



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: TRATAMIENTOS
FARMACOLÓGICOS Y NO FARMACOLÓGICOS**

Lourdes Bautista Ruiz



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

GRADO EN FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS Y NO

FARMACOLÓGICOS

Autor:

Lourdes Bautista Ruiz

Tipología del proyecto:

Revisión bibliográfica

Tutor:

María Pilar López Cornejo

Departamento:

Química Física

Junio de 2020

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
○ Mecanismos neurobiológicos.	2
○ Etiopatogenia.	4
○ Factores de riesgo.	4
○ Síntomas y fases de la enfermedad.	5
3. OBJETIVOS	5
4. MATERIAL Y MÉTODOS	6
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
<u>5.1. Tratamientos farmacológicos.</u>	6
5.1.1. Precursores de acetil colina.	6
5.1.2. Agonistas de receptores muscarínicos y nicotínicos.	7
5.1.3. Agonistas del sistema colinérgico.	8
5.1.4. Antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato.	14
5.1.5. Fármacos antimieloides.	17
• Fármacos inhibidores de la β secretasa.	18
• Inmunoterapia pasiva.	20
5.1.6. Terapia anti-tau.	22
5.1.7. Otros tratamientos.	23
• Antidiabéticos.	23
• Antiinflamatorios.	24
• Estrógenos.	25
• Estatinas.	26
<u>5.2. Tratamientos no farmacológicos.</u>	28
6. CONCLUSIÓN	32
7. BIBLIOGRAFÍA	33

1. RESUMEN

La enfermedad del Alzheimer se considera el tipo más frecuente de demencia, afectando al 50-60% de estas. Se caracteriza por la presencia de un deterioro cognitivo de inicio lento y progresivo que conlleva a la depleción de neuronas del núcleo de Meynert, causando pérdida de memoria y cambios en la personalidad. Los fármacos más utilizados son los anticolinesterásicos (donepezilo, rivastigmina y galantamina) útiles para fases de leve a moderada e inhibidores del NMDA (memantina) para fases de moderada a severa. Actualmente se efectúan estudios con inhibidores de BACE 1 e inmunoterapias anti-mieloides destacando el próspero futuro de Aducanumab, un anticuerpo humanizado en ensayo de fase III. En las terapias anti-tau, el Litio ha producido mejoras en la hiperfosforilación de tau, pero sus efectos dentro de la enfermedad no son muy concluyentes. La neuroinflamación tiene un papel fundamental en la EA es por eso que se han utilizado los inhibidores de la COX-2 y los AINES clásicos, algunos en estudios de fase III y otros sin eficacia relevante.

Otros tratamientos como la pioglitazona un antidiabético que aparte de mejorar la acción de la insulina parece mejorar la función cognitiva, los estrógenos que parecen producir en algunas mujeres una mejoría en síntomas cognitivos y en actividades de la vida diaria y las estatinas que aparte de producir una disminución del colesterol, inhiben ciertos compuestos isoprenoides produciendo una inhibición de la microglía que crea la inflamación que se produce en la EA. Son tratamientos que necesitan seguir en estudio.

Las terapias no farmacológicas tratan los síntomas cognitivos y psicosociales a través de programas multicompetentes que permitan introducir tanto terapias cognitivas, como musicoterapia, ejercicio físico, arteterapia, buena alimentación. Si se cumple todo esto se podrían utilizar de forma conjunta con las terapias farmacológicas y así mejorar la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: *Alzheimer, anticolinesterásicos, inmunoterapia, memantina, terapia cognitiva.*

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad del Alzheimer (EA) más comúnmente conocida como mal de Alzheimer, es una enfermedad neurodegenerativa que afecta mayoritariamente a personas en edad avanzada, sobre los 65 años. Pero existen formas tempranas de la enfermedad en la cual puede presentarse en personas de 40 años en caso de que el individuo presente antecedentes hereditarios. Esta enfermedad se califica por la presencia de un detrimento cognitivo cauteloso y progresivo que conlleva a una pérdida progresiva de la memoria, que afecta al comportamiento, el pensamiento y a la actitud del paciente, en la mayor parte de los casos ocasiona una disminución de la calidad de vida tanto del paciente como de las personas que le rodean. En la actualidad se considera como la causa más frecuente de demencia (50-70%).

Según la Organización mundial de la salud (OMS) la demencia afecta a nivel mundial alrededor de 50 millones de personas. Cada año la incidencia es de 10 millones de casos. Se calcula que entre un 5-8% de la población general de más de 60 años sufre demencia. Se prevé que el número total de personas con demencia alcance los 82 millones en 2030 y 152 millones en 2050. (Organización Mundial de la Salud, 2019).

Mecanismos neurobiológicos.

La persona afectada por la EA sufre una pérdida progresiva de acetilcolina (ACh). La acetilcolina es un neurotransmisor, el cual es el encargado de la comunicación entre las células nerviosas y además tiene un papel importante en la memoria, en el aprendizaje y en el pensamiento; por lo que cualquier alteración que se produzca sobre dicho neurotransmisor va a producir estos cambios. (Parra et al., 2014). Se ha comprobado que en la EA el número de receptores postsinápticos son normales, sin embargo, el número de receptores presinápticos sí que se ven disminuidos.

En los pacientes con esta enfermedad se producen dos tipos de lesiones principales como son: lesiones intracelulares y lesiones extracelulares. Dentro de las intracelulares tenemos los ovillos neurofibrilares formados por proteína Tau hiperfosforilada y dentro de las extracelulares nos encontramos con la formación de las placas seniles o placas de beta amiloide (A β). Estas lesiones se producen en el hipocampo y en zonas asociativas de la corteza cerebral, sin embargo, la pérdida neuronal afecta concretamente a las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert. (Gandía et al., 2006). No se sabe realmente si estas lesiones son parte de la causa o consecuencia de esta enfermedad. (Fig. 1).

Mutaciones en 3 genes han sido asociados a la EA familiar, esta se da en el 5% de los casos y suele aparecer a edades más tempranas que la no familiar, denominada EA esporádica. Los 3 genes afectados son aquellos que codifican para la proteína precursora de amiloide (APP), la presenilina 1 (PS1) y presenilina 2 (PS2). Asimismo, el genotipo ApoE4 (apolipoproteína E4) se considera como un factor de riesgo puesto que muestra una correlación alta con el desarrollo de EA.

La ApoE4 supuestamente contribuye tanto en la formación de depósito de A β como en la formación de ovillos neurofibrilares (OVN). En consecuencia, a esto se propuso la cascada de A β , la cual establece que la producción desmesurada de A β es la causa principal de la enfermedad. (Von Bernhardt, 2005).

La placa de A β se forma como consecuencia de la existencia de la proteína APP. Se produce una mutación en la región de corte de la APP, en la beta secretasa, dando lugar a la formación de péptidos pequeños y tóxicos. Estos se agregan de forma que dan lugar a la formación de la placa A β . (Von Bernhardt, 2005).

Por otra parte, tenemos la formación de OVN los cuales están formados principalmente por la proteína Tau, proteína asociada a los microtúbulos hiperfosforilada de manera anormal. Tau cuando se encuentra en su estado normal, en las neuronas contribuye en importantes funciones neuronales. Sin embargo, cuando se produce una mayor agregación de esta, se disminuye la estimulación neuronal y la capacidad de estabilización de los microtúbulos dando lugar a la muerte neuronal.

