dependiente de la dosis y se produjo con mayor frecuencia en portadores del alelo ϵ 4 del gen *APOE* en comparación con los no portadores. Sin embargo, este ensayo no demostró tener la potencia necesaria para los criterios clínicos exploratorios, por lo que se recomienda que los resultados cognitivos sean interpretados con precaución⁵¹.

Conclusiones

Esta revisión de la literatura sobre estudios farmacogenéticos en EA muestra que existen pocos estudios a nivel mundial en este ámbito. Sin embargo, algunos resultados muestran una asociación de distintas variantes genéticas como *CYP2D6*, *ABCB1*, *BCHE*, entre otros, con la respuesta o concentraciones plasmáticas de fármacos modificadores de EA.

La realización de este tipo de estudios en poblaciones que aún no han sido estudiadas puede aportar mayor información que ayude a las agencias reguladoras a formular recomendaciones farmacogenéticas más precisas en la terapéutica de EA. Por ejemplo, *CYP2D6* es un biomarcador farmacogenético recomendado en la terapia de múltiples fármacos y en EA puede resultar de ayuda para el uso seguro y eficaz de fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa, aun cuando su aplicación en esta enfermedad continúa bajo estudio. En este sentido, la farmacogenética es una herramienta prometedora para la identificación de nuevos tratamientos farmacológicos más eficaces y seguros para la EA, así como para apoyar el desarrollo de los fármacos que se encuentren actualmente en investigación.

Ninguno de los fármacos desarrollados para detener la producción, agregación o promover la eliminación del péptido A β ha demostrado ser un tratamiento eficaz en los ensayos clínicos de fase III realizados hasta la fecha, por lo que será necesario investigar nuevas dianas terapéuticas principalmente en la etapa preclínica de la enfermedad.

La identificación de biomarcadores farmacogenéticos que puedan predecir la respuesta a fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa y la memantina contribuirían a tomar mejores decisiones en el tratamiento de la EA, en un contexto tan complejo como lo es el envejecimiento caracterizado por una politerapia y comorbilidad, y en el que la presencia de efectos pleiotrópicos puede jugar un rol determinante.

