

Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

(revisión abreviada de la terapéutica farmacológica de síntomas cognitivos)

Angel Golimstok

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de trastornos mnésicos en adultos mayores de 65 años y un importante motivo de alteración de la *performance* en las actividades de la vida diaria (AVD) en ese grupo etario. Se ha comunicado que la EA puede afectar hasta a un 10% de la población mayor de 65¹ años, y se ha calculado que, para el año 2040, catorce millones de personas en Estados Unidos padecerán la EA. En nuestro país aún carecemos de estadísticas epidemiológicas fiables, pero se cree con fundamento que la situación no es distinta.

La EA es el tipo más frecuente de demencia y sus criterios de diagnóstico están resumidos en la Tabla 1.

Se realizan notables esfuerzos de investigación en todo el mundo para encontrar tratamientos que prevengan, retrasen la progresión o actúen como paliativos en este tipo de demencia.

Con la finalidad de analizar el estado actual de la terapéutica relativa a esta enfermedad, desarrollaremos resumidamente, en primer lugar, la fisiopatología de la enfermedad; luego se detallará el tratamiento farmacológico en cuanto al deterioro cognitivo se refiere.

NEUROPATOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS COGNITIVOS EN LA EA

Las causas primarias de la EA son aún desconocidas pero hay avances significativos en los últimos años que amplían nuestro conocimiento acerca de los factores genéticos y ambientales asociados con esta enfermedad, y acerca de los mecanismos fisiopatológicos que pueden provocarla. Esto último ha ayudado a concebir tratamientos que contribuyen a paliar los síntomas y enlentecer la progresión de la EA.

Se describen a continuación las alteraciones neuropatológicas y bioquímicas en la EA.

Alteraciones estructurales

Comprenden las alteraciones del metabolismo de amiloide, los cuerpos neurofibrilares (CNF), las placas neuríticas (PN), la pérdida de sinapsis y la muerte neuronal, especialmente en las áreas de asociación cortical y en partes del sistema límbico.

Se mueren primordialmente neuronas grandes y, en menor medida, las neuronas pequeñas de la neocorteza.² El β -amiloide se acumula en zonas enfermas y no enfermas del cerebro, pero sólo genera respuesta inflamatoria en la corteza de asociación y en regiones límbicas, provocando la destrucción del neurópilo y generando la formación de PN.^{3,4} La EA se iniciaría afectando la corteza entorrinal, luego el hipocampo, el lóbulo temporal anterior y la corteza frontal y parietal.⁵ Existe inicialmente una desconexión entre el hipocampo y la corteza entorrinal que deprime al primero de sus aferencias corticales,⁶ a lo cual se suma la falta de innervación colinérgica proveniente del núcleo basal de Meynert (nbM). Estos cambios serían responsables de buena parte de los síntomas cognitivos.

Neurotransmisores

El hallazgo más llamativo en el cerebro de la EA es la pérdida neuronal colinérgica en el nbM. El nbM envía proyecciones colinérgicas a todas las zonas de la neocorteza, especialmente a los lóbulos temporales y áreas de asociación.

Tabla 1. Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de EA Probable

Criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer probable

- Demencia, diagnosticada por examen clínico y confirmada a través de minimal de Folstein (MMSE), escala de demencia de Blessed, o similares, y confirmada con tests neuropsicológicos.
- Deficiencias en dos o más áreas cognitivas.
- Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.
- No alteración del nivel de conciencia.
- Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65.
- Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir deterioro cognitivo.

(McKhann G et al. Neurology 1984; 34:939-944)

ción frontal y parietal, siendo la indemnidad de estas conexiones esencial para el funcionamiento cognitivo.

Otros neurotransmisores se ven afectados durante la EA. Entre ellos los más estudiados son la serotonina y la noradrenalina. Se cree que ambos se encuentran más asociados a los síntomas de la conducta que al deterioro cognitivo.

