



## DETERIORO COGNITIVO LEVE

# Intervención terapéutica farmacológica del deterioro cognitivo leve

Enrique Arriola Manchola<sup>a,b,\*</sup> y Javier Alaba Loinaz<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Coordinador del Grupo de Demencias de la SEGG

<sup>b</sup> Responsable de la Unidad de Memoria y Alzheimer de Matia Fundazioa, Donostia, España

<sup>c</sup> Grupo de Demencia de Matia Fundazioa, Donostia, España

## RESUMEN

### Palabras clave:

Factores de riesgo vascular

Iatrogenia

Suplementos dietéticos

*Ginkgo biloba* EGb 761®

CDP-colina

Mejora de órganos de los sentidos

El deterioro cognitivo leve es un síndrome en el que, además de sintomatología cognitiva, se pueden encontrar sintomatología afectiva y conductual y diferentes subtipos. Se trata de una entidad clínica heterogénea, que tiene heterogeneidad etiológica (degenerativa, vascular, psiquiátrica, patología no neurológica), sintomatología clínica heterogénea y heterogeneidad en el curso clínico. La etiología es múltiple y, por lo mismo, el tratamiento también lo es y se debe combinar con el no farmacológico. Se describen las intervenciones farmacológicas tanto preventivas como terapéuticas: control de factores de riesgo vascular, evitar la iatrogenia, uso de suplementos nutracéuticos, la CDP-colina, el *Ginkgo biloba* EGb 761® y la mejora de órganos de los sentidos.

© 2017 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Pharmacological therapeutic intervention in mild cognitive impairment

## ABSTRACT

### Keywords:

Vascular risk factors

Iatrogeny

Dietary supplements

*Ginkgo biloba* EGb 761®

CDP-choline

Improvement in sense organs

Mild cognitive impairment (MCI) is a syndrome encompassing affective and behavioural symptoms and various subtypes. MCI is a heterogeneous clinical entity with varied causes (degenerative, vascular, psychiatric, non-neurological disorders), and there is wide variation in symptoms and clinical course. There are multiple causes and consequently various treatments can be applied and should be combined with non-pharmacological measures. This article describes both preventive and therapeutic pharmacological interventions: control of vascular risk factors, avoidance of iatrogeny, use of nutraceuticals, CDP-choline, and *Ginkgo biloba* EGb 761®, and improvement in sense organs.

© 2017 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Como hemos podido comprobar en capítulos anteriores, el deterioro cognitivo leve (DCL) es un síndrome en el que, además de sintomatología cognitiva, se pueden encontrar sintomatología afectiva y conductual y diferentes subtipos. Es decir, se trata de una entidad clínica heterogénea que tiene heterogeneidad etiológica

(degenerativa, vascular, psiquiátrica, patología no neurológica), sintomatología clínica heterogénea<sup>2</sup> y heterogeneidad en el curso clínico<sup>3</sup>. Esta introducción tiene que ver con que la etiología, como hemos comprobado, es múltiple y, por lo mismo, el tratamiento va a ser o podría ser variado, por lo que se debe afinar en el diagnóstico etiológico, pues de ese modo también se podrá afinar en el tratamiento.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: enrique.arriola@matiafundazioa.net (E. Arriola Manchola).

Hoy se sabe que el tratamiento del DCL es posible y efectivo por 2 trabajos importantes: uno, el que conectó sobre todo los factores de riesgo vascular (FRV) con un aumento del riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer (EA)<sup>4</sup> y otro en el que se demuestra que una intervención multidominio (dieta, ejercicio, entrenamiento cognitivo y control de FRV), que se realizó en el Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER), redujo el riesgo de deterioro cognitivo de manera significativa<sup>5</sup>.

Por otra parte, se conoce la importancia de la patología cerebrovascular por el estudio de las monjas y porque sabemos que un ictus provoca un declive agudo en la función cognitiva seguido de un declinar persistente durante los siguientes 6 años<sup>6</sup>. Por ello, la prevención de la patología cerebrovascular es crucial para la prevención de la EA.

### Tratamiento farmacológico del deterioro cognitivo leve

Las medidas comentadas como preventivas, factores de riesgo y predictivos mantienen su vigencia en el tratamiento del DCL. A continuación se realizan algunos comentarios adicionales.

