

Terapéutica del deterioro cognitivo en Enfermedad de Alzheimer

C.A. Mangone

La Enfermedad de Alzheimer, (EA), por su prevalencia se está constituyendo en la “Epidemia del 3er Milenio”, por ello es un serio problema a nivel de salud pública dado el aumento de la expectativa de vida de la población en general.

Si bien el trastorno mnésico es el signo más frecuente de comienzo, no es el único, pudiendo ser el lenguaje o las habilidades prácticas también. Cualquiera sea la forma de inicio el compromiso de la capacidad cognitiva (memoria, lenguaje, juicio y razonamiento, gnosias y praxias) llega a ser total con trastornos conductuales y en sus actividades del diario vivir. Esto confina al paciente a una dependencia total.

Dado que se desconoce la etiología de la EA, es primordial conocer su fisiopatología para poder programar estrategias terapéuticas científicamente correctas.

Las investigaciones sobre este particular se resumen en: 1) alteraciones neuroquímicas; 2) alteraciones neuropatológicas y de las proteínas citoesqueléticas; 3) alteraciones periféricas; 4) alteraciones en el mecanismo del calcio; 5) alteraciones neuroinmunológicas; 6) alteraciones toxoambientales como el aluminio y 7) alteraciones genéticas.

La disfunción colinérgica dada por la atrofia de las células del núcleo basal de Meynert, se relaciona con el síndrome de desconexión córtico-subcortical, exteriorizándose por un severo cuadro hipomnésico. La disregulación de aminas biógenas centrales como la adrenalina, dopamina, no-

radrenalina y serotonina se relacionan con el trastorno conductual observado en los pacientes. Las alteraciones glutamatérgicas y neuropeptidérgicas (somatostatina, vasopresina, oxitocina, neuropeptido Y, galanina, opiáceos etc.) se relacionan con la desconexión córtico-cortical y el síndrome afaso-apraxo-agnósico¹.

La falta de un diagnóstico clínico de certeza y/o de un marcador periférico sensible y específico, genera un error diagnóstico en un 15% de los casos. El cuadro clínico heterogéneo y las fluctuaciones diarias de sus manifestaciones hace que el diseño clínico- experimental para probar nuevas drogas sea problemático.

La variabilidad de respuesta terapéutica dada por subpoblaciones que no responden, pacientes con respuesta en U invertida según concentración de droga o grandes diferencias interindividuales en el efecto pico-dosis, pueden generar conclusiones sesgadas.

Es pues necesario el diseño de un protocolo experimental con instrumentos de medición sensibles y adaptados a la población en estudio, los que deberán estar validados y aplicados previamente en controles normales apareados por sexo, edad y nivel de instrucción. De esta manera se tendrá mayor precisión en la identificación del paciente como así también en el seguimiento del rango de deterioro. Es fundamental fijar para cada droga los criterios de eficacia, como así también los de inclusión y exclusión de pacientes. Particularmente nos manejamos con los criterios de EA probable, posible y definitiva².

Es preferible incluir pacientes leves a moderados. El efecto placebo debe considerarse especialmente. Dada la gran variabilidad interindividual es mejor la utilización de diseños doble ciego cruzado, donde cada paciente es control de sí mismo. En el Centro de Demencias del Hospital Santojanni y en el Sector de Patología Neurocognitiva del Hospital Ramos Mejía utilizamos un protocolo para ensa-

Doc. Adsc. Neurología UBA. Jefe a/c Neurología. Director Centro de trastornos de la Memoria.

*Correspondencia: Dr. Carlos A. Mangone. Servicio de Neurología. Hospital Santojanni. Pilar 950 (1408) Bs. As
Email= cmangone@logos.com.ar*

Tabla 1

Instrumentos de evaluación del deterioro cognitivo.
(Protocolo para Ensayo Clínico con Drogas). Santojanni-Ramos Mejía Dementia Registry

1. Nivel de Deterioro: Escala de Deterioro Global⁶
Escala de Demencia de Blessed⁷
2. Evaluación Funcional: Actividades Vida Diaria⁸
3. *Screening* Cognitivo
 - Mini Mental State Examination (MMSE)^{3,9,10}
 - A.D.A.S. (Alzheimer Disease Assessment Scale)^{3,4,11}
 - Memoria EPISÓDICA verbal y visual⁴
 - Fluencia verbal por categoría semántica y fonológica¹²
 - Trailmaking A-: (coordinación visuomotriz)¹³
 - Trailmaking B-: (Flexibilidad Cognitiva)¹³
4. Evaluación del Nivel de Stress del Cuidador^{14,15}
Cuestionario Semiestructurado de la Escala de Zarit

yo clínico de drogas que hemos adaptado a nuestro medio^{3,4,5}. Los instrumentos que comprobamos más sensibles y armónicos para el diagnóstico y para el seguimiento del deterioro y la objetivación de la eficacia del fármaco pueden verse en la Tabla 1. Una variable muy importante que hemos incorporado es la evaluación del nivel de agobio o stress (*burden*) del cuidador y cómo éste influye y se modifica con el tratamiento^{14,15}.

Neurotransmisión colinérgica

Desde el punto de vista neuroquímico, la EA es la más estudiada de las demencias. El déficit colinérgico cortical no es patrimonio exclusivo de la EA, existiendo en ésta otras disfunciones bioquímicas.

A principios de la década del '70 comienza a comunicarse la reducción de marcadores colinérgicos como la acetilcolinesterasa (ACE) y la colinacetil transferasa (CAT) en cerebros de pacientes con EA. La teoría colinérgica de esta enfermedad fue y es sustentada por numerosos hallazgos como la atrofia de las células colinérgicas del N. Basal de Meynert, principal origen de las fibras colinérgicas que proyectan a corteza¹⁶.

Lesiones en dicha zona generan déficits de memoria en animales y se observó correlación entre la concentración de CAT licuoral y el número de placas seniles. Sur-

Tabla 2

Drogas para el déficit cognitivo en la Enfermedad de Alzheimer

- 1- Drogas de Primera Generación:
 - Estimulantes Metabólicos Neuronales
 - a-Nootropos: • Piracetan • Oxiracetan • Pramiracetan
• Minaprima • Bifemelano • Idebenona
- 2- Drogas de Segunda Generación:
 - Modificadores de la Disfunción de Neurotransmisores
 - a-Acetilcolina:
 - precursores de acetilcolina: Colina; Lecitina
 - Anticolinesterásicos: THA; Fisostigmina, Donepecilo, Rivastigmina
 - agonistas muscarínicos selectivos: AF102B; Xamomelina
 - b-Noradrenalina
 - IMAO B: L-Deprenyl
 - IMAO A: Meclobamide
 - c-Serotonina
 - Ondansetron
 - Trazodone
 - d-Neuropéptidos
 - ACTH 4-10 • DDAVP
 - Naloxona • Somatoestatitina
 - Inhibidores enzima de convertasa: CAPTOPRIL
- 3- Drogas de Tercera Generación
 - Agentes Antipatogénicos
 - Factores neurotróficos
 - Moduladores de los Factores neurotróficos: GM1
 - Bloqueantes de canales de Calcio: Nimodipina
 - Inhibidores de neurotoxinas endógenas (AA excitadores)
 - Reguladores glutamatérgicos y NMDA: Memantine
 - Bloqueantes glicinérgicos
 - Secuestradores de Radicales libres
 - Moduladores de proteínas anormales
 - Inhibidores Serino-proteásicos
- 4- Misceláneas
 - L-Acetil Carnitina
 - Estrógenos. Pregnanodiol
 - Antiinflamatorios no esteroides
 - Antioxidantes

ge así la indicación de fármacos colinérgicos para mejorar el perfil mnésico. Es de destacar que estas drogas, las únicas con las que se ha podido observar hasta ahora alguna mejoría del trastorno cognitivo, son sintomáticas y no frenan el proceso evolutivo. Además sólo actúan en uno de los disturbios bioquímicos y requieren de un pool remanente de neuronas colinérgicas viables, por lo que deben administrarse a pacientes leves o moderados. La eficacia de muchas de ellas es relativa debido a que tienen muy corta vida media, pobre pasaje a través de la barrera hematoencefálica (BHE), estrecho margen terapéutico y algunos efectos adversos. El sistema colinérgico central sufre modificaciones en el envejecimiento fisiológico.¹⁷ Se ha demostrado una menor liberación de acetilcolina y una disminución de la plasticidad y respuesta de los receptores muscarínicos, siendo probablemente la primera una consecuencia de la segunda¹⁷.