Acetilcolina

Los estudios neuropatológicos muestran pérdida neuronal colinérgica con variaciones en diferentes áreas cerebrales. Es máxima en los lóbulos temporales, menor en los lóbulos frontal y parietal y mínima en las zonas motoras y sensoriales. La biomarcación ha documentado un déficit significativo de actividad en la acetilcolintransferasa (ChAT) cortical y aumento de actividad en acetilcolinesterasa (AChE).⁷ Estos cambios dan lugar a un descenso de la actividad colinérgica principalmente temporal. Hay una reducción significativa de la densidad de los receptores nicotínicos pero no de los muscarínicos. Asimismo, la densidad del receptor muscarínico M2 parece encontrarse disminuida a nivel presináptico.⁸ En cambio, los receptores M1 se encuentran fundamentalmente en el lado postsináptico y su densidad se mantiene estable durante la EA. La densidad de los receptores M3 es normal o está aumentada.⁹

TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS COGNITIVOS

Drogas que podrían modificar cambios estructurales

Amiloide y TAU

Se han desarrollado sustancias que regularían el procesamiento de la proteína β -amiloide por medio de la inhibición de la actividad de las secretasas (en las PN),¹⁰ la prevención de la agregación de amiloide,¹¹ o que inhiben las enzimas que participan en la hiperfosforilación de las proteínas tau.¹² La novedad más importante y más esperanzadora es la posibilidad de generar anticuerpos contra las proteínas β -amiloide en el sistema nervioso central.

Este tratamiento ha mostrado eficacia en modelos animales, pero debido a casos de encefalitis letal debió suspenderse en seres humanos. Actualmente se reinició la investigación y sigue adelante sin ese efecto adverso serio. Una variante de este tratamiento es la administración periférica de los anticuerpos, lo cual sería más rápido y seguro; existen estudios alentadores realizados en pacientes.¹³

Se ha visto en modelos animales de EA que la hipercolesterolemia acelera la neuropatología amiloide.¹⁴

Es conocido que los factores de riesgo vascular entre los que se encuentra la hipercolesterolemia se asocian no solo con demencia de origen vascular sino también con demencia tipo EA.

Existe discrepancia entre los estudios observacionales caso-control que demuestran que los pacientes a los que se les prescribían estatinas tienen menor riesgo de desarrollar

demencia, y los estudios observacionales de cohortes que no hallaron reducción del riesgo de sufrir ningún tipo de demencia luego de uno a dos años de seguimiento.¹⁵

El mecanismo de acción podría estar relacionado con la capacidad inmunomoduladora de las estatinas. Así, las estatinas bloquean la capacidad del interferón-gamma de activar linfocitos T, con lo cual se podría reducir el componente inflamatorio que existe en la EA. También se está investigando la posible influencia que tienen las estatinas sobre el procesamiento de la proteína precursora del amiloide (APP) y con más precisión sobre las secretasas (las proteasas que clivan el APP) ya que al parecer son capaces de inhibir a las β -secretasas e inducir a las α -secretasas,¹⁶ previniendo así la formación de Abeta.

Inflamación

De acuerdo con investigaciones experimentales, la inflamación favorecería la aparición de EA. Apoyan esta hipótesis los estudios demográficos que muestran que el empleo de esteroides y de fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) reducen el riesgo de contraer EA,¹⁷ el hecho de que las citoquinas, proteínas que forman parte de la cascada del complemento, α -1-antiquimotripsina y células gliales activadas se asocian a la presencia de las PN,¹⁸ y que el proceso inflamatorio es necesario en el metabolismo de la placa amiloide;¹⁹ así como los estudios que indican un aumento de los niveles séricos de proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral en pacientes dementes.²⁰

Tanto COX-1 como COX-2 potencian la actividad de la γ -secretasa favoreciendo la producción de Abeta; por tanto, los inhibidores de las ciclooxygenasas podrían reducir este efecto.

Existen estudios para determinar si las drogas antiinflamatorias pueden demorar el comienzo de la EA. Un estudio a doble ciego comparativo con placebo llevado a cabo en un número reducido de pacientes mostró que la indometacina, un AINE que atraviesa la barrera hematoencefálica, mejoró la función cognitiva en los pacientes con EA después de un seguimiento de seis meses.²¹ Lo más probable es que los AINE sean eficaces solo en una fase presintomática de la enfermedad.

