Capítulo 8
Farmacología presente y futura de la enfermedad de Alzheimer

A. Robles

Introducción

La enfermedad de Alzheimer es un proceso degenerativo de la edad adulta que afecta gradualmente a múltiples regiones cerebrales, especialmente áreas de asociación corticales y del sistema límbico. Produce una demencia progresiva e irreversible, con alteraciones cognitivas características, trastornos de la conducta y, a partir de la fase intermedia de su evolución, también deterioro físico con incontinencia de esfínteres y en ocasiones parkinsonismo, entre otras alteraciones. La consecuencia inevitable de este síndrome progresivo es la pérdida paulatina de autonomía en las actividades diarias, al principio en las instrumentales y posteriormente en las básicas. Esta incapacidad funcional implica la necesidad de supervisión por otra persona, inicialmente, y la dependencia total de los demás en la segunda mitad de la enfermedad. Esto no sólo tiene un coste económico notable, sino que supone todo un reto para las relaciones personales, familiares y sociales de todas las personas muy relacionadas con el paciente. La afasia y amnesia inherentes a esta demencia, que incomunican al enfermo del entorno, asociadas a la posible manifestación de ideas paranoides o agitación psicomotriz, así como el carácter inexorablemente progresivo del deterioro en los aspectos mental y físico, son de gran impacto perturbador para la estabilidad psíquica de los familiares y amigos del enfermo, que además deben asumir una serie de cuidados (especialmente el «cuidador principal») para los que no han sido formados. Todo esto significa que cualquier medida terapéutica que atenúe cualquiera de las manifestaciones del paciente va a tener generalmente repercusiones favorables en el entorno del enfermo, aunque no logre detener el avance de la enfermedad.

Tratamiento actual de la enfermedad de Alzheimer

El objetivo fundamental de los tratamientos farmacológicos actuales es atenuar los síntomas, es decir, paliar las deficiencias cognitivas y las alteraciones conductuales, afectivas o psicóticas, tratando de que mejore algo la capacidad funcional global del paciente, o al menos que aparente un empeoramiento más lento, y que su vida de relación no sea hostil o desagradable. Estos tratamientos farmacológicos ejercen su acción al interferir en la neuroquímica del cerebro, bien sea potenciando neurotransmisores o neuropéptidos que se hallan deficientes por efecto de la enfermedad degenerativa, o bien modulando a los que pueden modificar síntomas del paciente.

Hasta el presente los únicos fármacos que han demostrado una eficacia significativa, aunque no intensa, sobre las *alteraciones cognitivas y funcionales* del Alzheimer son los *inhibidores de la acetilcolinesterasa* (IACE). En la enfermedad de Alzheimer se produce desde el inicio una degeneración evidente de las neuronas colinérgicas de los núcleos de la región cerebrobasal, que se proyectan al hipocampo y a extensas áreas corticales, siendo menos destacada la afectación de circuitos dependientes de otros neurotransmisores, como noradrenalina, dopamina, serotonina y glutamato, y de varios neuropéptidos. Esta deficiencia colinérgica interviene de manera decisiva en el trastorno de la memoria, el más destacado en este proceso, y en algunas alteraciones conductuales, aparte de otros síntomas. Por eso siempre se han centrado los esfuerzos investigadores en la potenciación colinérgica del sistema nervioso central. Hasta ahora no se han podido sintetizar fármacos eficaces precursores de la acetilcolina, estimuladores de su secreción en la hendidura sináptica o agonistas del receptor postsináptico, siendo los IACE (que prolongan la acción de la acetilcolina) los únicos que han logrado un índice beneficio/seguridad apropiado como para ser aprobados para el tratamiento sintomático. Los escasos estudios realizados con nicotina no han sido suficientes para evidenciar utilidad de ese tratamiento [1].

Los IACE disponibles actualmente en las farmacias son la tacrina, el donepecilo, la rivastigmina y la galantamina. La *tacrina* tiene el mérito histórico de haber sido el primer IACE aprobado como tratamiento específico, pero sus características farmacológicas exigen cuatro dosis al día, y un 20% de los pacientes que la toman presentan en las primeras semanas una elevación de las transaminasas superior al triple del valor máximo de normalidad. Como estos inconvenientes no se presentan con los IACE que se aprobaron posteriormente, la tacrina no es un fármaco indicado para nuevas prescripciones. *Donepecilo* y *galantamina* producen una inhibición reversible de la acetilcolinesterasa cerebral, mientras que la *rivastigmina* es pseudoirreversible. Existen otras diferencias en los mecanismos de acción, como, por ejemplo, la mayor selectividad de la rivastigmina por la forma G1 de la acetilcolinesterasa (que se concentra particularmente en las regiones cerebrales afectadas por la enfermedad) y su mayor inhibición de la butirilcolinesterasa, o la modulación alostérica suplementaria de la galantamina sobre receptores nicotínicos presinápticos. También hay que destacar la vida media plasmática más prolongada del donepecilo. Todas estas diferencias determinan particularidades en la forma de utilización y en la incidencia de efectos secundarios a dosis de eficacia equivalente [2] (tabla 1). Los efectos secundarios más frecuentes son los derivados de la acción colinérgica sistémica, que, aunque es escasa, puede producir síntomas en función de la dosis y la sensibilidad particular del individuo que recibe el tratamiento;

Tabla 1 Datos comparativos del análisis conjunto de los ensayos clínicos realizados con los IACE de uso actual, referidos a los seis primeros meses de tratamiento [111-113]

	Donepecilo	Rivastigmina	Galantamina
Dosis diaria máxima	10 mg	12 mg	24 mg
N.º de dosis al día	1	2	2
Pasos en la titulación	2 (5-10 mg/día)	4 (3-6-9-12 mg/día)	3 (8-16-24 mg/día)
ADAScog*	2,9	2,6	3,5
Náuseas**	3,6	5,4	3,6
Vómitos**	2,7	5,2	3,0
Anorexia**	1,8***	4,4	1,8***
Dolor abdominal**		2,2	1,5***
Diarrea**	2,8	1,7	1,3***
Mareo**	1,7***	2,1	1,6
Cefalea**	1,0	1,6	2,8***
Pérdida de peso**			3,5***
Temblor**			5,5***
Insomnio**		1,3***	
Síncope**		1,7***	
Abandonos debidos a efectos adversos****	1,6	2,9	2,0

* ADAScog (parte cognitiva de la «Alzheimer's disease assessment scale»). Se han anotado las diferencias de puntuación obtenidas entre los pacientes que tomaron la dosis de máxima eficacia de donepezilo o galantamina y los que recibieron placebo. Los datos disponibles de la rivastigmina corresponden a los que tomaron dosis entre 6 y 12 mg al día.

** Efectos secundarios más frecuentes. Se señala el cociente entre su incidencia en los pacientes que tomaron la dosis máxima y los que tomaron placebo. Los datos de rivastigmina corresponden a los pacientes que recibieron entre 6 y 12 mg al día.