Financiación

Realizada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (México). Este artículo de revisión se escribió como parte del Proyecto de Desarrollo Científico para Atender Problemas Nacionales 2016 del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (N.º propuesta 3099), la estancia posdoctoral financiada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología para el doctor Tirso Zúñiga Santamaría y la beca otorgada a Ingrid Fricke-Galindo (CONACYT #369708) para la obtención del grado de doctora.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Martin Prince A., Wimo A., Guerchet M., Gemma-Claire Ali M., Wu Y.-T., Prina M., et al. World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia an analysis of prevalence, incidence, cost and trends; Londres: Alzheimer's Disease International; 2015.
- Zúñiga T, Trujillo Z, Cortés G, Acosta I, Sosa AL. Impacto de los programas de estimulación en adultos mayores con demencia que asisten a un centro de día. *Arch Neurocienc*. 2014;19:192–8.
- Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016;388(10043):505–17.
- WHO. Dementia: A public health priority. World Health Organization; 2012.
- López Pousa S. Definición, prevalencia, incidencia y factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer. En: Alberca Serrano R, López Pousa S, editores. *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 143-50.
- Cummings J, Aisen PS, DuBois B, Frölich L, Jack CR, Jones RW, et al. Drug development in Alzheimer's disease: The path to 2025. *Alzheimers Res Ther*. 2016;8:39.
- Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement*. 2016;12:292–323.
- Morris JC, Blennow K, Froelich L, Nordberg A, Soininen H, Waldemar G, et al. Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: Recommendations. *J Intern Med*. 2014;275:204–13.
- Liu C-C, Liu C-C, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:106–18.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. 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;34:939–44.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6:734–46.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011;7:263–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>.
- Alonso Vilatela ME, López-López M, Yescas-Gómez P. Genetics of Alzheimer's disease. *Arch Med Res*. 2012;43:622–31.
- Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JBJ. Genetics of dementia. *Lancet*. 2014;383:828–40.
- Ballard C, Khan Z, Clack H, Corbett A. Nonpharmacological treatment of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry*. 2011;56:589–95.
- Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, del Ser T, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: A systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30:161–78.
- Miranda LF, Gomes KB, Silveira JN, Pianetti GA, Byrro RM, Peles PR, et al. Predictive factors of clinical response to cholinesterase inhibitors in mild and moderate Alzheimer's disease and mixed dementia: A one-year naturalistic study. *J Alzheimers Dis*. 2015;45:609–20.
- 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 (Rockv)*. 2012;16:1–470.
- Clegg A, Bryant J, Nicholson T, McIntyre L, de Broe S, Gerard K, et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: A rapid and systematic review. *Health Technol Assess*. 2001;5:1–137.
- Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2008;3:211–25.
- Cacabelos R. Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3:303–33.
- Campos C, Rocha NB, Vieira RT, Rocha SA, Telles-Correia D, Paes F, et al. Treatment of cognitive deficits in Alzheimer's disease: A psychopharmacological review. *Psychiatr Danub*. 2016;28:2–12.
- Patocka J, Kuca K, Jun D. Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase-important enzymes of human body. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2004;47:215–28.
- Ishiwata K, Kawamura K, Yanai K, Hendrikse NH. In vivo evaluation of P-glycoprotein modulation of 8 PET radioligands used clinically. *J Nucl Med*. 2007;48:81–7.
- Scacchi R, Gambina G, Moretto G, Corbo RM. Variability of AChE, BChE, and ChAT genes in the late-onset form of Alzheimer's disease and relationships with response to treatment with donepezil and rivastigmine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009;150B:502–7.
- Pilotto A, Franceschi M, D'Onofrio G, Bizzarro A, Mangialasche F, Cascavilla L, et al. Effect of a CYP2D6 polymorphism on the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73:761–7.
- Seripa D, Bizzarro A, Pilotto A, D'Onofrio G, Vecchione G, Gallo AP, et al. Role of cytochrome P4502D6 functional polymorphisms in the efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21:225–30.
- Patterson CE, Todd SA, Passmore AP. Effect of apolipoprotein E and butyrylcholinesterase genotypes on cognitive response to cholinesterase inhibitor treatment at different stages of Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J*. 2011;11:444–50.
- Blesa R, Bullock R, He Y, Bergman H, Gambina G, Meyer J, et al. Effect of butyrylcholinesterase genotype on the response to rivastigmine or donepezil in younger patients with Alzheimer's disease. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16:771–4.
- Han HJ, Kwon JC, Kim JE, Kim SG, Park J-M, Park KW, et al. Effect of rivastigmine or memantine add-on therapy is affected by butyrylcholinesterase genotype in patients with probable Alzheimer's disease. *Eur Neurol*. 2015;73(1–2):23–8.