Características de la droga ideal

La droga antidemencia ideal deberá no sólo ser eficaz sino además tener poca toxicidad aguda y crónica (a juzgar por el prolongado tiempo de su ingesta), generar poca o ninguna tolerancia farmacológica y tener característica farmacocinética que le permita atravesar BHE.

Actualmente el desarrollo de nuevas técnicas farmacéuticas como prodrogas, sistema base-redox o sistema de transporte esteroide base redox, permitirá mejorar el arribo de determinadas drogas al SNC como péptidos, factores neurotróficos, neurotransmisores, etc. (ver Tabla 2).

Drogas de primera generación

Nootropos

Los Nootropos incrementan la actividad metabólica neuronal por un mecanismo aún desconocido, pero que se cree debido a la estimulación del recambio de fosfolípidos y la síntesis proteica y a una potenciación de la neurotransmisión colinérgica. Las drogas nootropas se hallan en la Tabla 2.

Actualmente se engloba en este grupo de fármacos a todos los agentes capaces de: a) mejorar las funciones cognitivas, b) tener acción sobre la memoria y el aprendizaje, c) tener efecto máximo en condiciones de disfunción neurometabólica (hipoxia, trauma, envejecimiento), d) carecer de efectos sedativos o estimulantes y de acción vasomotora¹⁸.

- El PIRACETAN ha mostrado cierta eficacia en pacientes con deterioro leve especialmente cuando se lo asocia a precursores de acetilcolina como lecitina¹⁹. En un ensayo con pramiracetan, no se pudo demostrar mejoría en el PET scan ni en el perfil neuropsicológico²⁰.

- El ANIRACETAM es un derivado pirrolidínico 10 veces más potente que el Piracetan. Entre otras acciones aumenta la liberación de ACh y tiene un efecto neuroprotector sobre las neuronas actuando sobre la actividad excitotóxica del glutamato. Luego de 10 años de experiencia clínica mostró eficacia en las formas leves a moderadas con bajas reacciones colaterales (agitación, ansiedad, insomnio, cefalea y vértigo).
- La CEREBROLISINA protege la integridad del citoesqueleto especialmente en la región dendrítica por estabilización de la MAP2. 600 pacientes que recibieron esta droga por vía IV mostraron una buena tolerancia y mejoría sintomatológica y en las AVD.

Drogas de segunda generación Modificadores de la neurotransmisión

Acetilcolina

Precursores de la ACh

La liberación de ACh está en relación al rango de su síntesis. Cerca de 16 ensayos clínicos con lecitina²¹, o asociando lecitina con piracetan²⁰⁻²² fallaron en encontrar respuesta estadísticamente significativa, como así también los que utilizaron 4 aminopiridinas²³.

- DuP 996 (Linopirene): aumenta la liberación presináptica de ACh. No tiene acción sobre receptores sino sólo en el mecanismo de liberación^{24,25}.

- FOSFATIDILSERINA²⁶ normaliza la actividad colinérgica cortical y aumenta la memoria y el aprendizaje en animales. Es un fosfolípido que actúa como reparador de la membrana potenciando la actividad neurotrófica de sustancias endógenas y tiene un efecto protector contra la acción de los radicales libres.

- CITICOLINA o CDP-COLINA²⁷: su justificación terapéutica en la EA parte de la hipótesis del autocanibalismo de Wurtman, según la cual las neuronas recurrirían a tomar colina de los fosfolípidos de membrana para satisfacer la demanda biosintética de ACh, autolesionando la membrana neuronal. En dosis de 1000 mgrs/día ha demostrado cierta utilidad en la EA ya que permite el aporte de colina para potenciar la síntesis de ACh y reparar posibles lesiones de membrana.

Agonistas colinérgicos

NICOTINICOS. Algunos trabajos reportaron pérdida de receptores nicotínicos en EA²⁸ mientras otros observaron marcado incremento en atención y tiempos de reacción con la administración subcutánea de nicotina, por lo que el desarrollo de drogas nicotínicas centrales puede ser promisorio^{17,29}. Se realizó una experiencia respecto a la eficacia en agudo de parches transdérmicos de

nicotina donde se vio que mejoraba el nivel de aprendizaje y la memoria tardía más que la de corto plazo.

MUSCARINICOS. Los receptores muscarínicos están relacionados con la memoria y el aprendizaje y con el control de conductas motoras y emocionales. Los receptores M1 postsinápticos no están afectados en la EA mientras que se ha hallado disminuida la densidad de receptores presinápticos M2, cuya activación disminuiría la liberación de ACh²¹. Se intenta el desarrollo de fármacos con selectividad agonista M1 y/o antagonista M2. Si bien esto es una excelente asociación, la estimulación tónica, a diferencia de la fásica, no es fisiológica. Actualmente se han identificado y clonado receptores muscarínicos M1 a M5 permitiendo su caracterización bioquímica y farmacológica³⁰⁻³². La mayoría de los receptores cerebrales son M1 y están localizados principalmente en neocórtex e hipocampo. Los M2 son pre y post-sinápticos en bulbo y médula, los M3 están en hipocampo y los M4 con relación al caudado y putamen. Esto sugiere la posibilidad de identificar subtipos de receptores colinérgicos involucrados en la EA y desarrollar agentes específicos²⁴.

- **RS-86:** es un agonista colinérgico de acción prolongada, buen pasaje de BHE y escasos efectos adversos. Es selectivo principalmente sobre receptores muscarínicos postsinápticos M1. Los resultados de los estudios realizados han sido muy controversiales^{33,34}.

- **AF102B:** es un agonista M1 selectivo con buen pasaje de BHE y ha probado ser eficaz en las pruebas iniciales en distintos modelos animales lo que lo convierte en un interesante candidato terapéutico en EA³⁵.

- **BM-5:** es una nueva clase de fármacos antagonistas M2 que incrementarían la liberación de ACh³⁶.

- **XAMOMELINA:** es un agonista M1 y M3 pero aparte favorece la secreción y el clivaje normal del APP por la vía no amiloidogénica. O sea es neuroprotector y neurotrófico. Este efecto se produce cuando se estimula M1 o M3 y no cuando se estimulan todos los muscarínicos a la vez como sucede con la ACh.

Inhibidores de la colinesterasa

Según su forma de acción las drogas anticolinesterásicas se clasifican en:

- Reversibles: tacrina, donepezil, galantamina, eptastigmina.
- Pseudoirreversibles: fisostigmina y rivastigmina.
- Irreversibles: metrifonate.