Se ha visto que la formación de placa A β y la formación de OVN actúan de manera conjunta, de forma que, si no se produce la hiperfosforilación de Tau y a su vez la formación de los ovillos, solo el hecho de la formación de la placa senil no producía gran neurotoxicidad. (Von Bernhardt, 2005).

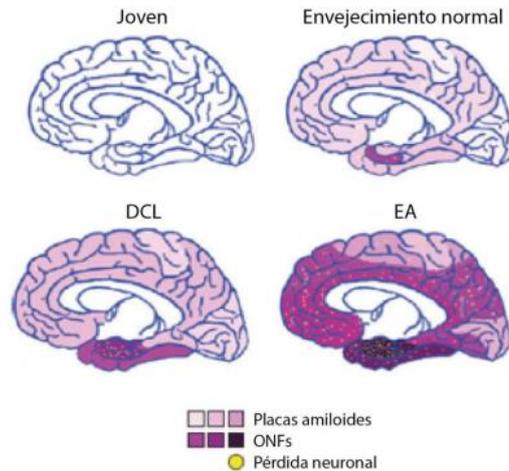


Figura 1. Distribución neuroanatómica de placas amiloides, ovillos neurofibrilares y pérdida neuronal en el envejecimiento normal, en DCL (deterioro cognitivo leve) este sería intermedio al envejecimiento normal y a una fase temprana de demencia, y en la enfermedad de Alzheimer. (Rodríguez, 2018).

Etiopatogenia.

La etiología de la enfermedad es desconocida. Tenemos:

- Enfermedad de Alzheimer de aparición temprana, si esta se produce antes de los 65 años.
- Enfermedad de Alzheimer de aparición tardía, si esta se produce después de los 65 años.
- Enfermedad de Alzheimer familiar, si se produce como consecuencia de factores hereditarios.
- Enfermedad de Alzheimer esporádica, aquella que se produce si no existen antecedentes hereditarios.

Factores de riesgo.

A la hora de sufrir esta enfermedad existen una serie de factores que contribuyen a que se padezca. Dentro de los factores de riesgo, vamos a encontrar dos tipos: aquellos que se atribuyen a caracteres intrínsecos de la persona y aquellos de carácter extrínseco.

Caracteres intrínsecos:

- Edad, como ya hemos comentado anteriormente, suele producirse mayoritariamente en personas mayores de 65 años.
- Sexo, las mujeres al sobrevivir a los hombres de forma mayoritaria, la padecen más que estos.

- Herencia familiar, el 40% de los pacientes poseen antecedentes, pero solo el 1% padece la enfermedad.
- Factores genéticos. Por ejemplo, la presencia del alelo ApoE4 aumenta la probabilidad de padecer la enfermedad.

Caracteres extrínsecos:

- Nivel educacional, cuanto mayor sea la ejercitación de la memoria, menos probabilidad.
- Afecciones cardiovasculares: aumenta el riesgo de padecerlo.
- Traumatismos craneoencefálicos
- Depresión.
- Factores ambientales, como el caso del tabaquismo y dietas ricas en grasas.
- Hipertensión arterial.

Síntomas y fases de la enfermedad

En cuanto a los síntomas ya conocidos son: pérdida de la memoria a corto y largo plazo, apraxia¹, afasia², cambios de personalidad.

- Fase inicial: pérdida contante de la memoria a corto plazo e incapacidad para aprender cosas nuevas. La sintomatología suele ser leve.
- Fase moderada: en esta fase el paciente necesita la ayuda de otra persona para hacer tareas cotidianas. La sintomatología de esta fase suele ser más grave que en el caso anterior.
- Fase terminal: el estado de la enfermedad ya es muy avanzado por lo que el paciente necesita completamente la ayuda de otra persona. El estado de la enfermedad en esta fase es muy avanzado. (Romano et al., 2007).

3. OBJETIVOS

La finalidad de este trabajo consiste en definir la fisiopatología de la enfermedad y los mecanismos neurobiológicos que se acontecen en esta, así como cuáles son sus factores de riesgo, causas y consecuencias, síntomas y fases de la enfermedad, para así poder encontrar aquellos tratamientos más eficaces contra esta. Se definirán aquellos tratamientos farmacológicos, indicando todo lo virtuoso y nocivo que presenta cada uno de estos, como no

¹ Incapacidad de llevar a cabo tareas o movimientos cuando se le plantea.

² Trastornos en el lenguaje.

farmacológicos, que estén orientados a mejorar la calidad de vida del paciente, así como la de su entorno y cuidadores.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

Para llevar a cabo este trabajo de revisión bibliográfica se ha recopilado información a partir de diversas fuentes de divulgación científica tales como: *Pubmed*, *Science Direct*, *Scielo*, *Google Académico*, *Dialnet*, *Elsevier*, *Scopus*. Para la compilación de esta se han utilizado como filtros que solo fueran textos completos, con límites de fecha de 2000-2020 en *Pubmed* y *Google Académico*. Algún que otro artículo es anterior a esa fecha, ya que su información parecía relevante. En cuanto a *Scopus*, los límites de fecha han sido de 2017-2020, se ha utilizado para indagar sobre fármacos agonistas de receptores muscarínicos y nicotínicos. Como palabras clave se ha utilizado: Alzheimer's, treatment, anticholinesterasic, AINE, Tau, estatinas, Immunotherapy, receptors, memantina, Beta Amiloide.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Esta parte del trabajo va a tratar específicamente sobre aquellos tratamientos que se utilizan para tratar la EA, hablaremos tanto de tratamientos farmacológicos como de tratamientos no farmacológicos. Actualmente existen terapias (inhibidores de colinesterasa y antagonistas del glutamato) teniendo un efecto sobre la función cognitiva. El objetivo que se está buscando en estos momentos es conseguir terapias que consigan frenar la aparición temprana de la enfermedad, por lo que esta se instauraría más tarde, llegando a producirse a edades más tardías. (Fish et al., 2019)

En la actualidad, no existen terapias aprobadas sobre la patología en sí. Las terapias que se utilizan contribuyen a mejorar el funcionamiento cognitivo.

5.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

5.1.1. Precursores de acetilcolina.

Debido al déficit de esta, se utilizaron fármacos que eran semejantes a la colina, en este caso fue la citicolina. La citicolina es un intermediario en la síntesis de colina para producir fosfatidilcolina, que es un fosfolípido esencial en la membrana neuronal. Lleva utilizándose desde hace aproximadamente dos décadas como tratamiento para deterioros cognitivos agudos (traumatismo craneoencefálico) o crónicos (enfermedades neurodegenerativas).

Se administra por vía oral o parenteral, en cualquiera de estas dos vías la citicolina se fragmenta en dos componentes como son la citidina y la colina. Se absorbe completamente por vía oral, por lo que la absorción por vía oral y parenteral es prácticamente la misma.