31. Hansen RA, Gartlehner G, Kaufer DJ, Lohr KN, Carey T. Drug class review: Alzheimer's drugs. Oregon Health & Science University; 2006.
32. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: 1-Guidance. Guidance and guidelines. NICE [consultado 6 sept 2016]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta217/chapter/1-Guidance>.
33. Ito S, Frpc M. Pharmacokinetics 101. *Paediatr Child Heal*. 2011;16:535–6.
34. Nordberg A, Svensson AL. Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: A comparison of tolerability and pharmacology. *Drug Saf*. 1998;19:465–80.
35. Shigeta M, Homma A. Donepezil for Alzheimer's disease: Pharmacodynamic, pharmacokinetic, and clinical profiles. *CNS Drug Rev*. 2001;7:353–68.
36. Sramek JJ, Frackiewicz EJ, Cutler NR. Review of the acetylcholinesterase inhibitor galanthamine. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000;9:2393–402, <http://dx.doi.org/10.1517/13543784.9.10.2393>.
37. Boinpally R, Chen L, Zukin SR, McClure N, Hofbauer RK, Periclou A. A novel once-daily fixed-dose combination of memantine extended release and donepezil for the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease: Two phase I studies in healthy volunteers. *Clin Drug Investig*. 2015;35:427–35.
38. Noetzli M, Ansermot N, Dobrinis M, Eap CB. Simultaneous determination of antedementia drugs in human plasma: Procedure transfer from HPLC-MS to UPLC-MS/MS. *J Pharm Biomed Anal*. 2012;64-65:16–25.
39. Park EJ, Lee HW, Ji HY, Kim HY, Lee MH, Park E-S, et al. Hydrophilic interaction chromatography-tandem mass spectrometry of donepezil in human plasma: Application to a pharmacokinetic study of donepezil in volunteers. *Arch Pharm Res*. 2008;31:1205–11.
40. Patel BN, Sharma N, Sanyal M, Shrivastav PS. Quantitation of donepezil and its active metabolite 6-O-desmethyl donepezil in human plasma by a selective and sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometric method. *Anal Chim Acta*. 2008;629(1–2):145–57.
41. Pilli NR, Inamadugu JK, Kondreddy N, Karra VK, Damaramadugu R, Rao JVLNS. A rapid and sensitive LC-MS/MS method for quantification of donepezil and its active metabolite, 6-o-desmethyl donepezil in human plasma and its pharmacokinetic application. *Biomed Chromatogr*. 2011;25:943–51.
42. Varsaldi F, Miglio G, Scordo MG, Dahl M-L, Villa LM, Biolcati A, et al. Impact of the CYP2D6 polymorphism on steady-state plasma concentrations and clinical outcome of donepezil in Alzheimer's disease patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62:721–6.
43. Maxwell CJ, Stock K, Seitz D, Herrmann N. Persistence and adherence with dementia pharmacotherapy: Relevance of patient, provider, and system factors. *Can J Psychiatry*. 2014;59:624–31.
44. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487–97.
45. Clodomiro A, Gareri P, Puccio G, Frangipane F, Lacava R, Castagna A, et al. Somatic comorbidities and Alzheimer's disease treatment. *Neurol Sci*. 2013;34:1581–9.
46. Marengoni A, Winblad B, Karp A, Fratiglioni L. Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden. *Am J Public Health*. 2008;98:1198–200.
47. Solomon A, Dobranici L, Kåreholt I, Tudose C, Lăzărescu M. Comorbidity and the rate of cognitive decline in patients with Alzheimer dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26:1244–51.
48. Schubert CC, Boustani M, Callahan CM, Perkins AJ, Carney CP, Fox C, et al. Comorbidity profile of dementia patients in primary care: Are they sicker? *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:104–9.
49. Levy RH, Collins C. Risk and predictability of drug interactions in the elderly. *Int Rev Neurobiol*. 2007;81:235–51.
50. Sevigny J, Chiao P, Bussi re T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A  plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537:50–6.
51. Budd Haeberlein S, O'Gorman J, Chiao P, Bussi re T, von Rosens-tiel P, Tian Y, et al. Clinical development of aducanumab, an anti-A  human monoclonal antibody being investigated for the treatment of early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2017;4:255–63.
52. Rigaud A-S, Traykov L, Latour F, Couderc R, Moulin F, Forette F. Presence or absence of at least one epsilon 4 allele and gender are not predictive for the response to donepezil treatment in Alzheimer's disease. *Pharmacogenetics*. 2002;12:415–20.
53. Noetzli M, Guidi M, Ebbing K, Eyer S, Wilhelm L, Michon A, et al. Population pharmacokinetic approach to evaluate the effect of CYP2D6, CYP3A, ABCB1, POR and NR1I2 genotypes on donepezil clearance. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78:135–44.
54. Magliulo L, Dahl M-L, Lombardi G, Fallarini S, Villa LM, Biolcati A, et al. Do CYP3A and ABCB1 genotypes influence the plasma concentration and clinical outcome of donepezil treatment? *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:47–54.
55. Bizzarro A, Marra C, Acciarri A, Valenza A, Tiziano FD, Brahe C, et al. Apolipoprotein E  4 allele differentiates the clinical response to donepezil in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20:254–61.
56. De Beaumont L, Pelleieux S, Lamarre-Th roux L, Dea D, Poirier J. Alzheimer's Disease Cooperative Study. Butyrylcholinesterase K and apolipoprotein E- 4 reduce the age of onset of Alzheimer's disease, accelerate cognitive decline, and modulate donepezil response in mild cognitively impaired subjects. *J Alzheimer's Dis*. 2016;54:913–22.
57. Waring JF, Tang Q, Robieson WZ, King DP, Das U, Dubow J, et al. APOE- 4 carrier status and donepezil response in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2015;47:137–48.
58. Choi SH, Kim SY, Na HR, Kim B-K, Yang DW, Kwon JC, et al. Effect of ApoE genotype on response to donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25:445–50.
59. Miranda LF, Gomes KB, Tito PA, Silveira JN, Pianetti GA, Byrro RM, et al. Clinical response to donepezil in mild and moderate dementia: Relationship to drug plasma concentration and CYP2D6 and APOE genetic polymorphisms. *J Alzheimer's Dis*. 2017;55:539–49.
60. Klimkowicz-Mrowiec A, Slowik A, Wolkow P, Malgorzata Sado A, Pera J, Dziedzic T, et al. Influence of rs1080985 single nucleotide polymorphism of the CYP2D6 gene on response to treatment with donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1029.
61. Sokolow S, Li X, Chen L, Taylor KD, Rotter JI, Rissman RA, et al. Deleterious effect of butyrylcholinesterase K-variant in donepezil treatment of mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2017;56:229–37.
62. Noetzli M, Guidi M, Ebbing K, Eyer S, Zumbach S, Giannakopoulos P, et al. Relationship of CYP2D6, CYP3A, POR, and ABCB1 genotypes with galantamine plasma concentrations. *Ther Drug Monit*. 2013;35:270–5.
63. MacGowan SH, Wilcock GK, Scott M. Effect of gender and apolipoprotein E genotype on response to anticholinesterase therapy in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;13:625–30.
64. Aerssens J, Raeymaekers P, Lilienfeld S, Geerts H, Konings F, Parys W. APOE genotype: No influence on galantamine treatment efficacy nor on rate of decline in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12:69–77.
65. Ferris S, Nordberg A, Soininen H, Darreh-Shori T, Lane R. Progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: Effects of sex, butyrylcholinesterase genotype, and rivastigmine treatment. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19:635–46.