Inhiben el catabolismo de la ACh, incrementando la disponibilidad de la misma a nivel de la fisura sináptica.

- **FISOSTIGMINA:** se publicaron alrededor de 15 estudios clínicos de fisostigmina en EA^{21,37}, reportándose en la mayoría moderada o nula mejoría del perfil mnésico. En administración prolongada, 4 de 6 pacientes que recibieron la droga por más de 9 meses mostraron una disminución en el rango de deterioro³⁸.

La variabilidad en los datos puede deberse a uso de dosis subterapéuticas, pobre absorción, vida media corta con diferencias interindividuales en la metabolización y pasaje a través de la BHE. El efecto terapéutico se correlaciona con la inhibición de la colinesterasa licuoral. Nuestro grupo ha realizado un estudio abierto en 12 pacientes (7 mujeres, edad promedio 56 años) siguiendo el diseño internacional de búsqueda de mejor dosis y administración de la misma por 8 semanas. Los pacientes tenían moderado nivel de deterioro (GDS 3 y 4), MMSE entre 18 y 24 puntos y semejante nivel de instrucción. Criterios de eficacia fueron un aumento mayor a 4 puntos en el MMSE mantenido por más de 4 evaluaciones, una disminución en el score de memoria del ADAS (versión adaptada)⁵ principalmente en la evocación libre, en el score de evocación tardía del test de memoria verbal de la escala de memoria Weschler y una disminución en el número de intrusiones observadas en el aprendizaje de lista de palabras. Se administró la droga 4 veces por día, 2 pacientes recibieron 2 mgrs por toma, 4 recibieron 3 mgrs. y 6 enfermos 4 mgrs. Hubo que suspender la administración en uno de los que recibieron 12 mgrs/día y en dos de los que recibieron 16 mgrs por bradicardia extrema y en un paciente por severo cuadro de vómitos y diarrea. Sólo en 6 de los restantes la respuesta fue según los criterios de eficacia propuestos, constituyendo un 65% de respuesta de los que completaron el tratamiento pero solo el 50% de la población en estudio. La frecuencia de administración no es la ideal, ya que el olvido lleva a errores posológicos. Estos resultados al igual que la mayoría de la bibliografía internacional indican solo una modesta eficacia. El grupo de estudio con fisostigmina, utilizando una fisostigmina de liberación controlada llegaron a similares resultados³⁹.

- **TETRAHIDROAMINOACRIDINA- TACRINE o THA^{21,23,24}:** es un compuesto sintético, con buena biodisponibilidad por vía oral y corta vida media. Aparte de su acción inhibitoria reversible de la colinesterasa, bloquea los canales lentos de K incrementando la liberación presináptica no solo de ACh sino de dopamina, serotonina y noradrenalina. Es uno de los fármacos con mayor número de ensayos clínicos^{40-42,19}. La dosis está sujeta a los efectos colaterales principalmente hepáticos, los cuales son controlables con un riguroso monitoreo semanal de la glutámico pirúvico transaminasa (TGP) y de la bilirrubina total (BRT).

La mayor eficacia se obtiene con dosis entre 120 y 160 mgrs/día. Los controles de TGP y bilirrubina total debe realizarse semanalmente hasta la semana 16, luego puede realizarse mensualmente.

Otros efectos adversos frecuentes son náusea, vómitos, diarrea y ocasionales cuadros de ansiedad. Esta droga ha permitido objetivar beneficios estadísticamente significativos en el perfil de lenguaje y memoria en pacientes con EA leve a moderada. Debe cuidarse su administración en pacientes con síndrome acidossensitivo, administración conjunta con teofilina o cimetidina y bradiarritmias²⁶.

- **METRIFONATE**: es un organofosforado que se transforma en clorado con buena biodisponibilidad y una vida media larga. Su metabolito el DDVP (diclorvinil dimetil fosfato) es un activo inhibidor de la colinesterasa. Administrado oralmente el metrifonate mejora la memoria y el aprendizaje en ratas. Los pacientes mostraron un incremento estadísticamente significativo de 6 puntos el ADAS Cog con dosis establecidas en 1.5 mg/kg/día (75-135 mg/día) del producto y como reacciones adversas presentaron en un 10% diarreas, rinitis, calambres musculares y agitación⁴³. El estudio realizado por el Grupo De Estudio Metrifonate destaca que esta droga con 0.65 mg/kg/día mejoró el déficit cognitivo y funcional de los pacientes con menores efectos colaterales adversos que fueron predominantemente gastrointestinales y no se observó signos de toxicidad hepática.⁴⁴

- **RIVASTIGMINE**: esta droga es un inhibidor de la colinesterasa de tipo carbamato. Favorece así la transmisión colinérgica. Tiene selectividad en el SNC, no genera hepatotoxicidad y tiene mayor duración de acción. Los estudios clínicos se realizaron con dosis de 3 mgrs a 6 mgrs 2 veces/día.

Se observaron efectos beneficiosos a nivel cognitivo (ADAS Cog), funcionamiento global y en las AVD. Más de 2.200 pacientes recibieron tratamiento por 3 años con la eficacia comentada, lo que induce que el rivastigmine reduce como en período de un año de evolución el deterioro observado en la EA. Respecto a los efectos colaterales observados fueron náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, astenia, reacción agresiva. Se debe administrar con cuidado en especial en pacientes con úlceras gastroduodenales, desórdenes de la motilidad GI, bradicardia, hipotensión o enfermedad psiquiátrica.⁴⁵

- **DONEPEZIL-E2020**⁴⁶: es un inhibidor potente de la colinesterasa a nivel central. Su efectividad en el tratamiento de la EA quedó demostrada con dos ensayos clínicos, de 15 y 30 semanas dando diferencias estadísticamente significativas con respecto a placebo en el ADAS-

cog y en el CIBIC-plus. Los estudios cinéticos demostraron que la droga o alguno de sus metabolitos persisten en el cuerpo hasta 10 días. Tiene buena selectividad sobre el SNC, no genera hepatotoxicidad y tiene mayor duración de acción que la tacrina. Esta droga tiene efectos adversos de tipo colinérgico (diarrea y espasmos musculares). Se maneja en dosis de 5 mgr o 10 mgrs en una sola toma diaria por la tarde. Para evitar la aparición de efectos colaterales se debe comenzar con 5 mgr y según respuesta aumentar a 10 mgrs al mes. La administración conjunta de donepezil con digoxina⁴⁷ o cimetidina⁴⁸ no produjo cambios clínicos significativos en el perfil farmacocinético de ambas drogas.

- **GALANTAMINA**⁴⁹: es un inhibidor selectivo de la acetilcolinesterasa a pesar de que produce una mayor inhibición de la enzima en eritrocitos humanos que en el tejido cerebral.

Se han desarrollado dos derivados de la galantamina el P11012 y el P11149 que mostraron superiores índices terapéuticos que la galantamina. El P11149 mostró farmacocinéticamente que adquiere las concentraciones máximas a nivel cerebral más lentas y sostenidas, por eso con relación a su índice terapéutico y a su duración de acción por vía oral es el candidato de elección. Náuseas y vómitos son los efectos adversos más frecuentes, toxicidad hepática no ha sido reportada hasta el momento.