*** Ocurrencia inferior al 10% en los pacientes que recibieron tratamiento activo.

**** Se indica el cociente entre el porcentaje de abandonos en los sujetos que recibieron producto activo y en los que tomaron placebo.

esto obliga a alcanzar la dosis óptima de forma escalonada. La rivastigmina, en parte por ser un inhibidor pseudoirreversible, muestra una mayor incidencia de estos síntomas (gastrointestinales la mayoría: náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, dolor abdominal), pero por su mayor selectividad sobre la ACE-G1 es menos probable que produzca o agrave síntomas extrapiramidales o calambres musculares (observados con escasa frecuencia por otros IACE). La eficacia de la rivastigmina a la dosis de 12 mg/día parece ligeramente superior a la de los otros IACE (no se han realizado estudios de comparación directa entre ellos, sino que se deduce de los ensayos de cada uno frente a placebo), pero el porcentaje de pacientes que comprende y tolera el escalonado necesario para llegar a esa dosis es inferior al que alcanza la dosis máxima del donepecilo. La galantamina se hallaría teóricamente en situación intermedia (tabla 1), aunque, por ser aún muy reciente en nuestro mercado, todavía no hay experiencia suficiente para emitir opiniones. Los tres fármacos se dosifican escalonadamente, en general subiendo la dosis cada mes. Si aparece algún síntoma indeseable, puede ser recomendable continuar el ascenso a intervalos de seis u ocho semanas o, cuando existen presentaciones en solución, realizando los incrementos fraccionada-

mente. El objetivo es alcanzar la dosis máxima que tolere el paciente, dentro de los rangos terapéuticos establecidos. Con respecto al donepecilo, las dosis de 5 y 10 mg al día ya producen efecto beneficioso para el paciente, mientras que para la rivastigmina es necesario alcanzar un mínimo de 6 mg al día (segundo escalón en la titulación), y para la galantamina 16 mg al día (segundo escalón de la titulación).

En una visión de conjunto podemos decir que los IACE producen una mejoría cognitiva equivalente al empeoramiento que se produce durante tres a 12 meses de evolución natural. Los seguimientos realizados durante más de dos años permiten afirmar que esa diferencia con respecto a los que no toman el tratamiento se mantiene pasado ese período, y también se ha observado eficacia en algunos pacientes con enfermedad en estadio avanzado, aunque este último aspecto requiere observaciones más exhaustivas; aún no se han publicado los resultados de un ensayo con rivastigmina en enfermos en fase avanzada que está finalizando. Los IACE también actúan favorablemente sobre las alteraciones psiquiátricas, especialmente sobre la apatía, alucinaciones, ansiedad, desinhibición, euforia y conductas motoras anormales [3, 4]. Estos efectos sobre la conducta y la función cognitiva repercuten de manera ligera, pero ostensible, en las escalas de autonomía en las actividades diarias y en las de impresión clínica global. En los pacientes que tienen lesiones vasculares cerebrales asociadas los IACE podrían ser incluso más eficaces [5-7].

La mayoría de los pacientes con Alzheimer presenta *alteraciones conductuales* en algún momento de la evolución. En las fases iniciales puede haber depresión o ansiedad, y al progresar son más frecuentes las ideas paranoides, agitación psicomotriz y conductas motoras inapropiadas. Un 20%-60% de los enfermos presenta síntomas psicóticos. La deficiencia de acetilcolina tiene cierta responsabilidad en estas manifestaciones, y por eso los IACE las atenúan, pero la deficiencia noradrenérgica y serotoninérgica muestra una mayor correlación con las alteraciones conductuales.

Si el paciente está deprimido están indicados los *inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina* –ISRS– [8] (tabla 2), teniendo todos ellos una eficacia similar [9]. Se ha observado que cuando un paciente no tolera uno de ellos frecuentemente tolera otro. El metabolito activo de la fluoxetina, la norfluoxetina, tiene una vida media de 330 horas, por lo que si apareciesen efectos adversos intensos (muy infrecuente), podrían tardar hasta cinco o seis semanas en desaparecer tras la suspensión del medicamento; la fluoxetina puede ser de elección en los pacientes que olvidan con frecuencia tomar alguna dosis. Cuando el enfermo muestra también ansiedad y/o

Tabla 2 Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina

	Dosis (mg/día)	AC	SED	GI	AG/INS
Citalopram	20	no	mínima	ligeros	mínimo
Fluoxetina	20	no	no	ligeros	notable
Fluvoxamina	100	no	poca	ligeros	poco
Paroxetina	20	poco	mínima	ligeros	poco
Sertralina	50	no	mínima	moderados	moderado

AC: efectos anticolinérgicos. SED: sedación.
GI: efectos secundarios gastrointestinales. AG/INS: agitación y/o insomnio.

insomnio destacados, la *trazodona* (que también es antiadrenérgico α_2) puede ser el antidepresivo de elección [10], no siendo conveniente asociarla con otros sedantes. Los tratamientos con ISRS deben mantenerse como mínimo de cuatro a seis semanas antes de decidir que no son eficaces, pero cuando es evidente que no producen mejoría podría estar indicada la moclobemida –IMAO-α– [11, 12] u otro de los antidepresivos de las últimas generaciones, que actúan de forma selectiva, o en distintas combinaciones de acción, sobre los sistemas serotoninérgico, noradrenérgico y dopaminérgico (*reboxetina*, *nefazodona*, *venlafaxina*, *mirtazapina*, *bupropión*). Es posible que alguno de estos últimos pase a ser de primera elección en el futuro, pero por el momento no han sido experimentados suficientemente en pacientes con demencia. Los ISRS deben evitarse en los pacientes que toman antiarrítmicos del tipo IC, como flecainida o propafenona. Los antidepresivos tricíclicos están contraindicados, por su efecto anticolinérgico.

Para tratar la agitación psicomotriz y los síntomas psicóticos los fármacos de primera elección son los neurolépticos atípicos como *la risperidona y la olanzapina*, cuyo riesgo de producir parkinsonismo o discinesia tardía es muy inferior al de los neurolépticos convencionales, algunos de los cuales tienen además propiedades anticolinérgicas [13-19]; la *quetiapina* muestra un perfil similar a los neurolépticos recomendados, pero existe poca experiencia de su utilización en los pacientes con demencia (tabla 3). La dosis inicial de risperidona es de 0,25 a 0,5 mg, en una o dos dosis diarias. Los ajustes se realizan con modificaciones de 0,5 mg tras observar el efecto durante más de tres días (en general, una semana), siendo la dosis media óptima 1 mg/día (0,5-2). No se debe usar en pacientes con cardiopatía sintomática o que reciban antihipertensivos o depresores del sistema nervioso central. Es poco frecuente que ocurran efectos indeseables, como hipotensión ortostática, parkinsonismo, mareo, sedación y estreñimiento, a dosis inferiores a 2 mg/día. La dosis de olanzapina en estos pacientes oscila entre 2,5 y 7,5 mg al día. La *clozapina* está contraindicada por su notable efecto anticolinérgico. Cuando la agitación (agresividad verbal o/y física) no responde a los tratamientos mencionados podrían ser útiles *la gabapentina, el valproato sódico, la carbamacepina o los betabloqueantes* [20-26]. Algunas alteraciones psiquiátricas, como la conducta desinhibida, la deambulación errática y las conductas estereotipadas, son más resistentes al tratamiento farmacológico que las demás alteraciones conductuales [18]. Ante síntomas psicóticos agudos es útil el *haloperidol intramuscular* (2,5 mg a intervalos de entre tres y 24 horas, sin sobrepasar 10 mg en 24 horas).