La citicolina atraviesa la barrera hematoencefálica llegando al cerebro donde produce un aumento en la formación de acetilcolina y por lo tanto aumenta la transmisión colinérgica. El fármaco posee propiedades neuroprotectoras porque regula la síntesis de fosfolípidos y la permeabilidad selectiva de la membrana neuronal. Cuando se produce una isquemia la fosfatidilcolina se degrada a ácidos grasos y radicales libres que son muy tóxicos. La citicolina protege a la membrana neuronal porque lleva a cabo 2 acciones: produce una aceleración en la producción de fosfatidilcolina e impide la degradación de ácidos grasos. (Abad-Santos et al., 2002)

Se desarrolló un estudio en el cuál, se evaluaba la eficacia de la citicolina en pacientes con Alzheimer leve y moderado, en este parece que se produjo una mejoría en la función cognitiva tras administrar 1 g de citicolina durante 3 meses, así como mejorías en la depresión. (Morales y Palacios, 2016). Sin embargo, según otros estudios, esta misma administración no producía mejoras en la enfermedad de Alzheimer. Por lo que los resultados no son del todo concluyentes. (Cano , 2014).

Parece ser que el déficit de ACh es debido a una disminución de la actividad acetil colin transferasa (CAT) (Azanza et al., 1998). Al producirse una disminución de la enzima CAT es por lo que se produciría la disminución en la producción de acetil colina.

5.1.2. Agonistas de receptores muscarínicos.

Los receptores muscarínicos se encuentran presentes en las terminaciones sinápticas regulando la liberación de neurotransmisores. Se localizan en el soma de la dendrita en diversos tipos de neuronas, tanto colinérgicas como de otros tipos. Existen receptores muscarínicos M1, M2, M3, M4 y M5. Los M1 presentan mayor afinidad y se sitúan en el hipocampo. Son receptores acoplados a proteínas G, los cuales desencadenan una cascada de segundos mensajeros. (Moran et al., 2018).

Fármacos antagonistas de receptores muscarínicos como por ejemplo la escopolamina van a producir una disminución de la función cognitiva, por lo que según esto, fármacos agonistas de estos receptores producirían efectos positivos sobre esta.

Según un estudio de 2006, en esa fecha no se habían generado fármacos de uso clínico dentro de este grupo, se determinó que productos como la pilocarpina entre otros presentaban una baja biodisponibilidad por vía oral, producían efectos adversos periféricos y tenían una corta duración de acción. (Gandía et al., 2006).

A pesar de ello hoy se siguen realizando estudios para conseguir fármacos eficaces. El receptor M1 ha mostrado gran interés como diana terapéutica para la EA. Se realizó un ensayo clínico multicéntrico de fase III en el cual se probaba la eficacia del agonista parcial Xanomeline sobre el receptor M1, dando como resultado que este no producía acción específica contra el receptor y producía además la activación de receptores periféricos M2 y M3. Actualmente, se está estudiando la coadministración de Xanomeline con un antagonista de este receptor o se buscan fármacos que sean selectivos para el receptor M1.

En su defecto, se están investigando fármacos que en lugar de ejercer su acción sobre el sitio activo del receptor, lo hacen de forma alostérica. Son los denominados PAM³. Hoy día poco se sabe de la eficacia in vivo de estos fármacos. Lo que si hay que tener en cuenta que parece que una activación excesiva del receptor M1 puede conducir a efectos colinérgicos periféricos, así como acabar afectando negativamente a la función cognitiva.

Existen PAM M1 agonistas alostéricos y PAM M1 no agonistas. Los no agonistas potencian el efecto del fármaco que se encuentra unido al sitio activo del receptor. Sin embargo, los agonistas PAM también son capaces de activar al receptor M1 en ausencia de sus ligandos de forma alostérica. Serán necesarios estudios futuros para saber porque los PAM M1 mejoran la función cognitiva. (Moran et al., 2018).

5.1.3. Agonistas del sistema colinérgico. Fármacos anticolinesterásicos.

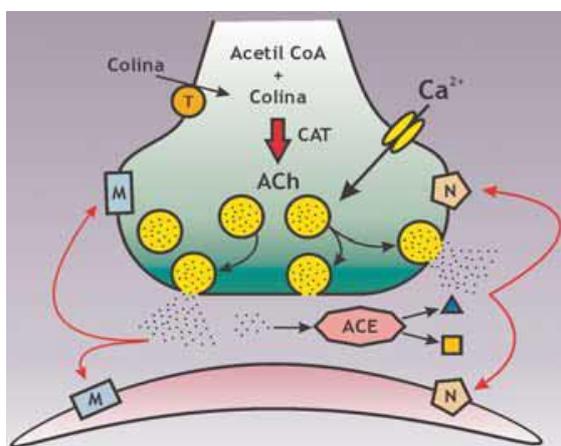


Figura 2. Sinapsis colinérgica. Especialmente detallada en el texto. (Gandía et al., 2006).

Debido a la disminución del número de receptores nicotínicos, se ha llevado a cabo la teoría colinérgica para el tratamiento de EA.

La sinapsis colinérgica funciona a través de la síntesis de ACh la cual tiene lugar por la acción de la enzima CAT. Esta enzima actúa sobre los precursores de la ACh que son Acetil CoA y Colina dando lugar a través de esta a la ACh. La colina es captada por la

³ Modulador alostérico positivo.

terminación colinérgica a través de un transportador de membrana, el cual va a ser un limitante en la síntesis de ACh. Una vez que la ACh se sintetiza esta se almacena en forma de vesículas las cuales se liberan al exterior por un proceso de exocitosis dependientes de calcio.

En el espacio sináptico se une a receptores muscarínicos presinápticos de tipo M1 que intervienen en el aprendizaje y muscarínicos postsinápticos de tipo M2 que disminuyen la liberación de ACh. En cuanto a los receptores nicotínicos presinápticos median la liberación de neurotransmisores, mientras que los postsinápticos intervienen en la transmisión sináptica. Algunos también tienen acción neuroprotectora.

Una vez que ha ejercido la acción, esta ACh es degradada por la acetil colinesterasa (AChE) transformándose en ácido acético y colina, esta última es recogida de nuevo para empezar el ciclo. (Gandía et al., 2006). (Fig. 2).

No obstante, no parece probable que esta enfermedad se deba únicamente a esta alteración, ya que al mejorar la capacidad cognitiva no mejora en su totalidad la enfermedad (Azanza et al., 1998).

Estos fármacos presentan un papel importante sobre la cognición. En esta enfermedad como anteriormente hemos comentado, se produce un déficit de acetilcolina. La AChE es una enzima susceptible de ser inhibida por la acción de los fármacos llamados; fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa o anticolinesterásicos.

FÁRMACOS ANTICOLINESTERÁSICOS

Tacrina.



Figura 3. Estructura química de la Tacrina.

La Tacrina es un fármaco anticolinesterásico de primera generación. Actúa como inhibidor reversible y competitivo de la enzima AChE, aparte también ejerce acción sobre otras esterasas, como la butil-esterasa. Actualmente está retirado del mercado ya que tiene una semivida corta y produce hepatotoxicidad. Únicamente es utilizado para pacientes que no tolerasen ningún otro anticolinesterásico (AChEI). Además, debía administrarse 4 veces al día, comenzando con una dosis mínima de 10mg/6h que se iría aumentando de forma progresiva cada 4-6 semanas hasta alcanzar sus niveles terapéuticos los cuales son 120-160 mg/d. (Libre y Guerra, 1999).