Mecanismos hormonales

Varios estudios indican que los esteroides ováricos desempeñan un papel crítico en los procesos de la memoria de los individuos sanos y en la EA. Estudios experimentales observaron que los estrógenos y las progestinas estimulan la sinaptogénesis en el hipocampo de los modelos animales y modulan el sistema colinérgico.²² A pesar de que algunos estudios demográficos han hallado que las mujeres posclimáticas que recibieron terapias de reemplazo estrogénico (TRE) corren menor riesgo de contraer la EA, un estudio con un gran número de pacientes mayo-

res de 65 años mostró que quienes recibieron esta terapia incrementarían su riesgo de deteriorarse cognitivamente. Por este motivo, debería desaconsejarse la terapia hormonal en mujeres de ese grupo etario.²³

Modulación de los sistemas neurotransmisores

Síntesis de acetilcolina (ACh)

El terminal presináptico colinérgico contiene la enzima ChAT que, a partir de la acetil-CoA de la mitocondria y la colina que llega a través de un sistema de absorción de alta afinidad, forma ACh. La ACh se concentra en vesículas y es transportada a la membrana presináptica para ser liberada después de la despolarización terminal. La ACh se libera en el espacio sináptico y estimula al receptor colinérgico postsináptico. La actividad se regula por medio de la degradación del neurotransmisor en acetato y colina por AChE, que se encuentra presente en las membranas pre y postsinápticas. Por lo tanto, la administración de inhibidores de colinesterasa (ICE) prolonga la actividad de la ACh. La AChE solo se encuentra presente en el cerebro y los glóbulos rojos. Las esterases no específicas (pseudocolinesterasa, butirilcolinesterasa) se encuentran presentes en la periferia, especialmente en el tracto gastrointestinal, y se piensa que son responsables de algunos síntomas gastrointestinales en pacientes que toman ICE.

Inhibidores de acetilcolinesterasa

Donepecilo, rivastigmina y galantamina son las drogas de primera línea para tratar la enfermedad de Alzheimer leve a moderada. Aunque tienen propiedades farmacológicas ligeramente diferentes, todos inhiben la acción de la AChE. El máximo efecto que han logrado estos fármacos es modificar las manifestaciones de la enfermedad de Alzheimer. Se han completado las revisiones Cochrane acerca de cada ICE para la enfermedad de Alzheimer.^{24,25} A pesar de las pruebas de los estudios clínicos y de la experiencia clínica de intervención, continúa el debate sobre la eficacia de los ICE. Durante varias décadas se han publicado trabajos que muestran que se puede modular la actividad del sistema colinérgico, especialmente mediante el empleo de los ICE. Estudios experimentales han revelado que la fisostigmina (agonista colinérgico e inhibidor de la acetilcolinesterasa) puede aumentar el rendimiento de la memoria y revertir los efectos de la escopolamina (antagonista colinérgico) sobre el sistema nervioso central en individuos que no están afectados por la demencia.²⁶ Por lo tanto, según estos trabajos experimentales y el hecho de que la ACh es el neurotransmisor más afectado durante la EA, ha sido posible el desarrollo de los ICE como línea principal de tratamiento de la EA. Ciertamente, en 1986, Summers *et al.* mostraron que el empleo a largo plazo (durante 12 meses) de la tacrina pudo mejorar la función cognitiva en los pacientes con EA.²⁷ En 1993, la Food and Drug Administra-

tion (FDA) de los Estados Unidos aprobó este medicamento como primer tratamiento paliativo de la EA.

En años recientes, se han aprobado otros tres ICE: el donepecilo, la rivastigmina y la galantamina. Los fármacos que inhiben de forma reversible la AChE cerebral –como la tacrina, el donepecilo, la rivastigmina o la galantamina– evitan la degradación del neurotransmisor y de esta manera favorecen la elevación de los niveles de ACh en el espacio sináptico facilitando los efectos a nivel nicotínico y muscarínico, lo que en ambos casos contribuye a mejorar la cognición. Por esto es dudoso atribuir el beneficio de los ICE con su unión a un tipo de receptor específico. La eficacia clínica de la tacrina quedó ampliamente confirmada luego de diversos ensayos clínicos multicéntricos, controlados, a doble ciego, en los que se administró tacrina en tratamientos de hasta 30 semanas de duración a pacientes con EA en estadios leve a moderado. La administración de 160 mg/día producía una mejoría significativa en las funciones cognitivas, medidas con la ADAS-Cog (subescala cognitiva de la escala de evaluación de la EA). A pesar de estos resultados prometedores en los primeros ensayos clínicos, un reciente metaanálisis en el que se revisaron los diferentes ensayos clínicos realizados con este fármaco²⁸ no se pudo concluir que la tacrina constituya un tratamiento eficaz, y se dejó de usar por su toxicidad hepática.