Tabla 3 Neurolépticos indicados en los pacientes con enfermedad de Alzheimer

	VA	DI	DM	ID	AC	EP	SED
Risperidona	oral	0,25–0,5	0,5-2	12-24	mínimo	poco	poca
Olanzapina	oral	2,5	5-7,5	24	poco	mínimo	moderada
Quetiapina	oral	25	25-200	8-12	mínimo	poco	moderada
Haloperidol[a]	IM		2,5-10	3-24	mínimo	mucho	mínima

VA: vía de administración. DI: dosis diaria inicial, en mg.
DM: dosis diaria de mantenimiento, en mg. ID: intervalo entre dosis sucesivas, en horas.
AC: efectos anticolinérgicos. EP: efectos secundarios extrapiramidales. SED: Sedación.
IM. intramuscular.
a: Indicado únicamente en situaciones agudas.

En general, debe evitarse el tratamiento prolongado con *benzodiacepinas*, que por su efecto sedativo pueden empeorar aún más la memoria, provocando en ocasiones estado confusional, aumentan el riesgo de caídas y de broncoaspiración alimentaria y pueden producir agitación paradójica. La supresión brusca también puede producir agitación. Únicamente se utilizan estos fármacos como suplemento ocasional, en pautas breves, cuando el enfermo no se controla con los otros medicamentos recomendados. Se prescribe en tal caso una de las benzodiacepinas disponibles con menor vida media, como el *lorazepán*.

Para el trastorno aislado de ansiedad o del sueño pueden ser eficaces la *trazodona,* la *risperidona,* el *clometiazol,* el *zolpidem,* la *zopiclona,* o una *benzodiazepina de acción breve*, no siendo deseable su uso prolongado.

La agitación vespertina-nocturna (*sundowning*) es un problema relacionado con la alteración del ciclo sueño-vigilia, frecuente en los pacientes con demencia. Para combatirlo deben identificarse y tratarse posibles factores del entorno facilitadores, utilizar técnicas de tratamiento no farmacológico como la restricción del sueño diurno o la luminoterapia matutina, y prescribir dosis bajas de un neuroléptico atípico o *melatonina* al acostarse [27].

Las *técnicas de estimulación cognitiva y de modificación de la conducta* constituyen un tratamiento coadyuvante del farmacológico, que puede atenuar muchas de las alteraciones cognitivas y no cognitivas de los pacientes [28].

Merece mención la importancia del diagnóstico etiológico correcto, puesto que el tratamiento sintomático de los diferentes tipos de demencia tiene matices diferentes. Mientras que en la *demencia con cuerpos de Lewy*, en la que se produce una hipofunción colinérgica en extensas áreas cerebrales, podría estar indicado el uso de IACE, en la *demencia frontotemporal* este tratamiento no tiene fundamento, puesto que el sistema colinérgico apenas se encuentra afectado. En la demencia con cuerpos de Lewy los neurolépticos atípicos deben ser utilizados a la mitad de dosis que en la EA, y con mucha precaución, por la hipersensibilidad que muestran muchos de estos pacientes. El parkinsonismo de esta última demencia mejora en algunos casos con L-dopa, mientras que el que aparece en fases avanzadas de la enfermedad de Alzheimer o de la demencia frontotemporal no constituye indicación para la misma.

Como *medidas profilácticas* deberían incluirse las acciones que traten de prevenir lesiones vasculares cerebrales. Estas lesiones pueden ejercer como precipitantes o agravantes de la demencia en un paciente con Alzheimer. Así, el tratamiento con un *antiagregante plaquetario* en los pacientes con patología aterotrombótica, o con *anticoagulantes* si son portadores de una cardiopatía embolígena, puede ser en algunas personas una medida preventiva de la demencia vascular y de la enfermedad de Alzheimer. Lo mismo puede decirse del tratamiento de la hipertensión arterial, la diabetes, la hipercolesterolemia, arritmias y otras alteraciones menos frecuentes que pueden conducir a un accidente vascular cerebral o a desarrollar deterioro de los pequeños vasos sanguíneos del cerebro.

Aunque parezca un tema diferente, hay que tener presente que el tratamiento apropiado de lo que pueda acontecer en la salud física y emocional del *cuidador principal* siempre repercute positivamente en la calidad de vida del paciente.

Tal como ya se mencionó al comienzo, la importancia de los tratamientos actuales no radica en curar o en detener la progresión de la enfermedad, sino en modificar favorablemente, en cualquier grado, las alteraciones cognitivas, la conducta, la capacidad funcional, la carga del cuidador, la calidad de vida del paciente y de todos los que le rodean, o la necesidad de utilizar recursos sociosanitarios y económicos [29].

Tratamiento futuro de la enfermedad de Alzheimer

Los tratamientos del futuro, que hoy se hallan en distintas fases de su proceso de investigación, centran su atención en la *neuroprotección eficiente*, actuando sobre alguno de los eslabones de la cadena etiopatogénica (gráfico 1). Se puede distinguir entre unos tratamientos que pretenden frenar la velocidad de progresión, que se hallan en fase experimental desde hace varios años y no logran su aprobación por motivos diversos, y otros tratamientos novedosos que aún se hallan en las primeras fases de investigación, que pretenden detener el proceso neuropatológico, o incluso hacer que desaparezcan algunas de la lesiones cerebrales que hasta ahora parecen irreversibles (tabla 4).

*Antiinflamatorios***.** El proceso degenerativo de la enfermedad de Alzheimer incluye una reacción inflamatoria en torno a los acúmulos de β-amiloide, con activación de la microglía y reactantes de fase aguda, intervención de citoquinas, de la α-1-antiquimotripsina y del comple-