- **EPTASTIGMINE**^{50,51} es un inhibidor bastante selectivo de nivel central de larga duración y se administró en dosis de 20 mg 2 o 3 veces por día según el peso de paciente más en los > de 65 kg. Imbimbo⁵¹ recientemente publicó un trabajo por lo que demuestra que con dosis de hasta 15 mg/kg de peso tiene buena tolerancia. El impacto de su actividad terapéutica se observó principalmente en los EA moderados o moderados-severos y mejoró la parte cognitiva como así también la conducta y las actividades del diario vivir.

Drogas monoaminérgicas

La EA presenta también alteraciones en las vías monoaminérgicas y serotoninérgicas.

- **CLONIDINA** y **GUANFASINA**: son agonistas alfa 2 que mostraron mejorar la memoria en estudios animales, pero no en humanos. La clonidina ha mostrado cierta eficacia en pacientes con Síndrome de Korsakoff⁵².

- **IMAO**: son drogas que aumentan el neurotransmisor aminérgico en la fisura, pero además tienen función neuroprotectora y antioxidante. El deprenyl, una droga IMAO-B ha mostrado efecto beneficioso en administración crónica (para más datos ver antioxidantes)¹⁷.

El Meclobamide⁵³, un IMAO-A reversible, ha mostrado beneficios en estudios animales, cierta eficacia en ensayos con humanos y con mínimos efectos adversos, lo cual induce incrementar el ensayo para lograr conclusiones útiles. El Meclobamide ha mostrado mejorar la memoria en un modelo de déficit colinérgico como es la administración de escopolamina.

No actúa como un psicoestimulante para producir este efecto, ya que al revés de un psicoestimulante, incrementa la velocidad, la eficacia atencional y la amplitud de memoria. La atención es una de las funciones cognitivas que junto a la volición y la vigilancia favorecen el alerta y el proceso de memoria.

- **ONDANSETRON**: es un bloqueante de los receptores de la serotonina tipo 3. Estos receptores son inhibitorios de la liberación de ACh por lo tanto al inhibir una inhibición, esta droga estaría facilitando la transmisión ACh con la consecuente acción benéfica sobre el perfil de memoria. Para esta indicación, la droga está aún en fase experimental a dosis de 1 mg 2 veces por día^{24,54,55}.

Drogas que afectan el sistema neuropeptidérgico

Innumerables péptidos han sido identificados como moduladores o neurotransmisores en el SNC. En la EA se hallan principalmente afectados el factor liberador de corticotrofina (CRF) y la somatostatina (SS) cuyos receptores se encuentran disminuidos en un 40%. Los péptidos se relacionan con el control de distintas conductas, memoria y aprendizaje⁵⁶.

Estudios realizados con un análogo sintético del ACTH 4-10, (ORG 2766) y de la vasopresina (desglicinamina arginin vasopresina), mostraron resultados alentadores en ensayos animales, pero no en humanos^{27,55,57}. El único ensayo clínico realizado con un análogo de la SS, (L363,586) ha sido ineficaz^{27,24}.

El TRH ha mostrado un cierto potencial terapéutico en EA, mejorando la performance cognitiva de determinados tests cuando se administra intravenosamente. Su acción tipo anfetaminérgica se ejerce sobre la atención principalmente²⁷. Los OPIACEOS modulan negativamente la transmisión colinérgica. Se pensó que su antagonista NALOXONE podría tener eficacia terapéutica, pero varios ensayos mostraron lo contrario^{27,58}.

CAPTOPRIL: los hipertensos tratados con inhibidores de la enzima convertasa experimentan mejor performance cognitiva que los que reciben otros antihipertensivos. La actividad de angiotensina se halla elevada en varias áreas cerebrales de pacientes con EA⁵⁹. El captopril se halla actualmente bajo ensayo clínico.

Drogas de tercera generación

Factores neurotróficos (FNT) y moduladores de FNT

Existe creciente número de evidencias que factores de crecimiento y factores neurotróficos están relacionados con la sobrevida y la plasticidad del sistema nervioso del adulto. La administración de FNT atenúa la degeneración y los cambios conductuales en animales envejecidos. El factor de crecimiento nervioso (NGF) puede ser beneficioso en EA, ya que se postula que su déficit puede ser responsable de la pérdida de neuronas colinérgicas^{60,61}.

En el humano adulto, solamente las células colinérgicas del cerebro basal anterior expresan receptores al NGF. A nivel no neuronal el NGF tiene actividad en tejido reproductivo o inmune.

Estudios experimentales demostraron que el NGF, el factor neurotrófico cerebral y los gangliósidos pueden ser terapéuticamente útiles en EA. La administración de NGF ha mostrado revertir parcialmente ciertos déficits colinérgicos corticales inducidos y promover la sobrevida de neuronas colinérgicas septales luego de la transección de las fimbrias en ratas adultas²⁴.

NGF y SU RECEPTOR⁶⁰⁻⁶¹. El NGF puede inducir la expresión de su propio receptor y producir hipertrofia neuronal colinérgica tras la inducción del mRNA del receptor a NGF. El receptor es hoy conocido como proteína P75. Cuando este receptor se encuentra sin el estímulo del NGF, gatilla el mecanismo de muerte programada de la célula. El NGF se purificó de glándulas submaxilares del ratón donde aparece su subunidad β que es la biológicamente activa. Cuando el NGF actúa sobre su receptor, el complejo NGF + receptor es transportado retrógradamente al cuerpo celular donde aumenta la viabilidad celular.

Se considera que el tratamiento con factores neurotróficos sería beneficioso precozmente en el curso de la EA, cuando aún un gran número de neuronas colinérgicas están intactas. Luego de un cierto estadio, la pérdida de neuronas colinérgicas puede dejar sin efecto la terapia con NGF. Esta opción terapéutica si bien es una gran esperanza para el futuro, aún está en franco proceso de investigación. Si bien es posible administrar el NGF purificado animal, es preferible el uso del NGF humano o sintético para evitar reacciones inmunológicas. Dado la dificultad en atravesar la BHE, debe administrarse por bombas o algún otro sistema de administración²⁴. Se considera que esta estrategia terapéutica reduciría la evolución de la patología y mejoraría sus síntomas⁶².

Injertos de tejidos para administrar FNT

La bs racional para el uso de estos implantes corticales es generar una vía para secreción de NGF y disminuir la de-

generación colinérgica. Las células de la glándula submandibular del ratón es una importante vía de producción de este FTN, sin embargo estas células no sobreviven mucho tiempo luego del implante. Injertos de fibroblastos secretores de FTN (una línea celular de ratón, genéticamente modificada) han probado prevenir la degeneración de neuronas colinérgicas luego de la sección de la fimbria-fórnix en ratas⁶³.

Hipotéticamente ¿puede resolver la sintomatología de la EA la utilización de implantes corticales?

Si bien es un interesante mecanismo con oportunidad de actuar como paliativo de gran parte de la clínica de la EA, debemos considerar que la EA involucra lesión en múltiples sitios y en varios sistemas de neurotransmisores aparte de la atrofia del núcleo basal de Meynert, como la lesión en el locus coeruleus o la sustancia nigra. Consideremos pues que la intervención debe ser precoz.