#### Control adecuado de los factores de riesgo vascular

- Mantener la presión arterial (PA) sistólica (PAS) baja (< 128 mmHg) provoca empeoramiento del DCL y de la demencia<sup>7</sup>. Recientemente se ha publicado un trabajo que aboga por reducir la PAS hasta 120 mmHg o menos<sup>8</sup>, pues se reduce el número de eventos y de mortalidad con un aumento pequeño de secundarismos. Creemos que estos resultados no son aplicables a mayores frágiles ni al perfil actual de institucionalizados. Nos parece que 120 mmHg de PAS es una cifra baja, sobre todo si partimos de diferenciales muy altos. Es decir, no es lo mismo llegar a una PAS de 120 mmHg si comenzamos con una PAS de 190 mmHg (en una PA 190/70 mmHg frecuente en mayores) que en una PAS de 150 mmHg (150/90 mmHg más frecuente en jóvenes).

Además, el flujo cerebral está directamente condicionado por la PA media (PAM):  $2/3$  (PA diastólica) +  $1/3$  (PAS). En una PA de 120/80 mmHg, su PAM es de 93 mmHg y en una PA de 120/50 su PAM es de 73 mmHg, con esta podemos estar comprometiendo el flujo a nivel cerebral.

- Desde hace tiempo se conoce que la fibrilación auricular se asocia a deterioro cognitivo<sup>9</sup>, con o sin historia de ictus<sup>10</sup>. El riesgo de deterioro cognitivo aumenta y no tiene que ver siempre con la existencia de infartos cerebrales y parece tener que ver con las variaciones de flujo sanguíneo cerebral, que podrían provocar situaciones de penumbra isquémica por hipoperfusión cerebral crónica<sup>11,12</sup>. Mantener el ritmo sinusal se convierte en una prioridad, así como niveles adecuados de anticoagulación.

#### Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Las revisiones concluyen que los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) no mejoran la cognición en pacientes con DCL medido con el Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive (ADAS-Cog) o con el Mini Mental Examination (MMSE)<sup>13-16</sup>.

La revisión sistemática también nos enseñó que los IACE no mejoraron la conducta, el estado global o funcional medido con el NPI, CGIC-MCI (Clinical Global Impression of Change for Mild Cognitive Impairment) y ADL (Activities of Daily Living), respectivamente<sup>13-17</sup>.

No hay estudios que examinen el efecto del tratamiento con memantina.

#### Suplementos dietéticos y vitaminas

**Suplementos dietéticos o vitaminas.** Se identifican 4 ensayos que evalúan el efecto de suplementos dietéticos o vitaminas<sup>14,18-20</sup>. De estos ensayos, 2<sup>14,20</sup> examinan los efectos de la vitamina E (con vitamini-

na C o con un multivitamínico) en cognición o función, uno<sup>19</sup> examinó los efectos del aceite de pescado y otro<sup>18</sup> examinó el efecto de la vitamina B en cognición.

No se encontraron trabajos que relacionaran suplementos dietéticos con conducta, estado global o mortalidad. Ninguno de los 4 estudios presentó mejoría en cognición en DCL medida por el ADAS-Cog en un ensayo<sup>14</sup> (n = 516) o medido con MMSE en 4 ensayos<sup>14,18-20</sup> (n = 1.030). La revisión sistemática tampoco aprecia mejorías en funcionalidad medida con ADL<sup>14</sup> (n = 516)<sup>17</sup>.

**Vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico.** Mantener valores normales o altos de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico provoca reducción en la progresión de la atrofia cerebral, reduciendo los valores de homocisteína, pues estos provocan un aumento lineal de la atrofia y un mayor avance de la leucoaraiosis<sup>21,22</sup>.