66. Farlow M, Lane R, Kudravalli S, He Y. Differential qualitative responses to rivastigmine in APOE epsilon 4 carriers and non-carriers. *Pharmacogenomics J*. 2004;4:332–5.
67. Chen T-H, Chou M-C, Lai C-L, Wu S-J, Hsu C-L, Yang Y-H. Factors affecting therapeutic response to rivastigmine in Alzheimer's disease patients in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017;33:277–83.
68. Chianella C, Gragnaniello D, Maisano Delser P, Visentini MF, Sette E, Tola MR, et al. BCHE and CYP2D6 genetic variation in Alzheimer's disease patients treated with cholinesterase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:1147–57.
69. Yoon H, Myung W, Lim S-WW, Kang HS, Kim S, Won H-H, et al. Association of the choline acetyltransferase gene with responsiveness to acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48:111–7.
70. Braga ILS, Silva PN, Furuya TK, Santos LC, Pires BC, Mazzotti DR, et al. Effect of APOE and CHRNA7 genotypes on the cognitive response to cholinesterase inhibitor treatment at different stages of Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2015;30:139–44.
71. Martinelli-Boneschi F, Giacalone G, Magnani G, Biella G, Coppi E, Santangelo R, et al. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease: A genome-wide association study of response to cholinesterase inhibitors. *Neurobiol Aging*. 2013;34:1711, e7-13.
72. Harold D, Macgregor S, Patterson CE, Hollingworth P, Moore P, Owen MJ, et al. A single nucleotide polymorphism in CHAT influences response to acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16:75–7.
73. Weng P-H, Chen J-H, Chen T-F, Sun Y, Wen L-L, Yip P-K, et al. CHRNA7 polymorphisms and response to cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2013;8:e84059.
74. Clarelli F, Mascia E, Santangelo R, Mazzeo S, Giacalone G, Galimberti D, et al. CHRNA7 gene and response to cholinesterase inhibitors in an Italian cohort of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimer's Dis*. 2016;52:1203–8.
75. Sonali N, Tripathi M, Sagar R, Velpandian T, Subbiah V. Clinical effectiveness of rivastigmine monotherapy and combination therapy in Alzheimer's patients. *CNS Neurosci Ther*. 2013;19:91–7.
76. Noetzli M, Guidi M, Ebbing K, Eyer S, Wilhelm L, Michon A, et al. Population pharmacokinetic study of memantine: Effects of clinical and genetic factors. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:211–23.
77. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–98.
78. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984;141:1356–64.
79. Kolibas E, Korinkova V, Novotny V, Vajdickova K, Hunakova D. ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale)-validation of the Slovak version. *Bratisl Lekárske List*. 2000;101:598–602.
80. Kiernan RJ, Mueller J, Langston JW, van Dyke C. The neurobehavioral cognitive status examination: A brief but quantitative approach to cognitive assessment. *Ann Intern Med*. 1987;107:481–5.
81. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139:1136–9.
82. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566–72.
83. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9:179–86.
84. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist*. 1970;10:20–30.
85. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44:2308–14.