GM1- MONOSIALOGLANGLIOSIDO⁶⁴: este fármaco actúa como potenciador de factores que actúan a nivel de diferentes poblaciones neuronales. Es decir podría modular la respuesta neuronal a los factores neurotróficos. Esta es la base más racional para intentar el uso del GM1 en la EA. Cada área neuronal atrofiada o denervada produce sus factores neurotróficos más específicos, en cambio el GM1 actúa potenciando no específicamente a los mismos, modulando así el trofismo de sistemas de neurotransmisión. En la sección demencias del servicio de neurología de los Hospitales Santojanni y Ramos Mejía hemos realizado un ensayo clínico doble ciego cruzado con GM1 en EA, en 24 pacientes. Los resultados han sido muy aleatorios, sin llegar a cumplirse los criterios de eficacia farmacológica propuestas. Los gangliósidos han demostrado tener acción neurotrófica y neuritogénica. Svenerholm ha comenzado un tratamiento por vía parenteral y vio que sólo pasaba a SNC un 0,05% de la dosis diaria de 100 mg/día por 3 meses (menos del 25% de la liberación diaria de GM1). Por eso se está intentando un tratamiento por vía parenteral, con bombas de infusión continua.

Bloqueantes de los canales de calcio

La disfunción del Ca juega un rol preponderante en la fisiopatología de los fenómenos degenerativos. La disfunción de los receptores a NMDA (N-metil-D-aspartato) afecta directamente la entrada de Calcio y se activa un mecanismo de neurotoxicidad.

El calcio es a su vez controlado por la mitocondria, y en la EA existe un desacople de la fosforilación oxidativa a nivel mitocondrial.

NIMODIPINA. Los mecanismos intraneuronales relacionados con la memoria y el aprendizaje están regulados

por enzimas calcio dependiente. Los iones Ca son terriblemente tóxicos cuando se acumulan intraneuronalmente. A su vez el aumento de Ca intraneuronal puede gatillar el sistema de activación de los receptores NMDA. Los niveles séricos crónicamente bajos de calcio han sido postulados como fenómeno etiopatogénico de la EA, ya que favorecen el montaje de neurotúbulos y filamentos, que en exceso desencadenaría degeneración neurofibrilar⁵⁴. Clínicamente parece favorecer la memoria y aprendizaje en pacientes vasculares o mejorar el perfil cognitivo y conductual de pacientes con psicosis cerebral orgánico^{24,65,66}. El estudio USA/CANADA con 1.648 pacientes demostró una eficacia estadística de los 180 mgrs/día en pacientes con deterioro moderado. Es ésta además, una droga útil en cuadros mixtos con componente vascular. Como dato de gran importancia, la nimodipina es una droga muy bien tolerada con mínimos efectos colaterales, especialmente útil para la administración crónica como sucede en este tipo de pacientes.

La nimodipina es difícilmente soluble en agua, especialmente en su estado cristalino. Mediante farmacotécnica de coprecipitación se pasa de este estado cristalino al de micropartículas amorfas que por su menor tamaño y mayor superficie se disuelven más rápidamente en el estómago, permitiendo una absorción más rápida⁶⁷, y una mayor biodisponibilidad.

Inhibidores de toxinas endógenas excitadoras (AA)²⁶

La sobreestimulación del glutamato, (el principal neurotransmisor excitatorio) puede desencadenar una peligrosa cascada de eventos, especialmente ante situaciones de hipoxia. El mismo actúa como otros neurotransmisores excitatorios a través de la estimulación de receptores a N-dimetilaspártico. Una disfunción de dicho receptor puede afectar directamente la entrada de calcio a nivel neuronal, con las consecuencias ya vistas. El aluminio, varias veces relacionado a la etiopatogenia de la EA, actúa a través de activación de receptores a NMDA. La neurotransmisión por ácido glutámico, regula fisiológicamente procesos cognitivos como la potenciación a largo plazo en el proceso de la memoria y el aprendizaje. Se supone que tanto un bloqueante de receptores a NMDA como un agonista del ácido glutámico podrían ser beneficiosos para el tratamiento de la EA. Un agonista GLUTAMATERGICO en concentraciones moderadas potenciaría la conectividad intracortical y facilitaría el aprendizaje y la memoria. La Cycloserina mejora por agonismo la actividad de los receptores a NMDA.

MEMANTINE⁶⁸: el mecanismo de acción invocado "in vitro" de la droga parece ser muy interesante. La acción

dual: a- bloqueo no competitivo de los receptores NMDA, con la que se regularía la entrada de calcio y la consiguiente acción neuroprotectora, como así también b-la de agonismo sobre los receptores AMPA (alfa amino propiónico, cuya unión a glutamato produce un potencial postsináptico excitatorio), permitiendo la entrada de NA y K y regulando las acciones fisiológicas del glutamato sobre memoria y aprendizaje; hace de esta droga un instrumento por un lado interesante, pero por otro lado difícil para manipular farmacológicamente. Los probables resultados que se logren, dependerán del estado neuroquímico del sujeto como así también de las dosis administradas. Tiene cierta acción agonista dopaminérgica, de interés para algunas facetas de la enfermedad pero contraproducente en las etapas de hiperactividad motora, wandering, pacing, etc. Los estudios clínicos realizados con memantine son muy pobres. Los mismos presentan a poca cantidad de pacientes (4 estudios con 66, 80, 100 pacientes cada uno en donde se realizaba a doble ciego), con lo que las conclusiones se relativizan; b- criterios de inclusión muy difusamente establecidos ya que admiten demencias vasculares y degenerativas en el mismo pool de pacientes sin definir criterios para cada una de ellas ni evaluar los resultados independientemente; c- carencia de instrumentos de evaluación "duros", ya que utilizan escalas subjetivas como el SCAG y el NOISE y d- carencia de criterios de eficacia farmacológica establecidos antes de la realización del estudio. De los estudios clínicos, es rescatable la acción favorable sobre las AVD (actividades de la vida diaria)⁶⁸.

Moduladores de proteínas anormales

Este grupo de drogas en desarrollo tiene como objetivo el reducir la intensa acumulación de material proteínico anormal (placas de amiloide, degeneración neurofibrilar) que caracteriza la enfermedad. Existe consenso acerca de que uno de los defectos más precoces en el acúmulo de amiloide se debe a una modificación proteica post-translacional. Gran número de estudio sugieren ensayos con drogas inhibitorias de serino-proteasas, o inhibidores de los radicales libres o estimulantes neurotróficos. No sabemos aún si el reducir la producción es clínicamente significativo para el tratamiento de la enfermedad, pero es éste uno de los campos más promisorios⁶².

¿Pueden los lípidos de membrana reducir síntomas y desacelerar la evolución de la EA?²⁶

En la EA se observa una disminución de la fluidez de membrana por varios factores, entre ellos por toxicidad de radicales libres dando como consecuencia alteración en los

neurotransmisores, en los receptores etc. Los fosfolípidos, fosfatidiletanoamina (FE), fosfatidilcolina (FC), fosfatidilesfingomielina (FEM) y fosfatidilserina (FS), componen la bicapa de la membrana.

¿Cómo actúan terapéuticamente estos lípidos? A través de -restaurar la fluidez de membrana;

-prevenir la acción de radicales libres que dañan la membrana;

-estimular la neurotransmisión ACh y otras.

La FS en relativamente bajas dosis genera gran variedad de efectos neuroquímicos especialmente a nivel de la liberación y el recambio de neurotransmisores. Por su alta proporción de ácidos grasos insaturados la FS exógena puede actuar como secuestradora de radicales libres.