Debido al retiro de este fármaco, se sintetizaron AChEI de segunda generación, los cuáles son los que se utilizan en la actualidad: Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina. Los desarrollaremos a continuación de forma más extensa.

Donepezilo (Aricept)

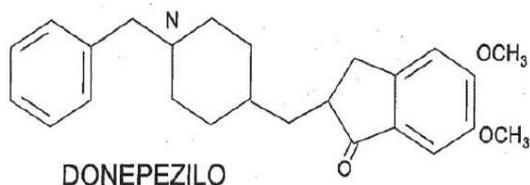


Figura 4. Estructura química del Donepezilo.

El Donepezilo perteneciente al grupo de los anticolinesterásicos de segunda generación es un inhibidor reversible y selectivo de la acetilcolinesterasa cerebral sin afectar a la enzima butilcolinesterasa. A diferencia

de la Tacrina y la Fisostigmina (anticolinesterásicos de primera generación) que si producen inhibición sobre esta, la cual podría conllevar a efectos secundarios (Azanza et al., 1998). Primeramente, produce inhibición no competitiva para después producir una inhibición competitiva.

Está indicado en fase de leve a moderada de la enfermedad. Aquellos pacientes con demencias de leve a severa son tratados por tiempos de hasta 52 semanas, y parece ser que obtienen beneficios en la función cognitiva, en actividades cotidianas y en la conducta. (Gómez et al., 2011).

Este presenta una larga vida media (aproximadamente 70 h) y la posología es mucho más cómoda, ya que solo se administra una vez al día. Carece de efecto hepatotóxico al contrario que la Tacrina. Se une a proteínas plasmáticas en un 95% y se elimina por vía renal y hepática. (López Locanto, 2015)

La dosis inicial del fármaco son 5mg/día y ésta se aumenta al cabo de 1 mes a 10mg/día. La mejoría de los síntomas, son notorios al cabo de unos 2-4 meses de haberse iniciado el tratamiento. (Gómez et al., 2011). (Tabla 1).

Los estudios de interacción demuestran que fármacos como el ketoconazol y la quinidina (inhibidores de la CYP3A4 y 2D6 respectivamente), inhiben el metabolismo del donepezilo. También otros inhibidores de la CYP3A4 (itraconazol y eritromicina), inhibidores de CYP2D6 (fluoxetina) podrían inhibir el metabolismo del donepezilo. (Allegri et al., 2013).

Las características farmacocinéticas del donepezilo presentan gran interés, ya que parece que el efecto farmacológico está estrechamente relacionado con la concentración del fármaco. La biodisponibilidad de este es muy alta, casi del 100%. Su administración en

conjunción con alimentos parece que no altera su biodisponibilidad, por lo que puede administrarse junto con ellos sin problemas. (Azanza et al., 1998)

Los efectos secundarios que mayoritariamente se producen son debidos al fármaco, es decir, al activar al sistema colinérgico, se producen efectos secundarios colinérgicos.

Los efectos secundarios más frecuente son: calambres musculares, insomnio, fatiga, vómitos, náuseas, diarrea y anorexia. Esto ocurría en pacientes que tomaban una dosis de 10 mg al día, aquellos que solo tomaban 5mg o incluso placebo no lo padecían. Pero al cabo de 2 semanas, estos pacientes también presentaban estos síntomas. Esto es debido a que el donepezilo alcanza su equilibrio a los 15-21 días. Por lo que al incrementar la posología antes de que se alcance este equilibrio podría dar lugar a que se produjera antes su efecto y por lo tanto los efectos secundarios. (Azanza et al., 1998)

Está contraindicado en la gestación y en la lactancia. Ser precavido en situaciones en las que la actividad colinérgica pueda ser perjudicial para la situación clínica del paciente: asma bronquial, EPOC, bradicardia, etc.

Parece que se puede retirar el fármaco sin ningún problema ya que no hay evidencias de que se produzca efecto rebote.

Rivastigmina (Exelon).

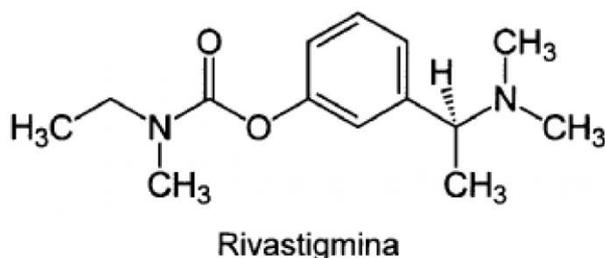


Figura 5. Estructura química de la Rivastigmina.

Este fármaco produce inhibición central selectiva para la AChE y para la butilcolinesterasa. Presenta una estructura parecida a la de la Fisostigmina. En cuanto a la posología se inicia con una dosis de 1,5 mg dos veces al día para ir

incrementándose cada 2 semanas hasta alcanzar 12mg/día. En principio, se comercializó para ser administrado por vía oral ya fuera en forma de cápsulas o en solución, sin embargo, hoy día se utilizan también parches de rivastigmina. (Cruz y Hernández, 2014). Constituye el primer AChEI¹⁰ que puede ser administrado por vía transdérmica. Presenta una vida media intermedia, de ahí que se administre 2 veces al día (Tabla 1).

Los parches de rivastigmina son de 5 y 10 cm² los cuales equivalen a 9 y 28 mg de principio activo. Permiten una tasa de liberación de 4,6 y 9,5 mg/día respectivamente. Se inicia

el tratamiento con el parche de 5cm² y al cabo de un mes se cambia al de 10cm². (López Locanto, 2015)

Los niveles plasmáticos tanto de las formas orales como de la forma transdérmica se mantienen constantes, al igual que la inhibición de la AChE. Sin embargo, parece ser que en las formas orales se produce cada 24 horas un pico a las 12 h, y en el caso de los parches la concentración es más sostenida en el tiempo. La rivastigmina transdérmica a una dosis de 9,5 mg/día, muestra una eficacia equivalente a la dosis más alta de rivastigmina oral. (Reñé et al., 2014)

En cuanto a los efectos secundarios, por vía oral se producen 3 veces más efectos gastrointestinales indeseables (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) en comparación con los parches.

También permiten reducir el número de cápsulas que el paciente toma al día. Asimismo, los cuidadores de estas personas prefieren los parches a las cápsulas ya que les permite recordar que la medicación está siendo administrada de forma adecuada debido a un efecto visual de esta. (Jiménez, 2009).

Preferiblemente debe ser administrada alejada del tiempo de la toma de alimentos. Presenta escasa interacción con fármacos que posean afinidad proteica. La principal vía de eliminación es la renal. Al igual que el donepezilo no debe asociarse a fármacos de tipo succinilcolina durante la anestesia ya que podría aumentar la relajación muscular.

Galantamina (Reminyl).