**Omega 3.** El consumo de ácidos omega 3 (sobre todo el ácido docosaenoico) podría actuar como neuroprotector reduciendo el riesgo cerebrovascular, teniendo en cuenta su efecto antitrombótico, antiinflamatorio y antiaterogénico<sup>23,24</sup>. Sin embargo, la revisión Cochrane del año 2016 concluye: "la calidad de las pruebas fue moderada o alta para la mayoría de los efectos medidos, pero no se encontraron pruebas de efectos beneficiosos o perjudiciales de la administración de suplementos de omega 3 en los pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada. Los efectos sobre los pacientes con otros tipos de demencia aún no están claros"<sup>25</sup>. Los omega 3 no son útiles en la demencia ya establecida, pero en los trabajos dirigidos a poblaciones con DCL o deterioro de memoria asociado a la edad han provocado mejorías en varios dominios cognitivos<sup>26-28</sup> y menos atrofia cerebral<sup>29</sup>.

**Fortasyn.** Ha sido aprobado para el tratamiento de la EA en fase leve. Se trata de una combinación de ácidos grasos omega-3, ácidos grasos, uridina, colina, vitaminas C, E, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, selenio y ácido fólico. La posología es de 1 envase de 125 ml/día. Este complemento favorece la integridad sináptica. En los ensayos clínicos de los pacientes con EA leve esta combinación demostró una mejoría significativa en la memoria verbal<sup>30,31</sup>, pero no en cognición global<sup>30</sup> o en rendimiento funcional<sup>32</sup>. Sin embargo, en el estudio LipiDiDiet se han encontrado resultados interesantes. En este estudio se realizó un seguimiento de 2 años (se ha ampliado en 4 años más) de 311 pacientes con DCL por EA siguiendo los criterios diagnósticos de Dubois et al en 2007<sup>33</sup>, 153 en el grupo activo y 158 en el control, y se midió la cognición global con el Neuropsychological Test Battery (NTB)<sup>34</sup> (añadiendo la lista de 10 palabras del CERAD [Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease], un test de fluencia semántica y uno de letras y dígitos), con el Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SOB) (combina la medición de cognición y función desde un punto de vista clínico), volúmenes cerebrales (hipocampo, cerebro completo y ventrículos), con resonancia magnética y Z-score del NTB de memoria apreciándose en el subgrupo de pacientes con MMSE > 26: memoria, mejoría estadísticamente significativa frente al grupo control; atrofia hipocámpal, 38% menos que en el grupo control; cognición global NTB, tendencia sin significación estadística; CDR-SOB, diferencias estadísticas positivas en el grupo activo.

#### Ginkgo biloba EGb 761®

Hay que aclarar que no todos los preparados de *Ginkgo biloba* son iguales, sobre todo por los diferentes procesos de extracción y homogeneización utilizados. Este hecho determina que la composición sea diferente en los diferentes extractos, por lo que en adelante nos referiremos exclusivamente al EGb 761®, que es el que dispone de ensayos clínicos que avalan su eficacia y seguridad.

La preparación de *Ginkgo biloba* EGb 761® estandarizada contiene un 22-27% de Ginkgo flavona glucósidos, un 5-7% de terpeno lactonas, que comprende un 2,8-3,4% ginkgólidos A, B y C, un 2,6-3,2% de bilobáldo, y menos de 5 ppm de ácidos ginkgólicos (sustancias que reducirían la tolerabilidad)<sup>35</sup>.

Los efectos farmacológicos de EGb 761® provocan neuroprotección por estabilización mitocondrial<sup>36</sup>, reducción del déficit de neurotransmisor relacionada con la edad, captura de radicales libres (antioxidante), aumento de dopamina y acetilcolina en córtex prefrontal<sup>37</sup> y mejoría de las propiedades de flujo de la sangre y la microcirculación.

La European Medicines Agency<sup>38</sup> ha decidido aprobar su uso para la mejoría del deterioro cognitivo asociado a la edad y de la calidad de vida de los pacientes con demencia leve. Ateniéndonos a las indicaciones aprobadas, encontramos resultados de interés en:

- Prevención/reducción del riesgo de progresión a fases clínicas de la EA: 2 estudios aleatorizados, doble ciego frente a placebo, uno<sup>39</sup> con 3.072 participantes (> 75 años) (pero con un bajo cumplimiento) y otro<sup>40</sup> con 2.854 participantes (> 70 años). Seguimiento medio de 5 años y de 6,1 años, respectivamente, se concluye que en los períodos indicados no se apreció una reducción del riesgo de llegar a las fases clínicas de la EA frente a placebo.
- DCL: se incluyeron 160 pacientes con DCL y puntuación en al menos 6 de los 12 ítems del Neuropsychiatric Inventory (NPI) en un ensayo aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, y que recibieron 240 mg de *Ginkgo biloba* EGb 761® o placebo por un período de 24 semanas. Se evaluó a los pacientes con la Geriatric Depression Scale, el State-Trait Anxiety Inventory, la Clinical Global Impression (CGI), el Trail-Making Test (TMT) en sus formas A y B. Los pacientes mejoran a nivel conductual de forma significativa ( $p = 0,001$ ), en ansiedad ( $p = 0,02$ ), TMT-A ( $p = 0,04$ ), TMT-B ( $p = 0,01$ ) y en CGI ( $p = 0,01$ ). La medicación fue segura y bien tolerada<sup>41</sup>.

La dosis recomendada es de 240 mg/día. Los efectos secundarios no difieren del placebo. Como única precaución, hay que reseñar que el uso concomitante de anticoagulantes o antiagregantes puede incrementar el riesgo de hemorragia<sup>42</sup>. Estudios posteriores descartan relevancia de esta interacción<sup>43</sup>.

### Citicolina

La citicolina pertenece al grupo farmacoterapéutico de "otros psicoestimulantes y nootrópicos". Es un intermediario de la biosíntesis de la fosfatidilcolina, componente de la membrana celular. Durante la isquemia, la fosfatidilcolina se rompe en ácidos grasos que generan radicales libres y potencian, a su vez, el proceso isquémico. Su administración exógena disminuye la concentración de ácidos grasos libres, mejora los signos neurológicos, preserva los valores de fosfatidilcolina y mejora la supervivencia neuronal<sup>44</sup>. La dosis recomendada es de 500 a 2.000 mg/día, no se especifica la duración del tratamiento óptimo.

La publicación de los resultados de los ensayos ICTUS<sup>45</sup> y COBRIT<sup>46</sup> ha puesto en cuestión el uso de la citicolina en el ictus isquémico y el traumatismo craneoencefálico, únicas indicaciones autorizadas en la ficha técnica.

En relación con su uso para deterioro cognitivo vascular leve y demencia vascular, una revisión Cochrane<sup>47</sup> en la que se incluyeron 14 estudios (algunos no válidos para el análisis debido al bajo número de sujetos) evaluó la eficacia de la citicolina en el tratamiento de alteraciones cognitivas, emocionales o del comportamiento asociadas con un deterioro cognitivo en ancianos. Los estudios fueron heterogéneos en cuanto a la dosis, forma de administración, criterios de inclusión y forma de medir los resultados. No hubo evidencia de un efecto beneficioso sobre la atención, pero sí se observó un efecto positivo en la memoria y la conducta, al menos a corto y medio plazo. Debido a la limitada duración de los estudios incluidos, los autores concluyeron que era necesario realizar nuevos estudios de mayor duración para poder establecer unas recomendaciones sólidas.

En estudios posteriores<sup>48</sup> en 349 pacientes con edad media de 79,9  $\pm$  7,8 años, MMSE > 21 y lesiones vasculares en la neurorradiología,

que valoran funcionalidad básica e instrumental, sintomatología depresiva, conductual y comorbilidad y que excluyen a los enfermos de Alzheimer probable, los pacientes se tratan con citicolina 500 mg/12 h con un seguimiento de 9 meses. Se aprecian en el seguimiento de estos pacientes mejorías discretas en cognición y sintomatología depresiva.

En otro estudio reciente<sup>49</sup> de seguimiento de 2 años de 163 pacientes con una edad media de 67,5  $\pm$  10,7 años y que habían sufrido un ictus 2 años antes, se trató con citicolina al 47% de los pacientes con 1.000 mg/día. Se realizaron evaluaciones neuropsicológicas al mes, 6 meses, 1 año y 2 años después del ictus. La calidad de vida se midió con el EuroQoL-5D al inicio y a los 2 años. Los resultados reflejaron mejorías significativas, tanto en cognición ( $p = 0,005$ ) como en calidad de vida ( $p = 0,041$ ).