La FC es útil especialmente en EA reciente ya que se permite reducir el fenómeno de autocanibalismo que afecta la membrana, ya que la neurona ACh tomaría colina de la FC cuando tiene déficits en la captación colínica de alta afinidad, (ver drogas colinérgicas para mayor información en FS y FC),

Miscelánea

Antioxidantes^{26,17}

Los radicales libres (RL) derivados del Oxígeno, se forman durante varios procesos fisiológicos y patológicos, siendo uno de los más reactivos el radical hidroxilo formado a partir del superóxido y peróxido de hidrógeno. Normalmente los RL se regulan por la conversión del superóxido a peróxido de hidrogeno por medio de la SOD y el peróxido de hidrogeno a agua y oxígeno por la glutatión peroxidasa. Ambas enzimas disminuyen con la edad no así la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. El fracaso de los sistemas antioxidantes endógenos permite que se formen RL.

Los RL actúan generando:

- peroxidación de lípidos de membrana
- inactivación de enzimas por oxidación del grupo sulfhidro
- despolimerización de polisacáridos
- disrupción de ácidos nucleicos

A su vez los RL podrían generar neurotoxinas, como cuando se oxida la serotonina que pasa a triptamina 4-5 diona que es una potente neurotoxina con selectividad en hipocampo y corteza entorrinal. Los antioxidantes pueden ser:

- Inhibidores de RL: (impiden la formación): compuestos de selenio; Glutatión peroxidasa y AINE.
- Secuestradores de RL (destruyen RL): SOD; Vit E; Vit C--Lazararoides y Prelazaroides: potentes y eficaces inhibidores de la peroxidación lipídica.

COMBINACION DEL L-DEPRENYL + VITAMINA E: EL l-deprenyl es un IMAO B pero su función no termina allí ya que además posee Acción Neuroprotectora al disminuir la peroxidación lipídica y la producción de radicales libres y prevenir la despolarización mitocondrial con la consecuente muerte neuronal.⁶⁹

Clínicamente se observa con dosis de 5-10 mgrs /día por tiempo prolongado:

- Incremento en la capacidad de socialización del paciente
- disminución de la sintomatología psiquiátrica
- mejoría del humor
- leve mejoría del perfil cognitivo (disminución del deterioro anual del MMSE).

TIAMINA⁷⁰: a dosis de 3 gr/día en tratamiento corto o a 1 año no ha mostrado beneficios. La razón para su aplicación en EA radica en que muchas enzimas tiamino dependientes están reducidas en el cerebro de AD.

DEFERROXAMINA⁷¹: se propone que su administración permitiría disminuir el rango de progresión de la enfermedad. Es un agente quelante del Al y con propiedades antiinflamatorias centrales (como la dapsona). Se la utilizó en un estudio de 2 años, simple ciego en 48 pacientes y por vía IM. Se observó una disminución del rango de deterioro en el grupo tratado. Sin embargo, al ser un estudio ciego simple, no permite extraer conclusiones muy valederas y extrapolables.

ANTAGONISTAS DE BETACARBOLINAS¹⁶: El complejo Gaba-BZP inhibe la vía colinérgica. Un agonista inverso de este receptor podría beneficiar la transmisión colinérgica. Mejora la concentración, atención, memoria sin provocar ansiedad lo que se parece en esto a los nootropos.

BESIPIRDINE²⁶: es un agonista colinérgico que además favorece la liberación de NORA.

SABELUZOLE²⁶: protege la célula nerviosa de la hiperecitable, tiene acción tipo Factor de crecimiento e inhibe la fosforilación anormal de las proteínas TAU. Es decir es una droga antipatogénica.

CICLOSERINE: mejora la performance de actividad por un agonismo parcial del NMDA.

ACETIL-L-CARNITINA⁷²: Es indudable que la disregulación del metabolismo intraneuronal de Ca juega un rol preponderante en la fisiopatología de la EA. La mitocon-

dria también controla las funciones del Ca. Ocurre desacople de actividad mitocondrial en EA. La carnitina es un transportador fisiológico de ácidos grasos libres, sin la cual no podrían atravesar la membrana mitocondrial para ser oxidados.

Los correlatos clínicos de las experiencias de la administración crónica de la Acetil-L-carnitina en humanos son muy promisorios. Aparentemente podría disminuir el rango de deterioro de la enfermedad quizás actuando sobre el proceso de envejecimiento o restituyendo fuentes de energía para las neuronas sanas o detoxificando a la célula de radicales libres u otras toxinas endógenas como las acyl-carnitinas. La expectativa con este compuesto no es sólo la mejoría sintomática, sino el enlentecimiento evolutivo. Se administró durante 1 año, Acetil-L-carnitina a 130 pacientes, en forma doble ciego y controlado. Los tratados declinaron más lentamente a juzgar por la escala de demencia el Blessed y por su desempeño en memoria a largo plazo. La crítica a este trabajo radicó en que se usaron muchas medidas de eficacia en vez de una global, y no se corrigió estadísticamente por múltiple comparaciones que se realizaron.

DROGAS ANTI-INFLAMATORIAS^{73,74}: investigaciones inmunohistoquímicas recientes informan que la EA produce un "estado inflamatorio crónico en el cerebro". En placas seniles y degeneración neurofibrilar se encontraron linfocitos T4 y T8 y gran número de microglía reactiva expresando glicoproteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en su superficie. Neuritis degeneradas se marcan con anticuerpos de varias proteínas del complemento por lo que se supone que la lisis celular activa ocupa un lugar preponderante. Cabe como pregunta si la respuesta inmune refleja un proceso natural de defensa del cerebro o si es un mecanismo patogénico. Estos datos implicarían que antiinflamatorios administrados crónicamente podrían retardar el desarrollo de la enfermedad. Se estudio la incidencia de EA en pacientes con artritis reumatoidea, que habían recibido antiinflamatorios entre sus 35 y 50 años, viéndose que era menor. Los autores adjudican luego de profundos estudios estadísticos que podría deberse al uso de estas drogas. Este hecho motivó el planteo de un ensayo clínico doble ciego con indometacina⁷⁴.

TERAPIA HORMONAL⁷⁵: el estrógeno puede ser útil para el tratamiento de la demencia principalmente la asociada a menopausia, mejorando la afectividad, atención, orientación y memoria. Se utilizaron 2 mgrs de estradiol micronizado por día por 6 semanas, o 1,25 mgrs de estrógenos

combinados (Premarin) por día por 3 semanas. Aquellos pacientes con comienzo de la demencia posterior a 65 años, con un estadio leve a moderado fueron los que mejor respondieron. El estrógeno presenta acciones a nivel de membrana o a nivel genómico pudiendo potenciar la función de neurotransmisores, modificar e influenciar la acción de éstos por acción en sus receptores o modificando su producción.

Futuro en terapéutica de la EA

Mejoras farmacocinéticas¹⁸.

1- Se tratarán de utilizar drogas de mayor vida media o de liberación prolongada para hacer más fácil la administración.

2- Se tratarán de usar vías no orales para permitir una más confiable administración y niveles más estables de droga en sangre como ser los parches transdérmicos.

3- Se mejorará la lipoafinidad de drogas que no pasan la BHE o bien se administrarán prodrogas o drogas asociadas a transportadores. Esto es fundamental para los neuro péptidos y el NGF.

Mejoras farmacodinámicas¹⁸.

Desde lo farmacodinámico se tiende a las drogas antipatogénicas.

Esto se relaciona con la neuropatología molecular de la EA.

Nuevas estrategias terapéuticas involucran:

1-Control de la expresión genética de aquellos genes potencialmente involucrados en la inducción fenotípica de la EA o modificación funcional del genotipo de la EA.