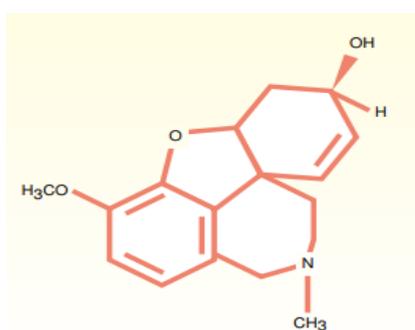


Figura 6. Estructura química de la Galantamina.

Produce una inhibición competitiva y reversible de la enzima AChE. Al producirse un aumento de acetil colina da lugar a la liberación de otros neurotransmisores como el GABA y el glutamato, estos desempeñan un papel importante en la función cognitiva. (Acosta et al., 2006).

La dosis inicial recomendada para las formas de liberación prolongada es de 8 mg/día durante 1 mes y podrá incrementarse posteriormente hasta una dosis de mantenimiento de 16 y 24 mg/día. Se ha considerado que las dosis entre 16 y 32 mg/día son las más efectivas para la enfermedad de fase leve a moderada. La dosis para formas no prolongadas son inicialmente 2-4 mg al día para incrementar al cabo de 1 mes a 8 mg/día y posteriormente a 12 mg/día que sería la dosis óptima. (López Locanto, 2015). (Tabla 1)

Los AChEI inhiben la disminución cognitiva por un periodo de 6 meses, sin embargo, la galantamina parece que lo hace por un periodo aproximadamente de 1 año. (Jiménez, 2009).

La gran parte de las reacciones adversas producidas por este fármaco se deben a que activan la vía colinérgica (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, anorexia, bradicardia). Son reacciones leves y transitorias. Su administra conjunta con alimentos a pesar de producir una disminución en la velocidad de absorción se recomienda porque disminuye la probabilidad de aparición de efectos secundarios. (Gómez et al., 2011).

Presenta una semivida de eliminación de unas 7-8 horas. Puede interactuar con fármacos inhibidores de la CYP450, incrementándose así su biodisponibilidad y el aumento de la probabilidad de aparición de efectos adversos. Ejemplos de fármacos con los que puede interactuar son la paroxetina, eritromicina, quinidina, etc. (López Locanto, 2015).

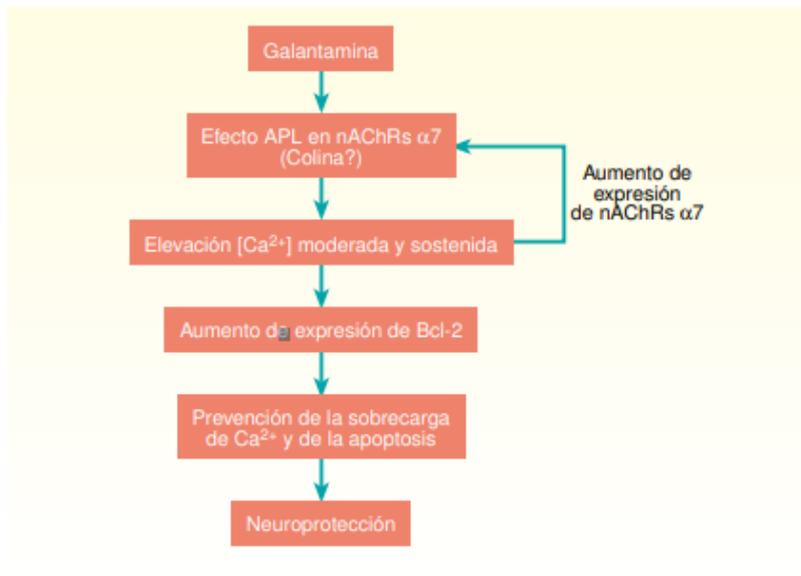


Figura 7. Serie de procesos que parece que podrían dar lugar a la neurodegeneración producida por la Galantamina (Carretero, 2003).

Parece ser que la galantamina también presenta un efecto neuroprotector (Figura 7). Actúa de forma alostérica sobre el receptor nicotínico de acetil colina presináptico, dando lugar a un aumento de $[Ca^{2+}]$ esto conlleva a un aumento de la expresión de los receptores nicotínicos α_7 . Los cuales

están ubicados en las placas seniles características de la enfermedad. Al producirse la elevación de Ca^{2+} se aumenta la expresión de Bcl2 que previene la sobrecarga de Ca^{2+} y la apoptosis dando lugar a la neuroprotección. (Carretero, 2003)

Este efecto neuroprotector asociado a estos recetores parece ser que también producen la modulación de acetil colina, glutamato y gaba por lo que el efecto estaría probablemente relacionado con una mejora en la conducta en pacientes tratados con este fármaco.

Si bien parecería que por el mero hecho de ser un inhibidor de la acetilcolinesterasa daría la función de neuroprotección se ha observado que no. Incluso el donepezilo y la

rivastigmina, aunque parece que también poseen caracteres neuroprotectores, no actúan al nivel del receptor α -7. (Montalvo et al., 2004).

Parece ser que no existen diferencias significativas en cuanto a eficacia, respecto a estos tres fármacos. Han demostrado eficacia debido a que han producido cambios cognitivos favorecedores, cambios en la actividad diaria y en los trastornos de conducta. (López Locanto, 2015).

Estos 3 fármacos son efectivos para las fases de la enfermedad de leve a moderada. (Fish et al., 2019). La elección de uno u otro dependerá de la comodidad de la posología y de la menor frecuencia de aparición de efectos secundarios e interacciones con otros medicamentos. (Allegrí et al., 2013).

5.1.4. Antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)

Dentro de este grupo nos encontramos con la memantina (ataca a la disfunción glutaminérgica) se une al canal asociado al receptor NMDA cuando este se encuentra abierto.

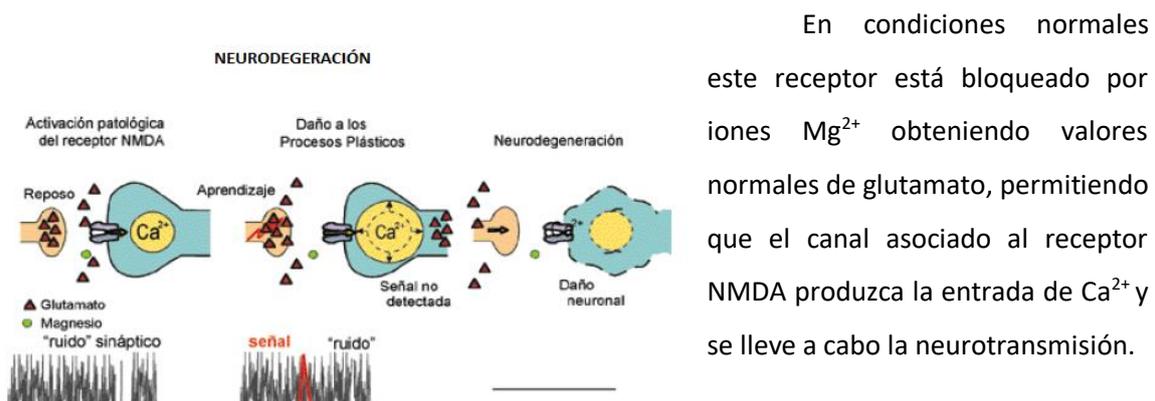


Figura 8. El Mg²⁺ es desplazado por el glutamato. Se produce una gran cantidad de glutamato que da lugar a un incremento desmesurado de calcio produciendo la señal ruido que hace que no se detecte e influya en el aprendizaje dando lugar así a una serie de procesos que producen la neurodegeneración. (González, 2002).