Con respecto a los tres ICE que se utilizan en la actualidad, se realizó una reciente revisión Cochrane para evaluar los efectos del donepecilo, la galantamina y la rivastigmina en personas con demencia leve, moderada o severa por EA. Se incluyeron todos los ensayos controlados aleatorios, sin factores de confusión, con cegamiento, en los que se comparó el tratamiento con un ICE con placebo u otro ICE, en pacientes con demencia leve, moderada o severa debida a la enfermedad de Alzheimer. Los resultados de trece ensayos aleatorios, controlados con placebo, a doble ciego, mostraron que el tratamiento durante períodos de seis meses y un año con donepecilo, galantamina o rivastigmina en las dosis recomendadas para las personas con demencia leve, moderada o severa debida a la enfermedad de Alzheimer produjo mejorías en la función cognitiva, con un cambio promedio de 2.7 puntos (IC del 95%: -3.0 a -2.3) en el rango medio de la Escala ADAS-Cog de 70 puntos. Los investigadores, cegados a otras medidas, calificaron el estado clínico general de los pacientes de una manera más positiva. Los beneficios del tratamiento también se observaron en las medidas de las actividades de la vida diaria (AVD) y el comportamiento. Ninguno de estos efectos del tratamiento es de grado considerable.²⁵ Además de la mejoría cognitiva, parece que los ICE mejoran los síntomas psiquiátricos de los pacientes.²⁹ Esto estaría mediado por el aumento del nivel cortical de ACh o de la inhibición de monoamina oxidasa A y B, o de ambos.

Más pacientes que reciben un ICE dejan los grupos de tratamiento (aproximadamente el 29%) debido a eventos adversos, en comparación con los que dejan los grupos de placebo (18%). Existen pruebas de un mayor número de eventos adversos en total en los pacientes tratados con un ICE que con placebo. Aunque se informaron muchos tipos de eventos adversos, las náuseas, los vómitos y la diarrea fueron significativamente más frecuentes en los grupos de un ICE que en los de placebo. Hay cuatro estudios, todos con financiación de alguna de las compañías farmacéuticas, en los cuales se compararon dos ICE; dos estudios que compararon donepecilo con galantamina y dos que compararon donepecilo con rivastigmina. En tres estudios los pacientes no estuvieron cegados al tratamiento; solo el cuarto, donepecilo *versus* rivastigmina fue a doble ciego. Dos de los estudios proporcionan pocas pruebas ya que tienen una duración de doce semanas, lo cual es duración apenas suficiente como para completar el ajuste de dosis del fármaco. No hay pruebas a partir del estudio donepecilo *vs.* galantamina de alguna diferencia de tratamiento entre los dos, a las 52 semanas, para la cognición y las AVD. Tampoco fue diferente el número de pacientes que abandonaron el ensayo antes del final o que presentaron un evento adverso.

No existen diferencias en el estudio donepecilo *vs.* rivastigmina, en cuanto al efecto sobre función cognitiva, las AVD y lo conductual a los dos años. Es menor el número de pacientes que muestran eventos adversos con donepecilo que con rivastigmina. De estos datos surge como conclusión de los revisores que los tres ICE son eficaces para la enfermedad de Alzheimer leve a moderada. No es posible identificar a los pacientes que responderán al tratamiento antes de aplicarlo. A pesar de las sutiles diferencias en el modo de acción de los tres ICE, no hay diferencia entre ellos en cuanto a eficacia. Parece haber menos efectos adversos asociados con el donepecilo en comparación con los demás. Es posible que la galantamina y la rivastigmina coincidan con el donepecilo en la tolerabilidad si se usa una rutina de ajuste de dosis cuidadoso y gradual durante más de tres meses. El ajuste de la dosis con donepecilo es más directo y la dosis inferior es eficaz.