Se investiga en tecnología de ADN para regular la expresión de genes potencialmente involucrados en la etiopatogenia de la EA.

2-Estrategias antiapoptosis para regular en un nivel genético o postranscripcional procesos que aceleren la muerte celular programada.

3-Regulación farmacológica de la secretasa que procesa APP para evitar el dismetabolismo del APP y el depósito de proteína β amiloide. Es decir tratamiento enzimático para regular el procesamiento del APP hacia una vía no amiloideogénica. *In vitro* la Vitamina E bloquea la neurotoxicidad por el β amiloide.

4-Bloqueo de la activación de la microglía y de la síntesis y o efectos de la IL 1.

5-Potenciación de la supervivencia neuronal con factores neurotróficos.

6-Abordaje multifactorial desde lo terapéutico, combinando drogas con impacto de acción a distintos niveles y que puedan compensar varias alteraciones fisiopatológicas.

Bibliografía

1. Koo EH, Price DL. The Neurobiology of Dementia. in Dementia. Whitehouse P Ed. FA Davis publish. Philadelphia. pp 55-72; 1993.
2. Mc Khann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34:939-944; 1984.
3. Mangone CA. Metodología Diagnóstica de la Demencia tipo Alzheimer. *Alcmeon* 4: 445-465; 1991.
4. Mangone CA. Tratamiento Farmacológico del trastorno cognitivo de la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Arg de Psiquiatría (Vertex)* 3(9):167-175; 1992.
5. Mangone CA, De Pascale AM, Gigena VMG, et al. Escala de evaluación para Enfermedad de Alzheimer. Adaptación a la lengua castellana. Confiabilidad interexaminadores y en retesteado seriado. *Rev Neurol Arg* 1995.
6. Reisberg B, Ferris S, DeLeon M, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 9:1136-1139; 1982.
7. Blessed G, Tomlison BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and senile changes in the cerebral grey matter of the elderly people. *Br J Psychiatry* 114:797-811; 1968.
8. Loewenstein DA, Amigo E, Duona R, Guterman A, Hurntz D et al. A new scale for the assessment of functional status in Alzheimer's Disease and related disorders. *J Gerontology*, 44: P114-P121; 1989
9. Bleecker ML, Bolla Wilson K, Kawas C, Agnew J. Age specific for the Mini Mental State Exam. *Neurology* 38:1565-1568; 1988.
10. 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* 12:189-198; 1975
11. Rossen W, Mohs R, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 141: 1356-1364; 1984.
12. Bozzola FG, Mangone CA, Sanguinetti RM, et al. Impairment of semantic memory process in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 42 (suppl 3): 221; 1992.
13. Reitan RM. Validity of the Trailmaking test as an indication of brain damage. *Percept Mot Skills* 8: 271; 1958.
14. Mangone CA; Sanguinetti RM; Bauman PD; Bozzola FG; Pereyra S; Sica REP. Implications of feelings of burden on caregiver perception of the patient's functional status. *Dementia* 4:287-293; 1993.
15. Zarit S, Reever K, Boch-Peterson J. Relatives of the impaired elderly. Correlates of feeling of Burden. *The Gerontologist* 20(6): 649-655; 1980.

16. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, et al. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 215: 1237-1239; 1982.
17. Palacios JM, Boddeke GM, Pombo Villar E. Cholinergic neuro-pharmacology: an update. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 366: 27-33; 1991.
18. Cacabelos R, Caamaño J, Alvarez XA, Fernandez-Novoa L, Franco A. Enfermedad de Alzheimer. Bases moleculares, criterios diagnósticos y normativa terapéutica. *JANO* 47(1103): 1543-1583; 1994.
19. Swash M, Brooks DN, Day NE, et al. Clinical trials in Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 54: 178-181; 1991.
20. Davidson M, Mohs RC, Hollander E, et al. Lecithin and piracetam in patients with Alzheimer's Disease. *Biol Psych* 22:112-114; 1987.
21. Davidson M, Stern RG, Bierer LM, Horvath TB, Zemishlani Z, et al. Cholinergic strategies in the treatment of Alzheimer's Disease. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 366: 47-51; 1991.
22. Ferris SH, Reisberg B, Crook T et al. Pharmacologic treatment of senile dementia: choline, L-Dopa, piracetam and choline plus piracetam. In Corkin S, Davis KL, Growdon JH, Usdin E, Wurtman RJ eds. *Alzheimer Disease a report of progress*. New York: Raven Press, 175-481; 1982. Press, 475-481; 1982.
23. Davidson M, Zamishlany Z, Mohs RC et al. 4-aminopyridine in the treatment of Alzheimer's Disease. *Biol Psych* 23:485-490; 1988.
24. Davidson M, Stern R. The treatment of cognitive impairment in Alzheimer's Disease: Beyond the Cholinergic Approach. *The Psychiatric Clinics of North America* 14(2):461-482; 1991.
25. Saletu B, Darragh A, Salmon P, et al. EEG brain mapping in the evaluation of the time-course of the central action of DuP996, a new acetylcholine releasing drug. *Br J Clin Pharmacol* 28:1-6; 1989.
26. Cacabelos R, Caamaño J, Alvarez XA, Fernandez-Novoa L, Franco A. Agentes Nootrópicos y fármacos polivalentes. *JANO* 47(1105): 1721-1751; 1994.
27. Cacabelos R, Caamano J, Alvarez XA, Fernandez-Novoa L, Gomez MJ, Novo B, Zas R. Primera Generación de fármacos antidemencia. *JANO* 47(1104): 1641-1675; 1994.
28. Shimohama S, Taniguchi T, Fujiwara F, et al. Changes in nicotinic and muscarinic receptors in Alzheimer type dementia. *J Neurochem* 46:288-293; 1986.
29. Van Duijin C, Hofman A. Relation Between nicotine uptake and Alzheimer's Disease. *BMJ* 302: 1491-1494; 1991.
30. Bonner TI, Buckley A, Young AC et al. Identification of a family of muscarinic acetylcholine receptor genes. *Science* 237: 527-532; 1987.
31. Bonner TI. The molecular basis of muscarinic receptor diversity. *Trends Neurosci* 12: 148-151; 1989.
32. Buckley NJ, Bonner TI, Buckley A. Antagonists binding properties of five cloned muscarinic receptors expressed in CHO-K1 cells. *Mol Pharmacol* 35: 469-476; 1989.
33. Bruno G, Mohr E, Gillespie M, et al. RS-86 therapy of Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 43: 659-661; 1985.
34. Mouradian MM, Mohr E, Williams AJ, Chase TN. No response to high-dose muscarinic agonist therapy in Alzheimer's Disease. *Neurology* 38: 606-608; 1988.
35. Fisher A, Brandeis R, Karton I, et al. AF102B: Rational treatment strategy for Alzheimer Disease. *Recent Advances. Adv Neurol* 51: 257-259; 1990
36. Nordstoem O, Alberts P, Westlind A et al: Presynaptic Antagonist-postsynaptic agonist muscarinic cholinergic synapses. *Mol Pharmacol* 24: 1-5; 1983.
37. Hardy J, Adolfsso R, Alafuzof I et al. Transmitter deficits in Alzheimer's Disease. *Neurochemistry International* 7: 545-563; 1985.
38. Beller SA, Overall JE, Rohades HM, et al. Long-term outpatient treatment of senile dementia with oral physostigmine. *J Clin Psychiatry* 49:400-404; 1988.
39. Thal LJ, Scwartz G, Sano M et al. A multicenter double-blind study of controlled-release physostigmine for the treatment of symptoms secondary to Alzheimer's disease. *Physostigmine Study Group. Neurology* 47(6):1389-95; 1996.
40. Chatelier G, Lacomblez L, et al. Tacrine and lecithin in senile dementia of the Alzheimer Type: A multicentre trial *BMJ* 300: 495-499; 1990.
41. Fitten LJ, Perryman KM, Gross PL et al. Treatment of Alzheimer Disease with short and long-term oral THA and lecithin: a double blind study. *Am J Psychiatry* 147: 239-242; 1990.
42. Summer WK, Majovski L, Marsh GM et al. Use of THA in treatment of Alzheimer-like dementia. Pilot study in twelve patients. *Biol Psychiatry* 16: 145-153; 1981.
43. Cutler NR, Jhee SS, Cyrus P et al. Safety and tolerability of metrifonate in patients with Alzheimer's disease: results of a maximum tolerated dose study. *Life Sci* 62(16): 1433-41; 1998.
44. Cummings JL, Cyrus PA, Bieber F et al. Metrifonate treatment of the cognitive deficits of Alzheimer's disease. *Metrifonate Study Group. Neurology* 50(5):1214-21; 1998.
45. Spencer CM, Noble S. *Drugs Aging* 13(5):391-411; 1998.
46. Rogers SL, Doody RS, Mohs RCC et al. Donepezil improves Cognition and Global Function in Alzheimer Disease. *Arch Intern Med* 158:1921-1031; 1998.
47. Tiseo PJ, Perdomo CA, Friehoff LT. Concurrent administration of donepezil HCl and digoxin: assessment of pharmacokinetic changes. *Br J Clin Pharmacol* 46 (suppl1)40-4; 1998.
48. Tiseo PJ, Perdomo CA, Friehoff LT. Concurrent administration of donepezil HCl and cimetidine: assessment of pharmacokinetic changes following single and multiple doses. *Br J Clin Pharmacol* 46(suppl):25-9; 1998.
49. Fulton B, Benfield P. Galanthamine. *Drugs Aging* 9(1):60-65; 1996.
50. Imbimbo PB, Lucca U, Luchelli F et al. A 25-Week Placebo-controlled Study of eptastigmine in Patients with Alzheimer's Disease *ADAA* 12(4)312-322; 1998.
51. Mant T, Troetel WM, Imbimbo BPP Maximum tolerated dose