### Otros aspectos para tener en cuenta

**Antiagregantes**<sup>50</sup>. Una de las acciones para la prevención de una repetición de una isquemia cerebral transitoria o de un ictus isquémico no cardioembólico es el uso de un antiagregante (clase I; nivel de evidencia A); la aspirina (50-325 mg/día) en monoterapia (clase I; nivel de evidencia A) es la primera elección. Clopidogrel (75 mg) en monoterapia es una segunda opción razonable (clase IIa; nivel de evidencia B); esta recomendación también se aplica a los pacientes con alergia a la aspirina. La combinación de aspirina y clopidogrel puede considerarse para su iniciación dentro de las primeras 24 h de un ictus isquémico menor o una isquemia transitoria durante los primeros 90 días (clase IIb; nivel de evidencia B).

### Evitar la iatrogenia.

- El uso de fármacos con efecto anticolinérgico va ligado a una reducción de la fluencia verbal, funcionamiento cognitivo global, reducción de memoria visual, menor capacidad en funciones ejecutivas, aumento lineal del riesgo de EA y DCL en los que siguen tomándolos durante al menos 4 años<sup>51-53</sup>, y atrofia cortical temporal bilateral<sup>54</sup>.
- El uso de benzodiazepinas va asociado a empeoramiento de la memoria<sup>55</sup> y de la funcionalidad en mayores. Algún estudio las asoció con un aumento del riesgo de padecer demencia<sup>56</sup>. Estudios posteriores han descartado razonablemente esta asociación<sup>57,58</sup>.
- La anestesia general: hay quien la asocia con el desarrollo de demencia<sup>59</sup>, aunque otros no la asocian ni con demencia<sup>60,61</sup> ni incluso con DCL<sup>62</sup>. Sin embargo, se han detectado aumentos de la proteína S100B tras la anestesia<sup>63</sup>. La proteína S100B es uno de los marcadores séricos más precisos de daño cerebral.

Las necesidades quirúrgicas, además de ser necesarias, no van a disminuir, por lo que se plantea la necesidad de un tratamiento preventivo con protectores neuronales a todos los pacientes que sean sometidos a anestesia general o, por lo menos, para los que reúnan más factores de riesgo.

- Evitar o reducir el riesgo de delirium con medidas preventivas<sup>64,65</sup>.
- El tratamiento con estatinas puede *per se* provocar deterioro cognitivo (memoria y funciones ejecutivas) de carácter reversible<sup>66</sup>.

**Mejoría de los órganos de los sentidos.** Los órganos de los sentidos son los que nos conectan con el mundo.

- La hipoacusia provoca atrofia cerebral: las personas con hipoacusia tienen una atrofia temporal derecha y del parahipocampo acelerada ( $p < 0,05$ ), lo que provoca que sean más susceptibles de padecer deterioro cognitivo<sup>67</sup>.

Se hace precisa la prevención, la detección y la intervención temprana con audífonos, lentes bien graduadas y cataratas quirúrgicas intervenidas.

## Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido apoyo económico para asistencia a congresos/reuniones y proyectos de investigación de Nutricia, Pfizer, Esteve y Schwabe.