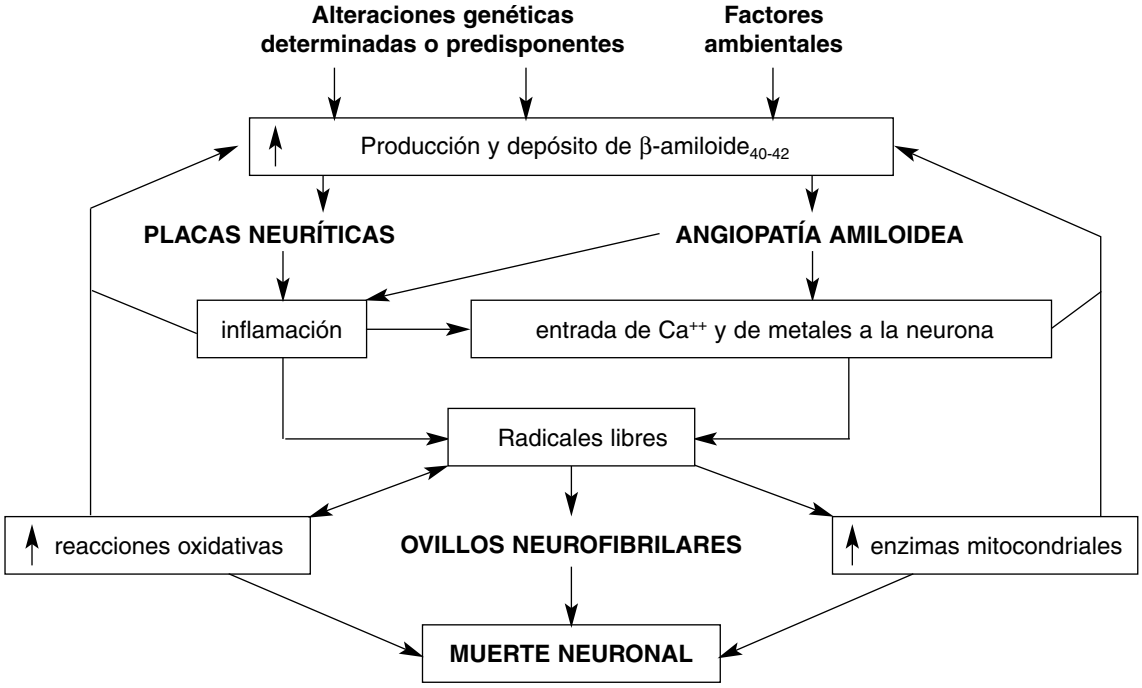

Gráfico 1 Cadena patogénica de la enfermedad de Alzheimer.

Tabla 4 Algunos de los tratamientos de la enfermedad de Alzheimer que se hallan en fase experimental

Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 (rofecoxib, celecoxib).
Antioxidantes (vitamina E, selegilina, ginkgo biloba, idebenona).
Antagonistas de los receptores NMDA (memantina)*.
Agentes neurotróficos (cerebrolisina, sabeluzol).
Hormonas (estrógenos, raloxifeno, testosterona).
Quelantes (clioquinol).
Hipocolesterolemiantes (lovastatina, pravastatina, sinvastatina) atorvastatina.
Inhibidores de la proteína precursora del β-amiloide (fenserina).
Inhibidores de la secretasa beta o gamma (anti-BACE, antipresenilina).
Antiagregantes del β-amiloide o disolventes de los agregados.
Inmunoterapia con β-amiloide (AN-1792) o con anticuerpos anti-β-amiloide (m266),
Otros (NS-2330, TV-3326, xanomelina, acetil-L-carnitina, nefiracetam, tenilsetam, leteprinim potásico –AIT 082–, fragmentos peptídicos gliales neuroprotectores –ADNP–, telomerasa).

* Aprobado en algún país europeo.

mento. Realizados más de 20 estudios de observación caso-control, en la mayoría se constató que tomar *antiinflamatorios no esteroideos* (AINE) más de seis meses reduce el riesgo de desarrollar la enfermedad [30-33], probablemente por enlentecer la cadena patogénica y retrasar así el inicio de los síntomas y de la demencia. Sin embargo, no todos los estudios han obtenido ese resultado clínico favorable [34]. Por otra parte, mientras que algunos autores han observado en estudios neuropatológicos que tras administrar AINES disminuyen los marcadores de inflamación e incluso los depósitos de amiloide [35, 36], otros no han detectado cambios neuropatológicos [37]. Además, el tratamiento prolongado con AINES no está exento de efectos indeseables, especialmente en el sistema digestivo, motivo por el que se están llevando a cabo nuevos ensayos con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 –COX-2– [38]; se está comparando el efecto de ibuprofeno y naproxeno (inhibidores no selectivos de COX-1 y COX-2) frente a celecoxib y rofecoxib, respectivamente. Sin embargo, algún resultado preliminar no ha hallado efecto neuroprotector, y algunos autores opinan que, como la COX-2 interviene en la homeostasis neuronal, su inhibición selectiva podría tener efectos nocivos [39, 40]. La aspirina parece menos efectiva que otros AINES, y los corticosteroides muestran un efecto muy escaso, o ninguno en algún estudio, probablemente porque no actúan específicamente sobre los mecanismos inflamatorios asociados a la reacción microglial y porque su uso prolongado induce atrofia del hipocampo [41, 42].

Antioxidantes. Debido a que en el proceso degenerativo interviene un exceso de reacciones oxidativas (de lípidos, proteínas y ADN neuronal), produciéndose un acúmulo deletéreo de radicales libres que acelera todo el proceso patológico, se han investigado repetidamente las propiedades neuroprotectoras de los antioxidantes. Los resultados han sido dispares [43, 44], por lo que en revisiones del grupo Cochrane de demencia se concluye que la demostración de eficacia de la vitamina E y de la selegilina es insuficiente, no pudiendo ser recomendado su uso rutinario como

neuroprotectores en relación con el Alzheimer, aunque el beneficio obtenido justifica continuar las observaciones [45, 46].

Un metaanálisis de los artículos relacionados con los extractos del ginkgo biloba, con propiedades antioxidantes, revela que produce una ligera mejoría de la función cognitiva (3% de la puntuación del ADAScog), siendo inconsistentes los resultados respecto a los aspectos conductuales, la capacidad funcional del paciente y la impresión global del clínico, además de no conocerse cuál es la dosis óptima [47]. Otro ensayo reciente a doble ciego frente a placebo, con observación de los pacientes hasta 52 semanas, muestra diferencias significativas en la evolución cognitiva de los pacientes, a favor de los que tomaron el extracto de ginkgo biloba [48].

La idebenona (análogo sintético de la coenzima Q10), además de ser un potente antioxidante (elimina radicales libres), puede estimular la secreción del factor de crecimiento nervioso endógeno. Un seguimiento durante dos años frente a placebo mostró una reducción de la velocidad de progresión de la enfermedad, sin efectos indeseables significativos [49].

Antagonistas glutamatérgicos. En las neuronas enfermas se produce una entrada excesiva de calcio a través de los receptores NMDA glutamatérgicos, lo que altera su homeostasis y contribuye al proceso patogénico. Muchos antagonistas de NMDA, como la fenciclidina, la ketamina o la dizocilpina, pueden producir psicosis y más neurodegeneración, porque estos receptores también se hallan en neuronas de las regiones cerebrales no afectadas por la enfermedad. La amantadina, la micelamida y la d-cicloserina (agonista parcial) han obtenido resultados poco satisfactorios, aunque hay comunicaciones de beneficio en algunos pacientes. Un estudio a doble ciego con memantina mostró efectos favorables sobre aspectos cognitivos y funcionales en pacientes con Alzheimer en estadio intermedio-avanzado (GDS 5-6), sin efectos adversos significativos [50-52]. Será necesario confirmar esa eficacia y esclarecer los efectos sobre los pacientes con enfermedad incipiente. La inhibición de otros receptores glutamatérgicos (AMPA y kainato) no ha permitido por el momento obtener fármacos eficaces. Con el nimodipino se ha pretendido reducir la entrada de Ca^{++} por los receptores L voltaje-dependientes; los resultados obtenidos en ensayos diferentes son dispares, y las diferencias metodológicas no permiten realizar un análisis combinado, por lo que actualmente no hay evidencias suficientes para recomendar su uso en este proceso [53].