- and pharmacodynamics of eptastigmine in elderly volunteers. *J Clin Pharmacol* 38(7):610-7; 1998.
52. Mohr E, Schlegel J, Fabrini G et al. Clonidine Treatment of Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 46: 376-378; 1989.
 53. Wesnes K, Anand R, Lorscheid T. Potential of Moclobamide to improve cerebral insufficiency identified using scopolamine model of aging and dementia. *Acta Psych Scand Suppl* 360:71-72; 1990.
 54. Cooper JK. Drug Treatment of Alzheimer's Disease. *Arch Intern Med* 151: 245-249; 1991.
 55. Kopeland MD, Lshman WA. Pharmacological treatment of dementia (non-cholinergic). *Br Med Bull* 42: 101-105; 1986.
 56. Whalley LJ. Drug treatments of Dementia. *Br J Psychiatry* 155: 595-611; 1989.
 57. Wolters EC, Reikkinen P, Lowental A, et al. DGAVP (Org 5667) in early Alzheimer Disease patients. An international double blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology* 40: 1099-1101; 1990.
 58. Henderson VW, Roberts E, Wimer C et al. Multicentre trial of naloxone in Alzheimer Disease. *Ann Neurol* 25: 404-406; 1989.
 59. Arregui A, Perry EK, Rossor M et al. Angiotensin converting enzyme in Alzheimer's Disease: Increased activity in caudate nucleus and cortical areas. *J Neurochem* 38: 1490-1492; 1982.
 60. Hefti F, Lapchak P, Denton TL. Growth Factors and Neurotrophic Factors in Neurodegenerative diseases. In Alzheimer's Disease, New Treatment Strategies Khachaturian Z & Blass J. Eds Marcel Dekker Publish. New York New York, pp 87-98; 1992
 61. Hefti F, Schneider L. Nerve Growth Factor and Alzheimer's Disease. *Clinical Neuropharmacology* 14 (1):S62-S76; 1991.
 62. Bartus RT. Drugs to treat age-related neurodegenerative problems. The final frontier of Medical Science? *JAGS* 38: 680-695; 1990.
 63. Rosemberg MB, Friedman T, Robertson RO, et al. Grafting genetically modified cells to the damaged brain: Restorative effects of NGF expression. *Science* 242: 1575-1577; 1988.
 64. Dal Tasso R, Cavicchioli L, Calzolari S, Leon A, Toffano G. Are gangliosides a rational pharmacological tool for the treatment of chronic degenerative disease. In Treatment development strategies for Alzheimer's Disease. Crook T, Bartus R, Ferris S, Gershon S eds. Mark Powley publish. Madison, Connecticut pp 293-311; 1986.
 65. Baumel B, Eisner LS, Karukin M, Mac Namara R, Raphan H. Nimodipine in the treatment of Alzheimer Disease. In Diagnosis and treatment of senile dementia. Bergener M & Reisberg B. (eds). Pringer Verlag Publish. Berlin 1989.
 66. Schamag N, Boheme K, Cycka J, Schmitz H. Nimodipine for psychogeriatric use: methods, strategies and considerations based on experience with clinical trials. In Diagnosis and treatment of senile dementia. Bergener M & Reisberg B. (eds). Pringer Verlag Publish. Berlin 1989.
 67. Data on Bank. Bayer AG
 68. Gortelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. *Drug Research* 42(II):904-913; 1992.
 69. Martini E, Pataky I, Szilagyi K et al. Brief information on an Early phase II study with Deprenyl in demented patients. *Pharmacopsychiatry* 20: 256-257; 1987.
 70. Blass JP, Gleason P, Brush D, DiPonte P, Thaler H. Thiamine and Alzheimer's Disease: a pilot study. *Arch Neurol*. 45: 833-835; 1988.
 71. Crapper M, McLachlan DR, Dalton AJ et al. Intramuscular desferroxamine in patients with Alzheimer's Disease. *Lancet* 337: 1304-1308; 1991.
 72. Calvani M, Carta A. Acetyl-L-Carnitine: Its Role in Neuronal Metabolism in Alzheimer's Disease, New Treatment Strategies Khachaturian Z & Blass J. Eds Marcel Dekker Publish. New York New York, pp 223-229; 1992.
 73. McGeer P, Rogers J, McGeer E, Sibley J. Does Anti-Inflammatory Treatment Protect against Alzheimer's Disease? in Alzheimer's Disease, New Treatment Strategies. Khachaturian Z & Blass J. Eds Marcel Dekker Publish. New York New York, 165-175; 1992.
 74. Rogers J, McGeer H, Styryer S. Immune Related Mechanisms of Alzheimer's disease Pathogenesis in Alzheimer's Disease New Treatment Strategies. Khachaturian Z & Blass J. Eds. Marcel Decker Publish. New York. New York, 147-165; 1992.
 75. Fillit H, Weinreb H, Cholst I, et al. Hormonal Therapy for Alzheimer's Disease in Treatment development strategies for Alzheimer's Disease. Crook T, Bartus R, Ferris S, Gershon S eds. Mark Powley publish. Madison, Connecticut pp 293-311; 1986.