## Bibliografía

- Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. *JAMA*. 2002;288:1475-83.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58:1985-92.
- Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*. 2002;59:1594-9.
- Cassidy I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet*. 2004;363:1139-46.
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Lehtisalo E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:2255-63.
- Levine DA, Galecki AT, Langa KM, Unverzagt FW, Kabeto MU, Giordani B, et al. Trajectory of cognitive decline after incident stroke. *JAMA*. 2015;314:41-51.
- Mossello E, Pieraccioni M, Nesti N, Bulgaresi M, Lorenzi C. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*. 2015;175:578-85.
- Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2673-82.
- Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia. A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;76:914-22.
- Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158:338-46.
- De Bruijn RF, Heeringa J, Wolters FJ, Franco OH, Stricker BHC, Hofman A, et al. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. *JAMA Neurol*. 2015;72:1288-94.
- Hui DS, Morley JE, Mikolajczyk PC, Lee R. Atrial fibrillation: A major risk factor for cognitive decline. *Am Heart J*. 2015;169:448-56.
- Doody RS, Ferris SH, Salloway S, Sun Y, Goldman R, Watkins WE, et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2009;72:1555-61.
- Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005;352:2379-88.
- Feldman HH, Ferris S, Winblad B, Sfikas N, Mancione L, He Y, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDEx study. *Lancet Neurol*. 2007;6:501-12.
- Winblad B, Gauthier S, Scinto L, Feldman H, Wilcock GK, Truyen L, et al; GAL-INT-11/18 Study Group. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2008;70:2024-35.
- Fitzpatrick-Lewis D, Warren R, Ali MU, Sherifali D, Raina P. Treatment for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*. 2015;3:E419-27.
- De Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27:592-600.
- Lee LK, Shahar S, Chin A, Yusoff NA. Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;225:605-12.
- Naeini AM, Elmadfa I, Djazayeri A, Barekatain M, Ghazvini MR, Djalali M, et al. The effect of antioxidant vitamins E and C on cognitive performance of the elderly with mild cognitive impairment in Isfahan, Iran: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2014;53:1255-62.
- Hooshmand B, Mangialasche F, Kalpouzos G, Solomon A, Kåreholt I, Smith D, et al. Association of vitamin B12, folate, and sulfur amino acids with brain magnetic resonance imaging measures in older adults. A longitudinal population-based study. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:606-13.
- Douauda G, Refsum H, De Jager CA, Jacoby R, Nichola TE, Smith SM, et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:9523-8.
- Chowdhury R, Stevens S, Gorman D, Pan A, Warnakula S, Chowdhury S, et al. Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6698.
- Cole GM, Ma Q, Frautschy SA. Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;81:213-21.
- Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009002.
- Sinn N, Milte CM, Street SJ, Buckley JD, Coates AM, Petkov J, et al. Effects of n-3 fatty acids, EPA vs. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2012;107:1682-93.
- Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, Herzog Y, Kam Y, Korczyn AD. Phosphatidylserine containing omega-3 fatty acids may improve memory abilities in non-demented elderly individuals with memory complaints: results from an open-label extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014;38:39-45.
- Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, et al; MIDAS Investigators. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement*. 2010;6:456-64.
- Daiello LA, Gongvatana A, Dunsiger S, Cohen RA, Ott BR; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of fish oil supplement use with preservation of brain volume and cognitive function. *Alzheimers Dement*. 2015;11:226-35.
- Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Wurtman RJ, Wilkinson D, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement*. 2010;6:1-10.e11.
- Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, Von Arnim CA, Bongers A, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2012;31:225-36.
- Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Twisk JW, Swinkels SH, Scheltens P. Effect of a medical food on body mass index and activities of daily living in patients with Alzheimer's disease: secondary analyses from a randomized, controlled trial. *J Nutr Health Aging*. 2011;15:672-6.
- 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.
- Harrison J, Minassian SL, Jenkins L, Black RS, Koller M, Grundman M. A Neuropsychological Test Battery for Use in Alzheimer Disease Clinical Trials. *Arch Neurol*. 2007;64:1323-9.
- European Pharmacopoeia Commission. Group 13<sup>a</sup> (Phytochemistry A/Phytochemistry A). Ginkgo dry extract, refined and quantified. Ginkgo (extrait sec raffiné et quantifié de). *Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum*. Monograph No. 1827. Strasbourg, August 2007.
- Eckert A. Mitochondrial effects of *Ginkgo biloba* extract. *Int Psychogeriatr*. 2012;24 Suppl 1:S18-20.
- Kehr J, Yoshitake S, Ijiri S, Koch E, Nöldner M, Yoshitake T. *Ginkgo biloba* leaf extract (Egb 761®) and its specific acylated flavonol constituents increase dopamine and acetylcholine levels in the rat medial prefrontal cortex: possible implications for the cognitive enhancing properties of Egb 761®. *Int Psychogeriatr*. 2012;24 Suppl 1:S25-34.
- European Medicines Agency (EMA). Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium. 28 January 2015.
- DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, et al. *Ginkgo biloba* for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2253-62.
- Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, et al; GuidAge Study Group. Long-term use of standardised *Ginkgo biloba* extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:851-9.
- Gavrilova SI, Preuss UW, Wong JW, Hoerr R, Kaschel R, Bachinskaya N; GIMCI Plus Studyv Group. Efficacy and safety of *Ginkgo biloba* extract Egb 761® in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29:1087-95.
- Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines*. 3rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2007.
- European Medicines Agency (EMA). Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium. 28 January 2014.
- Azparren A, Gállego J. Duración del tratamiento con citicolina en el ictus isquémico de moderado a grave. *BIT Navarra*. 2008;16:12-4.
- Dávalos A, Álvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380:349-57.
- Zafonte RD, Bagiella E, Ansel BM, Novack TA, Friedewald WT, Hesdorffer DC, et al. Effect of citicoline on functional and cognitive status among patients with traumatic brain injury: Citicoline Brain Injury Treatment Trial (COBRIT). *JAMA*. 2012;308:1993-2000.
- Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD000269.
- Cotroneo AA, Castagna A, Putignano S, Lacava R, Fantò F, Monteleone F, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131-7.
- Álvarez-Sabín J, Santamarina E, Maisterra O, Jacas C, Molina C, Quintana M. Long-term treatment with citicoline prevents cognitive decline and predicts a better quality of life after a first ischemic stroke. *Int J Mol Sci*. 2016;17:390.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014. Disponible en: <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2014/04/30/STR.000000000000024.full.pdf?download=true>
- Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquie FR, Ritchie K, et al. Drugs with Anticholinergic Properties, Cognitive Decline, and Dementia in an Elderly General Population. The 3-City Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:1317-24.
- Cai X, Campbell N, Khan B, Callahan C, Boustani M. Long-term anticholinergic use and the aging brain. *Alzheimers Dement*. 2013;9:377-85.
- Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia A Prospective Cohort Study. *JAMA Intern Med*. 2015;175:401-7.



54. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, West JD, Farlow MR, Unverzagt FW, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. *JAMA Neurol.* 2016;73:721-32.
55. Lagnaoui R, Tournier M, Moride Y, Wolfson C, Ducruet T, Bégaud B, et al. The risk of cognitive impairment in older Community-dwelling women after benzodiazepine use. *Age Ageing.* 2009;38:226-44.
56. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ.* 2012;345:e6231.
57. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Saf.* 2015;38:909-19.
58. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ.* 2016;352:i90.
59. Chen PL, Yang CW, Tseng YK, Sun WZ, Wang JL, Wang SJ, et al. Risk of dementia after anaesthesia and surgery. *Br J Psychiatry.* 2014;204:188-93.
60. Sprung J, Jankowski CJ, Roberts RO, Weingarten TN, Aguilar AL, Runkle KJ, et al. Anesthesia and Incident Dementia: A Population-Based, Nested, Case-Control Study. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:552-61.
61. Bowles EJA, Larson EB, Pong RP, Walker RL, Anderson ML, Yu O, et al. Anesthesia Exposure and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Prospective Study. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:602-7.
62. Sprung J, Roberts RO, Knopman DS, Olive DM, Gappa JL, Valerie L, et al. Association of Mild Cognitive Impairment with Exposure to General Anesthesia for Surgical and Nonsurgical Procedures: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:208-17.
63. Mesa Suárez P, Diego Santotoribio J, Ramos Ramos V, González García MA, Pérez Ramos S, Portilla Huertas D, et al. Daño cerebral postanestesia general. *Med Clin (Barc).* 2016;146:384-8.
64. Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SK. The interface between delirium and dementia in elderly adults. *Lancet Neurol.* 2015;14:823-32.
65. Vidán MT, Sánchez E, Alonso M, Montero B, Ortiz J, Serra JA. An intervention integrated into daily clinical practice reduces the incidence of delirium during hospitalization in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:2029-36.
66. Suraweera C, De Silva V, Hanwell R. Simvastatin-induced cognitive dysfunction: two case reports. *J Med Case Rep.* 2016;10:83.
67. Lin FR, Ferrucci L, An Y, Goh JO, Doshi J, Metter EJ, et al. Association of hearing impairment with brain volume changes in older adults. *NeuroImage.* 2014;90:84-92.