Factores neurotróficos. Tienen una función facilitadora de la neuroplasticidad. El «factor de crecimiento nervioso», por ejemplo, es importante para la reparación y supervivencia de las neuronas colinérgicas. Como no atraviesan la barrera hematoencefálica, no llegan al cerebro si se administran por vía oral o parenteral. Se han investigado fármacos de toma oral, como la propentofilina y la idebenona, que una vez en el cerebro estimulan la secreción de los factores neurotróficos endógenos [54].

La propentofilina disminuye además la activación de la microglía y la liberación de citocinas, radicales libres y glutamato; los resultados de los ensayos iniciales (a doble-ciego, durante un año) mostraron mejoría clínica respecto a los pacientes tratados con placebo (MMSE de Folstein, SKT, impresión clínica global, autonomía en actividades de la vida diaria) y la evolución fue más lenta en los pacientes que recibieron propentofilina, todo ello con unos buenos índices de tolerancia y seguridad [55]. Sin embargo, los resultados de las investigaciones en fase IIIb no han sido tan alentadores,

por lo que sería necesario un mayor grado de eficacia para que se autorizase su comercialización como neuroprotector. Otros agentes neurotróficos, como la cerebrolisina y el sabeluzol, también han producido efectos beneficiosos en ensayos preliminares con enfermos, pero deberán ser confirmadas sus propiedades con nuevos estudios [56-59].

Estrógenos y andrógenos. Los *estrógenos* facilitan que se forme y acumule menos β-amiloide, disminuyen la reacción inflamatoria, potencian la acción de los factores neurotróficos endógenos, inhiben la apoptosis, aumentan la actividad colinérgica e incrementan el flujo sanguíneo cerebral [60-62], por lo que se ha investigado con entusiasmo su posible efecto neuroprotector en la enfermedad de Alzheimer. Algunos estudios epidemiológicos observaron que el tratamiento con estrógenos tras la menopausia reducía aproximadamente un 29% el riesgo de desarrollar Alzheimer y retrasaba la edad de comienzo [63-67], pero otros no han apreciado diferencias [68, 69]. No se ha podido demostrar que modifiquen el estado cognitivo general ni la progresión de la enfermedad [70-74]. En el momento actual aún no se han establecido con certeza el principio activo y las pautas de dosis óptimos para su utilización como neuroprotector, y si el perfil de seguridad (ligero riesgo de neoplasia de endometrio y de mama) justifica su indicación con la finalidad neurológica referida [70, 74-76]. Se halla en investigación la posible eficacia neuroprotectora de moduladores de los receptores de estrógenos, como el raloxifeno, que produce efectos estrogénicos sin aumentar el riesgo de neoplasia. Por el momento se ha observado que el raloxifeno carece de algunas propiedades beneficiosas de los estrógenos, como la de reducir la inflamación periamiloidea [77], y que produjo mejoría en una prueba de atención selectiva y en una tarea de memoria visuospacial, pero serían necesarios estudios más amplios.

La *testosterona* muestra en cultivos neuronales un efecto antiamiloidogénico [78] y reductor de la hiperfosforilación de tau [79]. Se ha observado que su tasa sérica se halla reducida en los pacientes varones con Alzheimer [80], por lo que se ha sugerido su posible acción neuroprotectora en varones ancianos, e incluso como potenciador en la mujer del efecto neuroprotector de los estrógenos, pero será necesario realizar ensayos reglados para demostrar su utilidad. Los resultados disponibles hasta el presente de administrar dihidroepiandrosterona son contradictorios; se esperan los resultados de ensayos recién finalizados [81].

Quelantes. En 1991 ya se había notado que la desferroxiamina intramuscular lograba una menor velocidad de progresión en algunos de los pacientes con EA, pero producía muchos efectos indeseables [82]. Actualmente se investiga si puede ser útil la administración oral de clioquinol, quelante de cobre y cinc, que en un modelo murino transgénico de EA logró una reducción de las placas de β-amiloide y en el ensayo clínico de fase I con pacientes, asociado a vitamina B_{12} para prevenir la neuropticomielitis subaguda, no se detectaron efectos adversos significativos [83].

Hipocolesterolemiantes. En las neuronas normales la secretasa acorta la «proteína precursora del amiloide» (PPA), dando lugar al fragmento soluble PPAs-α, mientras que en las personas con enfermedad de Alzheimer actúan mayoritariamente las secretasas β y γ, con formación de beta-amiloide de 40 o de 42 aminoácidos (βA_{40}, βA_{42}), que se agrega formando «placas seniles difusas« y «placas neuríticas», lesiones clave en esta enfermedad. Se ha observado una relación entre la formación del β-amiloide y el colesterol, y una menor prevalencia de EA en la población que ha tomado lovastatina, pravastatina o sinvastatina (hipocolesterolemiantes inhibidores de la

3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa) [84-86]. El tratamiento referido reduce el colesterol celular, y esto potencia la actividad de la α-secretasa ADAM 10, que podría contrarrestar parcialmente la actividad de las secretasas β y γ [87]. No obstante, aún son poco los estudios realizados y ya existen opiniones discrepantes [88], por lo que habrá que acumular más pruebas antes de proceder rutinariamente con estas prescripciones en el sentido neuroprotector.

Inhibidores de la síntesis y agregación de β-amiloide. Uno de los procedimientos terapéuticos que más expectativas crea en la actualidad es la inhibición farmacológica de las secretasas β (BACE) y γ (presenilinas) [89]. La fenserina, que podría inhibir la formación de la proteína precursora del β-amiloide, se halla en la fase II de investigación, con 72 pacientes que padecen la enfermedad en grado ligero o moderado. También existen programas experimentales para desarrollar inhibidores de la agregación del β-amiloide y disolventes de los depósitos de β-amiloide [90-92].

Inmunoterapia. En ratones transgénicos se ha observado que inyectar β-amiloide sintético o anticuerpos anti-β-amiloide induce una menor producción cerebral del mismo [93, 94]. Estas observaciones han abierto expectativas sobre la posible utilidad de una «vacuna» que prevenga la producción excesiva del β-amiloide en los enfermos [95-97]. En el segundo semestre de 2001 se prevé iniciar la fase experimental IIa del AN-1792 con 375 pacientes de Europa y Estados Unidos. Dos hospitales de Madrid y dos de Barcelona participarán en este estudio. En la fase I, con más de 100 pacientes, ya se comprobó una buena tolerabilidad. Por otra parte, la inyección del anticuerpo monoclonal m266 a ratones induce una reducción del β-amiloide cerebral, al aumentar el flujo de éste del cerebro a la sangre [98].