En condiciones normales este receptor está bloqueado por iones Mg²⁺ obteniendo valores normales de glutamato, permitiendo que el canal asociado al receptor NMDA produzca la entrada de Ca²⁺ y se lleve a cabo la neurotransmisión.

No obstante, en procesos de hipoxia el Mg²⁺ deja de bloquear al receptor produciendo que la

actividad de estos receptores aumente de forma desmesurada, produciéndose una gran cantidad de Ca²⁺ dañando a las células neuronales y produciendo su muerte. De ahí que se produzca la inhibición del receptor. (González, 2002). (Fig. 8).

Memantina (Axura, Ebixa).

La memantina es un antagonista no competitivo, selectivo y de una afinidad moderada sobre el receptor NMDA, se une a este receptor y protege a las neuronas de la excitotoxicidad producida por el glutamato durante la fase de moderada a grave de la enfermedad. (Tanović y Alfaro, 2006). Cuando se aumenta el glutamato en procesos de aprendizaje, la memantina se

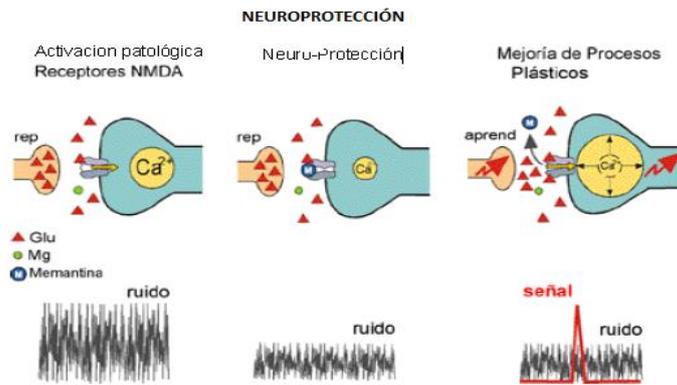


Figura 9. Se produce un aumento masivo de glutamato que aumenta el ruido. Sin embargo, la memantina se une al receptor asociado al canal produciendo una disminución de los niveles de calcio, luego posteriormente, se desplaza la memantina para dar lugar a la acción del glutamato en niveles normales produciéndose una mejoría de los procesos plásticos. (González,2002).

La memantina consigna efectos positivos sobre las fases moderada a grave de la enfermedad. (Fig. 9)

La dosis debe ser inicialmente de 5mg/día para ir incrementándose respectivamente a 10, 15 y finalmente a 20 mg/día al cabo de 4 semanas (Tabla 1). La dosis terapéutica es de 20 mg/día por vía oral, alcanzándose los niveles plasmáticos óptimos a los 21 días del comienzo del tratamiento. Su biodisponibilidad es del 100%, alcanzando su concentración máxima al cabo de 3-8 horas. Su eliminación es por vía renal y presenta una semivida de unas 60-100 h. (López-pousa et al., 2015).

La memantina no produce interacción con el CYP450, por lo que presenta una interacción baja con medicamentos. Hay que tener cuidado con el uso conjunto con amantadina, dextrometorfano, así como aquellos pacientes con antecedentes epilépticos. (Tanović y Alfaro, 2006).

Según diversos estudios aleatorizados, multicéntricos y de doble ciego se concluye que la memantina produce efectos positivos sobre esta fase de la enfermedad.

desplaza para dar niveles normales de Ca²⁺ y así producirse la neurotransmisión.

De este modo no interviene sobre el funcionamiento fisiológico normal de este receptor y los procesos normales no se ven alterados. (González, 2002).

Memantina y fármacos anticolinesterásicos.

Según un estudio multicéntrico, a doble ciego y controlado con placebo, se quería demostrar si aquellos pacientes que tomaban Donepezilo en conjunción con memantina mostraban mejoría clínica significativa en las fases de moderada a severa. Lo cierto es que parece ser que no existe una mejoría con respecto a la administración única con memantina. Lo cual hace más difícil el tratamiento de esta enfermedad. (Deschle, 2012).

Se llevaron a cabo también varios estudios sobre si hubiera alguna mejoría notoria si administramos memantina junto con parches de rivastigmina. Lo cual al igual que en el anterior no parece producirse un aumento de la efectividad de estos fármacos combinados. Los resultados parecen no ser muy concluyentes. (Otálora et al., 2016).

Tabla 1. Resumen de dosificación de fármacos AChEI e inhibidores de NMDA. (López Locanto, 2015).

Fármaco	Dosis inicial	Titulación	Observaciones
Donepezilo	5 mg al acostarse	Subir 5 mg a las 4 semanas(si existe mala tolerancia se puede prolongar)a 10 mg por la noche	Comprimidos de 5 y 10 mg y solución oral
Galantamina	4 mg al día	Duplicar la dosis cada 15 días hasta un máximo de 24 mg /día	Comprimidos 8 y 12 mg
Galantamina acción prolongada	8 mg /día única dosis	Subir a 16 mg al mes y a 24 mg al otro mes en única dosis	Comprimidos 8 y 16 mg
Rivastigmina oral	1, 5 mg cada 12 horas	Subir a 3 mg cada 12 horas al mes hasta un máximo de 24 mg /día	Comp, 1,5, 3, 4,5 y 6 mg
Rivastigmina subcutánea	Parche de 5 cm ² , 4,6 mg al día sin horas de descanso	Subir a las 4 semanas a parche de 10 cm ² , 9,5 mg al día	Parche subcutáneo 5 y 10 cm ²
Memantina	5 mg al día	Subir 5 mg al día cada semana hasta un máximo de 20 mg	Comprimidos de 10 y 20 mg

Tabla 2. Fármacos Anticolinesterásicos (Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina) e inhibidores de NMDA (memantina) en la enfermedad de Alzheimer. (López Locanto, 2015).

	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina
Clase química	Piperidina	Carbamato	Alcaloide fenantreno	Clorhidrato
Selectividad	Acetilcolinesterasa	Acetilcolinesterasa & butirilcolinesterasa	Acetilcolinesterasa receptor nicotínico	Glutamato
Mecanismo	Reversible, pseudoirreversible	Reversible, competitivo	Reversible, mixto no-competitivo	Bloqueo no competitivo de receptor NMDA
Metabolismo	Hepático	Periférico Renal	Hepático (75%) Renal (25%)	Renal
Vida media	70 horas	1-2 horas a 10 horas	7 a 8 horas	60 -100 horas
Dosis diaria	1	2	1 o 2	1 o 2
Presentación	Comprimidos Solución	Cápsulas Parches transdérmicos	Tabletas Capsulas de liberación lenta	Comprimidos Tabletas
Citocromo	CYP2D6,CYP3A4	Minima	CYP2D6,CYP3A4	No
Interacciones	Relajantes musculares, ketoconazol, quinidina, rifampicina, fenitoina, carbamacepina, alcohol	Relajantes musculares	Relajantes musculares, digoxina, β bloqueantes	Amantadina, ketamina, baclofeno, cimetidina, ranitidina, quinidina
Efectos secundarios	Nauseas, vomitos, diarrea, anorexia y pérdida de peso	Nauseas, vomitos, diarrea, anorexia y pérdida de peso	Nauseas, vomitos ,diarrea, anorexia y perdida de peso	Agitación, opsicosis
Contra indicaciones	Asma/ EPOC Bradicardia, enfermedad del seno Ulcus gastroduodenal activo, anestesia	Asma/ EPOC Bradicardia, enfermedad del seno Ulcus gastroduodenal activo, anestesia	Asma/ EPOC Bradicardia Ulcus gastroduodenal activo, anestesia	
Relación con los alimentos	Indiferente	Administrar con las comidas	Administrar con las comidas	