En la práctica se utiliza donepecilo en dosis de 5 a 10 mg desde fase leve hasta la severa y, si bien hay mayor respuesta a la dosis más alta, esta es suficientemente modesta como para cotejarla con la mayor probabilidad de efectos adversos en ese nivel de dosis. La rivastigmina se puede utilizar en dosis que oscilan entre 6 y 12 mg por día, siendo habitual la tolerancia entre 6 y 9 mg, y la galantamina entre 12 y 24 mg. Lamentablemente la eficacia evidenciada en los ensayos clínicos no es uniforme en todos los pacientes y solo aproximadamente dos tercios de ellos responden al tratamiento.

Un estudio de nuestro equipo mostró mayor respuesta en pacientes con mejor *performance* basal en las pruebas de evaluación de lenguaje.³⁰

No hay evidencias que sugieran el mejor momento para suspender el tratamiento pero, en general, hay consenso en mantenerlo durante todo el tiempo en que el paciente conserve cierto nivel de función verbal.

Normalmente, las guías de tratamiento aconsejan la utilización de ICE según los parámetros descriptos, pero se ha planteado en los últimos años la controversia con algunas recomendaciones que toman en cuenta si el beneficio aportado compensa el costo cubierto por el Estado. Este debate se ha dado principalmente en el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), de Gran Bretaña. Este organismo en el año 2001 recomendó costear los tratamientos solo en pacientes con Minimal superior a 12 puntos; por debajo de esta cifra proponía excluir de la cobertura.

En el año 2005 decidió que no era costo-efectivo y retiró la recomendación de financiación.

Esta última recomendación contrastó con la reacción de la Alzheimer Europe que, luego de indagar a expertos en el tema y a cuidadores de pacientes, decidió rechazar por unanimidad tales lineamientos.

En 2006 NICE volvió a cambiar la recomendación y aceptó los tres 3 ICE para pacientes con Alzheimer que tengan MMSE entre 10 y 20 puntos, lo que nuevamente provocó comentarios desfavorables de la comunidad médica, tildando la guía de economicista.

En la Argentina, las guías de la Sociedad Neurológica Argentina (SNA) publicadas recientemente recomiendan el tratamiento sin discusión.³¹

Otros compuestos colinérgicos

Se ha propuesto una gran variedad de terapias para mejorar la actividad colinérgica en los pacientes con EA. La administración de colina y lecitina aumentan la disponibilidad de colina, pero los tratamientos de suplementación alimentaria no mejoraron la función cognitiva en los individuos afectados por la EA.³² Es interesante señalar que, a pesar de los resultados negativos con el empleo de estos compuestos, ha habido varios estudios que utilizaron colina o lecitina asociadas con otros tratamientos para la EA.²⁷ Sin embargo, es importante observar que los ensayos con fármacos modernos no emplean ningún complemento dietético.

La citicolina o CDP-colina, que se descompone en colina y citidina al penetrar en el organismo humano, parece promover la biosíntesis de la ACh, estimula la transmisión sináptica al facilitar la formación de membranas y atenúa la liberación del ácido araquidónico (efecto neuroprotector). Algunos estudios han mostrado que esta medicación mejora la función cognitiva en los individuos sanos, en la EA y en la enfermedad cerebrovascular, pero parecería que este compuesto tiene mayor eficacia en la enfermedad cerebrovascular que en la EA.³³

Compuestos que modulan el estrés oxidativo

Hay una cantidad de mecanismos que protegen el cuerpo humano del daño causado por los radicales libres, como la superóxido dismutasa, las catalasas y el glutatión reducido. Cuando se pierde el equilibrio entre estos mecanismos se producen daños en los tejidos. Como el daño a causa de los radicales libres aumenta con la edad, y como existe alguna evidencia del aumento de la peroxidación de los lípidos en los casos de EA, el empleo de una medicación que pueda modular el estrés oxidativo ha sido un paso lógico para el tratamiento paliativo de la enfermedad. Lo que es más importante: la mayoría de los compuestos que pueden modular el estrés oxidativo pueden tener también efectos en otros pasos metabólicos que conducen a la pérdida de neuronas.