Otros agentes. El NS-2330, que aumenta los efectos de la acetilcolina, la noradrenalina y la dopamina, comenzará en 2002 los ensayos de fase III. En la fase II produjo una mejoría de la atención y la memoria, con buena tolerabilidad.

TV3326 combina rasagilina (IMAO-β) y rivastigmina. En la experimentación *in vitro* e *in vivo* animal se observó una reducción del daño neuronal y de la microgliosis, así como un efecto beneficioso sobre la memoria [99].

La xanomelina es un agonista muscarínico que eleva la dopamina de la corteza prefrontal y del *núcleo accumbens*, pero no del estriado, con las propiedades de un nuevo antipsicótico atípico [100].

La acetil-l-carnitina es un precursor de la acetilcolina, modula la función mitocondrial potenciando la producción energética, promueve estabilidad en la membrana celular, reduce la ligera hiperactividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal observada en la enfermedad de Alzheimer y normaliza los niveles de fosfomonoésteres. Su administración produjo mejoría cognitiva sólo en los pacientes menores de 60 años, particularmente en tareas atencionales, lo cual fue detectado a través de procedimientos discutibles [101-103].

El nefiracetam es un nootrópico (estimulante cognitivo) que en la experimentación *in vitro* y en animales estimula los receptores colinérgicos nicotínicos, incrementando la liberación de glutamato, produciendo una facilitación de la neurotransmisión sináptica en el hipocampo [104, 105]. Es probable que en los próximos años sea experimentado en pacientes con Alzheimer. El tenilsetam es otro nootrópico, que experimentalmente podría reducir la agregación del β-amiloide [106]; en algunos pacientes con enfermedad de Alzheimer ha producido una mejo-

ría de la memoria y de otras funciones cognitivas, aunque su efecto podría deberse a que es un nootrópico, con efecto facilitador de la activación colinérgica.

El leteprinim potásico (AIT-082), además de promover la regeneración neuronal, aumenta la vía de la α-secretasa, reduciendo *in vitro* el acúmulo de β-amiloide [107]. En ensayos de fase II ha mostrado capacidad de producir mejoría cognitiva y conductual, por lo que es previsible que continúen las investigaciones.

Los fragmentos peptídicos gliales neuroprotectores (ADNP), que protegen *in vitro* frente a la toxicidad del β-amiloide, y la telomerasa**,** que ejerce un efecto neuroprotector en modelos animales a través de una acción antiapoptótica, son algunos ejemplos más de los productos neuroprotectores en fase de investigación [108-110].

Aunque se avance rápidamente en el tratamiento farmacológico del paciente con esta dramática enfermedad, siempre se deberá tener en cuenta diversas circunstancias individuales de cada paciente, para quien hay que diseñar un «plan terapéutico», que incluirá la adaptación de su entorno próximo, medidas de tipo social, tratamiento conductual, estimulación cognitiva y tratamiento farmacológico. Deben tenerse presente los demás padecimientos y tratamientos del enfermo, su edad y estado metabólico y, siempre que sea posible, debe evitarse la polifarmacia.

Tratamiento neuroprotector. Debería iniciarse en la fase preclínica de la enfermedad, para retrasar la aparición de las primeras manifestaciones, o al menos en la fase de deterioro cognitivo ligero, si tuviésemos pruebas de que esas alteraciones corresponden a la fase incipiente de una enfermedad de Alzheimer. Por tal motivo, a medida que vayan apareciendo fármacos neuroprotectores más eficaces, tomarán protagonismo los marcadores diagnósticos genéticos, biológicos y de neuroimagen funcional, para poder prescribirlos con la máxima antelación posible.

Para investigar el efecto neuroprotector de nuevos fármacos será necesario que los ensayos clínicos sean más prolongados de lo que son actualmente, y deberá extenderse su aplicación a pacientes con trastorno cognitivo ligero e incluso a personas asintomáticas con altísimo riesgo de desarrollar Alzheimer (familiares de primer grado de los pacientes con mutación conocida o personas con genotipos predisponentes de desarrollar la enfermedad). Además, sería interesante investigar la eficacia de combinaciones de fármacos ya conocidos que pudieran tener un efecto complementario o sinérgico. En cualquier caso, las investigaciones no deben detenerse, ya que se ha calculado que si se lograse retrasar cinco años la evolución, la prevalencia de la EA se reduciría al 50%.

Al tratar sobre nuevas moléculas con perspectivas esperanzadoras para el tratamiento de esta enfermedad se debe evitar sentimientos triunfalistas y ser conscientes de que muchas de ellas no son toleradas por las personas a la dosis terapéutica, o no producen en el hombre el efecto esperado, o a pesar de producirlo no se traduce en una mejoría significativa de las capacidades funcionales. Por eso la mayoría de los fármacos que llegan a la fase II de experimentación no alcanzan su aprobación final. No obstante, como en los últimos años se han multiplicado las perspectivas terapéuticas, también se multiplica la probabilidad de que en un plazo no muy prolongado se disponga de algún tratamiento neuroprotector eficiente que reduzca significativamente la incidencia del Alzheimer o, por qué no, permita prevenir la enfermedad.

Bibliografía

1. López-Arrieta JM, Rodríguez JL, Sanz F: Efficacy and safety of nicotine on Alzheimer's disease patients (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2:CD001749.
2. Imbimbo BP: Pharmacodynamic-tolerability relationships of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2001; 15:375-390.
3. Levy ML, Cummings JL, Kahn-Rose R: Neuropsychiatric symptoms and cholinergic therapy for Alzheimer's disease. *Gerontology* 1999; 45(suppl 1):15-22.
4. Mega MS, Masterman DM, O'Connor SM, y cols.: The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease. A*rch Neurol* 1999; 56:1388-1393.
5. Kumar V, Anand R, Messina J, y cols.: An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *Eur J Neurol* 2000; 7:159-169.
6. Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, y cols.: Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10:195-203.
7. Maelicke A: The pharmacological rationale for treating vascular dementia with galantamine (Reminyl). *Int J Clin Pract Suppl* 2001; 120:24-28.
8. Tune LE: Depression and Alzheimer's disease. *Depress Anxiety* 1998; 8(suppl 1):91-95.
9. Edwards JG, Anderson I: Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999; 57:507-533.
10. Lebert F, Pasquier F, Petit H: Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:536-538.
11. Amrein R, Martin JR, Cameron AM: Moclobemide in patients with dementia and depression. *Adv Neurol* 1999; 80:509-519.
12. Chan-Palay V: Depression and senile dementia of the Alzheimer type: a role for moclobemide. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 106(suppl):S137-S139.
13. Defilippi JL, Crismon ML: Antipsychotic agents in patients with dementia. *Pharmacotherapy* 2000; 20:23-33.
14. Falsetti AE: Risperidone for control of agitation in dementia patients. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57:862-870.
15. Bhana N, Spencer CM: Risperidone: a review of its use in the management of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *Drugs Aging* 2000; 16:451-471.
16. Street JS, Clark WS, Gannon KS, y cols.: Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:968-976.
17. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, y cols.: Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:107-115.
18. Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH: Behavioural problems associated with dementia: the role of newer antipsychotics. *Drugs Aging* 1999; 14:41-54.
19. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, y cols.: A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53:946-955.