En la tabla 2 se observa como los fármacos anticolinesterásicos presentan las mismas contraindicaciones y los mismos efectos secundarios. En el caso de donepezilo y galantamina son metabolizados por el citocromo por lo que sus interacciones con fármacos son mayores que los de la rivastigmina. En el caso de la memantina (inhibidor de NMDA), este presenta otra serie de efectos secundarios, así como interacciones con diferentes fármacos a los que son los anteriormente descritos.

5.1.5. Fármacos antimieloides.

Según la hipótesis amiloidea, la formación de la placa A β se produce como consecuencia de la APP, a partir de la cual se produce una escisión por la enzima β secretasa y posteriormente por la γ -secretasa. Por ello se han llevado a cabo tratamientos para frenar la formación de la placa, tales como aquellos que están enfocados a la inhibición de enzimas como son “inhibidores de la β -secretasa” o aquellos que se dirigen a eliminar las placas del cerebro como la “inmunoterapia anti-mieloide”.

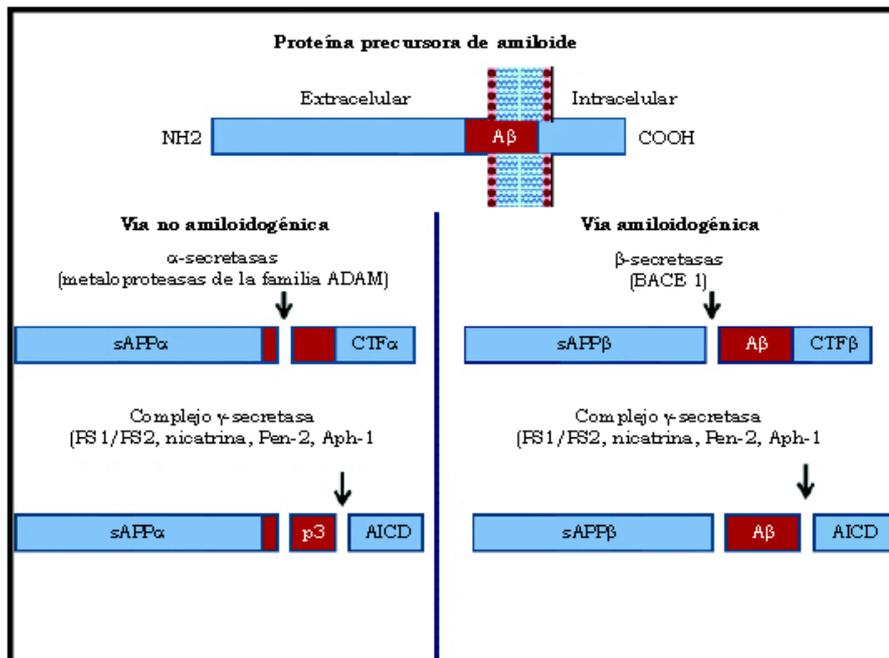


Figura 10. Esquema de la producción del péptido beta. (Carrillo et al., 2013).

En la figura 10 se observa la APP, en la cuál se produce una escisión a través de 2 complejos enzimáticos: La α secretasa (Vía no amiloidogénica) y la β secretasa (Vía amiloidogénica). En la vía no amiloidogénica se produce un corte en la región intramembranal dando lugar a fragmentos de mayor tamaño y solubles que los producidos por el péptido que son pequeños y tóxicos, en un segundo paso mediante la acción de la γ secretasa se produce

otra escisión de la parte C-terminal, dando lugar a p3 (que posee cierta actividad tóxica, pero de baja potencia) y AICD que tiene efectos neuroprotectores.

En cuanto a la vía amiloidogénica se produce un corte en la misma región dando lugar a la formación de los péptidos pequeños y tóxicos característicos del péptido beta. En segundo lugar, mediante la acción del complejo gamma secretasa, se produce otra escisión dando lugar al péptido beta amiloide. Todas aquellas mutaciones producidas en PS1, PS2 y ApoE4 aumentan o modifican la tasa de producción de A β , lo cual insinúa una contribución importante de este péptido en la enfermedad.(Carrillo et al., 2013).

➤ **FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA β -SECRETASA.**

- **Verubecestat.** Es un inhibidor oral de la enzima BACE 1⁴. Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado para comprobar la eficacia de Verubecestat en la EA de leve a moderada durante 78 semanas, aunque este finalizó antes de lo esperado. En este ensayo se dividió a un grupo de 200 personas de entre 55-85 años en diferentes subgrupos según la dosis administrada (15, 40, 60 mg o placebo). Se comprobó que el tratamiento con este fármaco disminuyó la concentración de A β -40 y A β -42 en el LCR en un 63-81% lo que nos asegura que produce una reducción en la formación de A β . Los efectos adversos producidos por Verubecestat fueron mayores que para placebo, produciéndose caídas, lesiones, pérdidas de peso, tendencias suicidas e intermisión del sueño. Se produjeron disminuciones considerables de la carga amiloide cerebral y en LCR, por la inhibición de BACE 1. Por lo que se considera que una vez que la enfermedad está instaurada, la producción del péptido beta es independiente a esta, o la hipótesis amiloidea es errónea. (Egan et al., 2018).

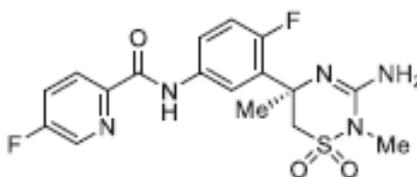


Figura 11. Estructura química del Verubecestat.

- **Atabecestat.** Inhibidor potente de BACE 1 administrado por vía oral, para disminuir la producción de fragmentos A β . Puesto que A β ₁₋₄₀ es la forma que más prevalece, la reducción de este en el LCR y plasma es su acción principal. Se realizaron 2

⁴ Enzima beta secretasa 1. Responsable del corte de APP, es una de las enzimas responsables del procesamiento de APP a A β .

ensayos multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo. Uno se llevó a cabo con pacientes japoneses y otro con pacientes de otras partes de Europa. Todos ellos tenían en común que se encontraban en la fase preclínica de la enfermedad donde los síntomas aún no han aflorado, o con DCL debido a la EA. Los ensayos tuvieron lugar durante 4 semanas a dosis de 10 y 50 mg en paridad con placebo.