Vitamina E y selegilina

Un trabajo llevado a cabo por el *Alzheimer's Disease Cooperative Study* (Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer) con dos antioxidantes, α -tocoferol (vitamina E) y selegilina, mostró un posible efecto positivo de la vitamina E en la EA.³⁴ Los autores hallaron que el tiempo para alcanzar los objetivos secundarios (muerte, ingreso en una residencia o pérdida de la capacidad para realizar dos de las tres actividades de la vida cotidiana en la escala de puntuación clínica de la demencia) era más largo en los casos de los pacientes que tomaban vitamina E que en aquellos que tomaban selegilina, ambos fármacos o placebo. Un problema metodológico de este trabajo fue que el MMSE basal no fue similar en los grupos y debió ser covariado.

Además, el uso de vitamina E o selegilina no modificó el deterioro cognitivo. Estos fármacos fueron seleccionados para el estudio porque la vitamina E es un *scavenger* de radicales libres que limita la peroxidación de los lípidos en las membranas mientras que la selegilina inhibe la desaminación oxidativa. Resulta interesante que los estudios preventivos hayan mostrado que la combinación de las vitaminas E y C puede reducir el riesgo de contraer demencia vascular, pero no EA.³⁵ Hacen falta estudios que confirmen independientemente estas observaciones.

Agonistas de catecolamina

Debido a que los estudios clínicos hallaron que el sistema noradrenérgico se encuentra involucrado en el proceso de aprendizaje, y que los estudios neuropatológicos hallaron pérdida de neuronas adrenérgicas en el locus coeruleus de pacientes con EA, se ha pensado que los agonistas adrenérgicos pueden mejorar la función cognitiva en los pacientes con esta enfermedad.

Sin embargo, estudios llevados a cabo con agonistas α -2 (clonidina) mostraron resultados negativos.³⁶ De manera similar, los primeros estudios del uso de psicoestimulantes

(anfetaminas) en individuos de edad avanzada con afectaciones cognitivas no han dado muestras positivas. Con respecto a la serotonina, hay distintos intentos con agonistas sobre diferentes receptores que todavía están en fase de investigación.

Agentes neuroprotectores

Varias líneas de investigación sugieren un curso común para el daño neuronal en los trastornos neurológicos. Un mecanismo conocido es la activación de los canales regulados por receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), lo que ocasiona una afluencia excesiva de calcio en las neuronas con el daño consecuente. Este proceso mediado por la liberación de glutamato (activador de los receptores de NMDA) genera un ciclo continuo causando un mayor daño neuronal, que es irreversible. Se considera que los depósitos de amiloide activarían el receptor de NMDA, por lo que se ha propuesto que antagonistas de NMDA pueden evitar la muerte neuronal en la EA. La memantina es un bloqueante no competitivo de los receptores de NMDA y modulador del sistema glutamatérgico. Los ensayos clínicos han mostrado que la memantina, utilizada en dosis de 20 mg, solo resulta eficaz en las etapas tardías de la EA³⁷ y ha sido aprobada recientemente por la FDA para el tratamiento de EA en esas etapas. Como ocurre con los ICE no está recomendado por las guías de NICE y en nuestro país está recomendado por la SNA.³¹

Hay evidencias de mayor eficacia combinando memantina y donepecilo vs. placebo + donepecilo.³⁸ En ese sentido se están realizando otros estudios. Un reciente informe muestra un efecto positivo sobre los aspectos conductuales, especialmente la agitación si se inicia el tratamiento cuando aún no se han manifestado.³⁹

Tal conclusión es sorprendente porque el principal efecto adverso de la memantina es la agitación y esto es claramente manifestado por los especialistas de nuestro país que han utilizado el fármaco durante casi diez años. Un dato de nuestra experiencia, que coincide con el concepto de la red de Alzheimer de Canadá, es que para los pacientes añosos es más beneficioso usar 10 mg y evitar el evento adverso de confusión que se ve en estos pacientes si se administran dosis mayores.