20. Hermann N, Lanctot K, Myszak M: Effectiveness of gabapentin for the treatment of behavioral disorders in dementia. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:90-93.
21. Hawkins JW, Tinklenberg JR, Sheikh JI, y cols.: A retrospective chart review of gabapentin for the treatment of aggressive and agitated behavior in patients with dementias. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000; 8: 221-225.
22. Roane DM, Feinberg TE, Meckler L, y cols.: Treatment of dementia-associated agitation with gabapentin. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12:40-43.
23. Flynn BL, Ranno AE: Pharmacologic management of Alzheimer disease. Part II: Antioxidants, antihypertensives, and ergoloid derivatives. *Ann Pharmacother* 1999; 33:188-197.
24. Grossman F: A review of anticonvulsants in treating agitated demented elderly patients. *Pharmacotherapy* 1998; 18:600-606.
25. Fava M: Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20: 427-451.
26. Shankle WR, Nielson KA, Cotman CW: Low-dose propranolol reduces aggression and agitation resembling that associated with orbitofrontal dysfunction in elderly demented patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995; 9:233-237.
27. Brusco LI, Márquez M, Cardinali DP: Melatonin treatment stabilizes chronobiologic and cognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Neuroendocrinol Lett* 2000; 21:39-42.
28. Opie J, Rosewarne R, O'Connor DW: The efficacy of psychosocial approaches to behaviour disorders in dementia: a systematic literature review. *Aust NZJ Psychiatry* 1999; 33:789-799.
29. Winblad B, Brodaty H, Gauthier S, y cols.: Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: is there a need to redefine treatment success? *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:653-666.
30. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, y cols.: Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; 48:626-632.
31. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG: Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996; 47:425-432.
32. Breitner JC: The role of anti-inflammatory drugs in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Annu Rev Med* 1996; 47:401-411.
33. Andersen K, Launer LJ, Ott A, y cols.: Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *Neurology* 1995; 45:1441-1445.
34. Fourrier A, Letenneur L, Begaud B, y cols.: Nonsteroidal antiinflammatory drug use and cognitive function in the elderly: inconclusive results from a population-based cohort study. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1201.
35. Lim GP, Yang F, Chu T, y cols.: Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2000; 20:5709-5714.
36. Netland EE, Newton JL, Majocha RE, y cols.: Indomethacin reverses the microglial response to amyloid beta-protein. *Neurobiol Aging* 1998; 19:201-204.
37. Halliday GM, Shepherd CE, McCann H, y cols.: Effect of anti-inflammatory medications on neuropathological findings in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57:831-836.
38. Blain H, Jouzeau JY, Blain A, y cols.: Anti-inflammatoires non steroidiens selectifs de la cyclooxygenase-2 pour la maladie d'Alzheimer. Justification et perspectives. *Presse Med* 2000; 29:267-273.
39. Sugaya K, Uz T, Kumar V, y cols.: New anti-inflammatory treatment strategy in Alzheimer's disease. *Jpn J Pharmacol* 2000; 82:85-94.

40. McGeer PL: Cyclo-oxygenase-2 inhibitors: rationale and therapeutic potential for Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2000; 17:1-11.

41. Aisen PS, Davis KL, Berg JD, y cols.: A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's disease cooperative study. *Neurology* 2000; 54:588-593.

42. Mackenzie IRA: Anti-inflammatory drugs and Alzheimer-type pathology in aging. *Neurology* 2000; 54:732-734.

43. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, y cols.: A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1216-1222.

44. Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G, y cols.: Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology* 2000; 54:1265-1272.

45. Tabet N, Birks J, Grimley Evans J: Vitamin E for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4:CD002854.

46. Birks J, Flicker L: Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD000442.

47. Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA: The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55:1409-1415.

48. Le Bars PL, Kieser M, Itil KZ: A 26-week analysis of a double-blind, placebo-controlled trial of the ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11:230-237.

49. Gutzmann H, Hadler D: Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicentre study. *Neural Transm* 1998; 54(suppl):301-310.

50. Reisberg B, Windscheif U, Ferris SH, y cols.: Memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease (AD): results of a placebo-controlled 6-month trial. *Neurobiol Aging* 2000; 21(suppl 1):abstract 1257.

51. Ruther E, Glaser A, Bleich S, y cols.: A prospective PMS study to validate the sensitivity for change of the D-scale in advanced stages of dementia using the NMDA-antagonist memantine. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33:103-108.

52. Winblad B, Poritis N: Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 135-146.

53. López-Arrieta, Birks J: Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1:CD000147.

54. Yamada K, Nitta A, Hasegawa T, y cols.: Orally active NGF synthesis stimulators: potential therapeutic agents in Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 1997; 83:117-122.

55. Rother M, Erkinjuntti T, Roessner M, y cols.: Propentofylline in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia: a review of phase III trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9(suppl 1):36-43.

56. Ruther E, Ritter R, Apecechea M, y cols.: Sustained improvements in patients with dementia of Alzheimer's type (DAT) 6 months after termination of Cerebrolysin therapy. *J Neural Transm* 2000; 107: 815-829.

57. Molloy DW, Standish TI: Clinical experience with Cerebrolysin. *J Neural Transm Suppl* 2000; 59:293-300.

58. Bae CY, Cho CY, Cho K, y cols.: A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Cerebrolysin for Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:1566-1571.

59. Mohr E, Nair NP, Sampson M, y cols.: Treatment of Alzheimer's disease with sabeluzole: functional and structural correlates. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20:338-345.

60. Brinton RD, Chen S, Montoya M, y cols.: The estrogen replacement therapy of the Women's Health Initiative promotes the cellular mechanisms of memory and neuronal survival in neurons vulnerable to Alzheimer's disease. *Maturitas* 2000; 34(suppl 2):S35-S52.
61. Greene RA: Estrogen and cerebral blood flow: a mechanism to explain the impact of estrogen on the incidence and treatment of Alzheimer's disease. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45:253-257.
62. Bruce-Keller AJ, Keeling JL, Keller JN, y cols.: Antiinflammatory effects of estrogen on microglial activation. *Endocrinology* 2000; 141:3646-3656.
63. Waring SC, Rocca WA, Petersen RC, y cols.: Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD. A population-based study. *Neurology* 1999; 52:965-970.
64. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, y cols.: Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279:688-695.
65. Kawas C, Resnick S, Morrison A, y cols.: A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997; 48:1517-1521.
66. Wickelgren I: Estrogen stakes claim to cognition. *Science* 1997; 276:675-678.
67. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, y cols.: Effect of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348:429-432.
68. Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, y cols.: Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58:435-440.
69. Brenner DE, Kukull WA, Stergachis A, y cols.: Postmenopausal estrogen therapy and the risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; 140:262-267.
70. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, y cols.: Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA* 2000; 283:1007-1015.
71. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, y cols.: Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000; 54:295-301.
72. Asthana S, Craft S, Baker LD, y cols.: Cognitive and neuroendocrine response to transdermal estrogen in postmenopausal women with Alzheimer's disease: results of a placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24:657-677.
73. Haskell SG, Richardson ED, Horwitz RI: The effect of estrogen replacement therapy on cognitive function in women: a critical review of the literature. *J Clin Epidemiol* 1997; 50:1249-1264.
74. Wang PN, Liao SQ, Liu RS, y cols.: Effects of estrogen on cognition, mood and cerebral blood flow in AD: a controlled study. *Neurology* 2000; 54:2061-2066.
75. Martínez Lage JM, Oliveros-Cid A, Martínez-Lage P: Estrógenos y enfermedad de Alzheimer: bases, promesas y realidades. *Med Clín (Barc)* 2000; 114:747-755.
76. Schairer C, Lubin J, Troisi R, y cols.: Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283:485-491.
77. Thomas T, Bryant M, Clark L, y cols.: Estrogen and raloxifene activities on amyloid-beta-induced inflammatory reaction. *Microvasc Res* 2001; 61:28-39.
78. Gouras GK, Xu H, Gross RS, y cols.: Testosterone reduces neuronal secretion of Alzheimer's β-amyloid peptides. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97:1202-1205.
79. Papasozomenos SC: The heat shock-induced hyperphosphorylation of tau is estrogen-independent and prevented by androgens: implications for Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:6612-6617.

80. Hogervorst E, Williams J, Budge M, y cols.: Serum total testosterone is lower in men with Alzheimer's disease. *Neuroendocrinol Lett* 2001; 22:163-168.

81. Huppert FA, van Niekerk JK: Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2:CD000304.

82. Crapper McLachlan DR, Dalton AJ, Kruck TPA, y cols.: Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease. *Lancet* 1991; 337:1304-1308.

83. Cherny RA, Atwood CS, Xilinas ME, y cols.: Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron* 2001; 30: 665-676.

84. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, y cols.: Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methyglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57:1439-1443.

85. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, y cols.: Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease β-amyloid peptides Ab42 and Ab40 *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:5856-5861.

86. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, y cols.: Statins and the risk of dementia. *The Lancet* 2000; 356:1627-1631.

87. Kojro E, Gimpl G, Lammich S, y cols.: Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the α-secretase ADAM 10. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:5815-5820.

88. Muldoon MF: Report on statins and dementia disputed. *Arch Neurol* 2001; 58:1166-1167.

89. Domínguez DI, de Strooper B, Annaert W: Secretases as therapeutic targets for the treatment of Alzheimer's disease. *Amyloid* 2001; 8:124-142.

90. Sigurdsson EM, Permanne B, Soto C, y cols.: *In vivo* reversal of amyloid-beta lesions in rat brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59:11-17.

91. Poduslo JF, Curran GL, Kumar A, y cols.: Beta-sheet breaker peptide inhibitor of Alzheimer's amyloidogenesis with increased blood-brain barrier permeability and resistance to proteolytic degradation in plasma. *J Neurobiol* 1999; 39:371-382.

92. Soto C, Sigurdsson EM, Morelli L, y cols.: Beta-sheet breaker peptides inhibit fibrillogenesis in a rat brain model of amyloidogenesis: implications for Alzheimer's therapy. *Nat Med* 1998; 4:822-826.

93. Schenk D, Barbour R, Dunn W, y cols.: Immunization with amyloid-β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDPP mouse. *Nature* 1999; 400:173-177.

94. Bard F, Cannon C, Barbour R, y cols.: Peripherally administered antibodies against amyloid β-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat Med* 2000; 6:916-919.

95. Frenkel D, Kariv N, Solomon B: Generation of auto-antibodies towards Alzheimer's disease vaccination. *Vaccine* 2001; 19:2615-2619.

96. Ingram DK: Vaccine development for Alzheimer's disease: a shot of good news. *Trends Neurosci* 2001; 24:305-307.

97. Esiri MM: Is an effective immune intervention for Alzheimer's disease in prospect? *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22:2-3.

98. DeMattos R, Bales KR, Cummins J, y cols.: Peripheral anti-Aβ antibody alters CNS and plasma Aβ clearance and decreases brain Aβ burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:8850-8855.

99. Weinstock M, Kirschbaum-Slager N, Lazarovici P, y cols.: Neuroprotective effects of novel cholinesterase inhibitors derived from rasagiline as potential anti-Alzheimer drugs. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 939: 148-161.

100. Perry KW, Nisenbaum LK, George CA, y cols.: The muscarinic agonist xanomeline increases monoamine release and immediate early gene expression in the rat prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 716-725.

101. Brooks JO 3rd, Yesavage JA, Carta A, y cols.: Acetyl L-carnitine slows decline in younger patients with Alzheimer's disease: a reanalysis of a double-blind, placebo-controlled study using the trilinear approach. *Int Psychogeriatr* 1998; 10:193-203.

102. Thal LJ, Calvani M, Amato A, y cols.: A 1-year controlled trial of acetyl-l-carnitine in early-onset AD. *Neurology* 2000; 55:805-810.

103. Barret AM: A 1-year controlled trial of acetyl-L-carnitine in early-onset AD. *Neurology* 2001; 56:425.

104. Nishizaki T, Nomura T, Matuoka T, y cols.: The anti-dementia drug nefiracetam facilitates hippocampal synaptic transmission by functionally targeting presynaptic nicotinic ACh receptors. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 80:53-62.

105. Nishizaki T, Matsuoka T, Nomura T, y cols.: Presynaptic nicotinic acetylcholine receptors as a functional target of nefiracetam in inducing a long-lasting facilitation of hippocampal neurotransmission. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14(suppl 1):S82-S94.

106. Munch G, Mayer S, Michaelis J, y cols.: Influence of advanced glycation end-products and AGE-inhibitors on nucleation-dependent polymerization of beta-amyloid peptide. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1360: 17-29.

107. Lahiri DK, Ge YW, Farlow MR: Effect of a memory-enhancing drug, AIT-082, on the level of synaptophysin. *Ann NY Acad Sci* 2000; 903:387-393.

108. Zemlyak I, Furman S, Brenneman DE, y cols.: A novel peptide prevents death in enriched neuronal cultures. *Regul Pept* 2000; 96:39-43.

109. Zhu H, Fu W, Mattson MP: The catalytic subunit of telomerase protects neurons against amyloid beta-peptide-induced apoptosis. *J Neurochem* 2000; 75:117-124.

110. Mattson MP: Emerging neuroprotective strategies for Alzheimer's disease: dietary restriction, telomerase activation, and stem cell therapy. *Exp Gerontol* 2000; 35:489-502.

111. Birks JS, Melzer D, Beppu H: Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4:CD001190.

112. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, y cols.: Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4:CD001191.

113. Olin J, Schneider L: Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1:CD001747.