Agentes nootrópicos

Derivados cíclicos del ácido γ -aminobutírico han sido considerados tratamientos potenciales de la demencia (p. ej., piracetam, pramiracetam, aniracetam, oxiracetam). Estos agentes se conocen como nootrópicos, lo que quiere decir que "actúan sobre la mente".

Su mecanismo de acción no queda claro, aunque estudios experimentales en animales de laboratorio sugieren que estimulan la síntesis y la liberación de Ach y actuarían sobre los receptores de glutamato AMPA que desempeña-

ría un papel en la memoria de trabajo. El prototipo de todo el grupo de agentes nootrópicos es el piracetam y algunos estudios han mostrado beneficios a corto y largo plazos, con este compuesto en pacientes con EA,⁴⁰ especialmente en las funciones de la atención y la memoria. No existen estudios multicéntricos comparativos con placebo de los agentes nootrópicos.

Otros agentes

Hay un aumento considerable del uso de medicinas basadas en hierbas en la neuropsiquiatría; la que se utiliza con mayor frecuencia es el *Ginkgo biloba*.⁴¹ Se estima que más de diez millones de personas tomaron *G. biloba* en los Estados Unidos en 1998, ya que se considera un suplemento dietético basado en hierbas. Por lo tanto sus fabricantes no están obligados a cumplir con todo el proceso de aprobación estricto que la FDA ha establecido para el caso de los fármacos. Además, no hay ningún control sobre el contenido de los ingredientes activos de cada preparado.

Los componentes principales de *G. biloba* son los flavonoides y terpenoides; estudios experimentales en animales de laboratorio han mostrado que estos compuestos actúan como *scavengers*, son antagonistas del factor de activación de plaquetas, proporcionan protección a las membranas, aumentan los niveles de ácido γ -aminobutírico y de descarboxilasa glutámica, y aumentan la población de receptores muscarínicos.⁴²

Una revisión reciente de los estudios acerca de *G. biloba*

concluyó que los datos actuales son limitados y poco concluyentes, por lo tanto, se recomienda la realización de investigaciones adicionales.⁴¹ En este momento, en los Estados Unidos se está realizando un estudio acerca de la prevención de la EA con *G. biloba*. En el tratamiento de la EA también se ha probado la naloxona, antagonista opioide que tiene el efecto de facilitar las tareas de la memoria, pero con resultados negativos.⁴³

Las primeras observaciones sugirieron que la exposición al aluminio podía aumentar el riesgo de EA debido a su toxicidad directa sobre las neuronas y los astrocitos.⁴⁴ Solo hubo un estudio que utilizó desferroxamina intramuscular, agente quelante, en un ensayo a doble ciego en paralelo y comparativo con placebo, durante un período de dos años en pacientes con EA.⁴⁴ Aunque parecía que la tasa de deterioro era más lenta en el grupo tratado, la metodología de este estudio resultó ser controvertida.

CONCLUSIÓN

Los objetivos del tratamiento de la EA todavía están lejos de cumplirse.

Hubo avances significativos en el tratamiento de la EA en los últimos veinte años; sin embargo, en la actualidad, solo disponemos de medicaciones paliativas que podrían además postergar el deterioro por un período corto. Los esfuerzos en el corto plazo están centrados en afectar la producción de amiloide a través de anticuerpos y, en ese sentido, resultarán de utilidad las nuevas técnicas de diagnóstico que permitirán cuantificar los depósitos in vivo.

REFERENCIAS

- Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998; 51(3):728-33.
- Mann DM, Marcyniuk B, Yates PO, et al. The progression of the pathological changes of Alzheimer's disease in frontal and temporal neocortex examined both at biopsy and at autopsy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1988; 14(3):177-95.
- Joachim CL, Morris JH, Selkoe DJ. Diffuse senile plaques occur commonly in the cerebellum in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1989; 135(2):309-19.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82(4):239-59.
- Delacourte A, David JP, Sergeant N, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52(6):1158-65.
- Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR, et al. Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 1984; 225(4667):1168-70.
- Baskin DS, Browning JL, Pirozzolo FJ, et al. Brain choline acetyltransferase and mental function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56(9):1121-3.
- Schroder H, Zilles K, Luiten PG, et al. Human cortical neurons contain both nicotinic and muscarinic acetylcholine receptors: an immunocytochemical double-labeling study. *Synapse* 1989; 4(4):319-26.
- Flynn DD, Ferrari-DiLeo G, Levey AI, et al. Differential alterations in muscarinic receptor subtypes in Alzheimer's disease: implications for cholinergic-based therapies. *Life Sci* 1995; 56(11-12):869-76.
- Xu H, Sweeney D, Greengard P, et al. Metabolism of Alzheimer beta-amyloid precursor protein: regulation by protein kinase A in intact cells and in a cell-free system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(9):4081-4.
- Klunk WE, Debnath ML, Koros AM, et al. Chrysin-G, a lipophilic analogue of Congo red, inhibits A beta-induced toxicity in PC12 cells. *Life Sci* 1998; 63(20):1807-14.
- Lee VM. Regulation of tau phosphorylation in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1996; 777:107-13.
- Morgan D. Immunotherapy for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 9(3 Suppl):425-32.
- Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D, et al. Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology* 2003; 61(2):199-205.
- Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, et al. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005; 62(7):1047-51.
- Sidera C, Parsons R, Austen B. The regulation of beta-secretase by cholesterol and statins in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2005; 229-230:269-73.
- 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(2):425-32.
18. Mrak RE, Sheng JG, Griffin WS. Glial cytokines in Alzheimer's disease: review and pathogenic implications. *Hum Pathol* 1995; 26(8):816-23.
19. Aisen PS, Davis KL. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: implications for therapy. *Am J Psychiatry* 1994; 151(8):1105-13.
20. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 144(6):537-47.
21. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43(8):1609-11.
22. Urani A, Privat A, Maurice T. The modulation by neurosteroids of the scopolamine-induced learning impairment in mice involves an interaction with sigma1 (sigma1) receptors. *Brain Res* 1998; 799(1):64-77.
23. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291(24):2947-58.
24. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD001190.
25. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; (1):CD005593.
26. Duvoisin RC, Katz R. Reversal of central anticholinergic syndrome in man by physostigmine. *JAMA* 1968; 206(9):1963-5.
27. Summers WK, Majovski LV, Marsh GM, et al. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 1986; 315(20):1241-5.
28. Qizilbash N, Birks J, Lopez Arrieta J, et al. Tacrine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3):CD000202.
29. Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry* 2000; 157(1):4-15.
30. Golimstok A y col. Predictores de respuesta al tratamiento con tacrina en enfermedad de Alzheimer [abstract]. *Rev Neurol Argent* 1996.
31. Grupo de trabajo de Neurología del Comportamiento y Neurociencias Cognitivas. Guía de práctica clínica en la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol Argent* 2006; 31(2):140-4.
32. Davidson M, Stern RG, Bierer LM, et al. Cholinergic strategies in the treatment of Alzheimer's disease. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1991; 366:47-51.
33. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2):CD000269.
34. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. 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(17):1216-22.
35. Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G, et al. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology* 2000; 54(6):1265-72.
36. Mohr E, Schlegel J, Fabbrini G, et al. Clonidine treatment of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1989; 46(4):376-8.
37. 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(2):135-46.
38. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(3):317-24.
39. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, et al. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006; 67(1):57-63.
40. Croisile B, Trillet M, Fondarai J, et al. Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43(2):301-5.
41. Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55(11):1409-15.
42. Taylor JE. Liaisons des neuromédiateurs a leurs récepteurs dans le cerveau de rats. Effet de l'administration chronique de l'extrait de Ginkgo biloba. *Presse Med* 1986; 15(31):1491-3.
43. Mangone CA. Enfermedad de Alzheimer. En: Micheli F, Nogués MA, Asconapé JJ, et al. Tratado de neurología clínica. Buenos Aires: Panamericana, 2002.
44. Crapper McLachlan DR, Dalton AJ, Kruck TP, et al. Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease. *Lancet* 1991; 337(8753):1304-8. Errata en: *Lancet* 1991; 337(8757):1618.