Los resultados obtenidos produjeron una disminución $A\beta_{1-40}$, de niveles plasmáticos y una reducción de todas las formas de $A\beta$ en el LCR de los diferentes estudios. Debido al corto periodo de tiempo del ensayo, el atabecestat fue bien tolerado, aunque parece que en pacientes caucásicos con dosis administradas de 50 mg se produciría aumento de incidencia de EA. (Timmers et al., 2018).

También se llevaron a cabo 2 ensayos de Fase II y Fase III. El ensayo de Fase II tenía como objetivo comprobar la seguridad y tolerancia al tratamiento con este fármaco. Por otro lado, el ensayo de fase III permitía estudiar el efecto que tendría este fármaco en pacientes que presentaban antecedentes de desarrollar la enfermedad. Los dos estudios fueron interrumpidos debido a que producían un aumento en las enzimas hepáticas, indicando así toxicidad hepática. (Fish et al., 2019).

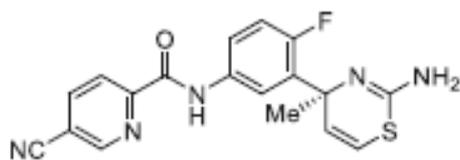


Figura 12. Estructura química del Atabecestat.

- **Lanabecestat.** Lanabecestat al igual que el anterior es un inhibidor potente de BACE 1 administrado por vía oral, que se encuentra en desarrollo clínico para la EA. Se realizó un estudio en sujetos japoneses sanos de edad avanzada, en el que se llevaban a cabo muestras de LCR. Se utilizaron un total de 40 personas en las que cuales se observó una disminución de $A\beta_{42}$ en plasma con concentraciones de fármacos de 15 y 50 mg respectivamente. También se produjo una disminución de APP en el LCR. Parece ser que Lanabecestat es un fármaco prometedor que permite modificar la enfermedad y que actualmente se encuentra en fase 3 de desarrollo. (Sakamoto et al., 2017).

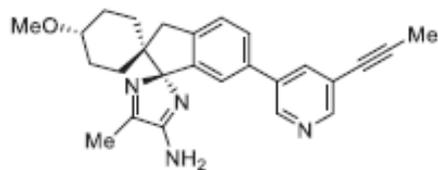


Figura 13. Estructura química del Lanabecestat.

➤ INMUNOTERAPIA PASIVA.

La inmunoterapia pasiva comenzó en el año 1996, se demostró que los anticuerpos monoclonales que se dirigían específicamente contra el $A\beta_{42}$ impendían la agregación de este y permitían la solubilización de los compuestos fibrilares.

Se realizó un estudio en ratas a las cuales se les administró por vía intravenosa anticuerpos monoclonales humanizados $A\beta_{42}$. Parece ser que esta inmunización frenó la producción de la placa senil. Esto podría deberse a que se produjo la activación de la microglía por el complejo antígeno-anticuerpo, la disolución pasiva de este, o la movilización del $A\beta_{42}$ a la circulación sistémica. Sin embargo, la extrapolación de estos resultados a humanos puede no corresponderse a los observados en especies murinas. (Torrealba et al., 2019)

○ **Bapineuzumab, Solanezumab, Aducanumab.**

Estos fármacos se encuentran dentro del grupo de anticuerpos monoclonales humanizados, actúan contra el antígeno $A\beta$, secuestrándolo y evitando la formación de la placa senil. Bapineuzumab (actúa sobre el extremo N-terminal de la proteína $A\beta$) y Solanezumab (actúa uniéndose a la parte central de la proteína $A\beta$) son los dos fármacos que consiguieron llegar a estudios de fase III.

Bapineuzumab a pesar de haber producido disminución en concentración de $A\beta$ y proteína Tau hiperfosforilada en LCR no pudo producir una mejora en las funciones cognitivas. También cabe destacar que no se pudo estudiar su efecto a concentraciones máximas debido a que se produjo edema cerebral por esta administración. (Torrealba et al., 2019). Parece que el edema vascular está estrechamente relacionado con personas que presentan el alelo ApoE4.

Solanezumab es un anticuerpo monoclonal antimielóide IgG1, se piensa que incrementa el aclaramiento de $A\beta$ soluble. Se llevó a cabo un estudio de fase II en

pacientes con EA durante un periodo de 12 semanas en el cual, se produjo un aumento de $A\beta_{1-42}$ libre en LCR, forma mayoritaria que se encuentra en la placa. Se produjo una disminución de $A\beta_{1-40}$ en LCR, por lo que la administración del fármaco podría producir un desequilibrio entre estos dos péptidos.

Se llevo a cabo otro estudio de fase III aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, administrándose a pacientes con EA de leve a moderada una dosis de 400 mg por vía intravenosa cada 4 semanas hasta llegar a 76 semanas. Aquellos pacientes con enfermedad leve tuvieron una disminución en el deterioro cognitivo del 34% y se retrasó el deterioro funcional en un 16%, los pacientes del estudio estaban siendo tratados concomitantemente con AChEI y memantina, por lo que se podrían sumar los efectos. (Siemers et al., 2016).

Sin embargo, según otros estudios Solanezumab no pudo producir una disminución en concentración de $A\beta$ en el cerebro. Tampoco pudo producir mejoras en el efecto cognitivo. (Torrealba et al., 2019).

Aducanumab es un anticuerpo monoclonal selectivo para las formas agregadas del $A\beta$, se evaluó en estudios de fase I y II, demostrando disminución de $A\beta$ en el cerebro y además de esto produjo una mejoría en la función cognitiva, por lo que se esperan estudios próximos de fase III que confirmen este descubrimiento. Parece que es debido a una mayor afinidad del fármaco por formas oligoméricas del $A\beta$. (Torrealba et al., 2019).

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado a doble ciego y controlado con placebo. Se administraban dosis intravenosas de (0,3, 1, 3, 10, 20, 30 y 60 mg/Kg peso) o placebo. Se pretendía estudiar la seguridad y la tolerabilidad del fármaco en pacientes con EA de leve a moderada. La dosis de 30 mg fue bien tolerada, sin embargo, la de 60 mg produjo diarrea, dolor de cabeza, malestar general y se concluyó que fueron asociados con este fármaco.

Se produjo ARIA (anomalía en las imágenes relacionadas con amiloide) en aquellos pacientes que presentaban el alelo ApoE4 a las dosis administradas de 60 mg. Por lo general dosis de 0,3 a 30 mg fueron bien toleradas y siguieron una farmacocinética lineal, por lo que se sigue estudiando como una terapia contra esta enfermedad. (Ferrero et al., 2016).

Según un estudio comparativo de estos 3 fármacos se observó que Aducanumab y Solanezumab fueron más efectivos que el placebo. Sin embargo, Aducanumab y Bapineuzumab aumentaron la incidencia de ARIA. (Mo et al., 2017).

5.1.6. Terapia Anti-Tau.

Se sabe que en la EA se produce una hiperfosforilación de tau, que como anteriormente se ha comentado, es una proteína asociada a los microtúbulos. Parece ser que en la intervención de esta hiperfosforilación anormal intervienen una serie de enzimas, entre las cuales destaca la acción de la enzima GSK3 β , esta produce una inestabilidad de los microtúbulos que da lugar a la agregación de tau y la formación de los ovillos.

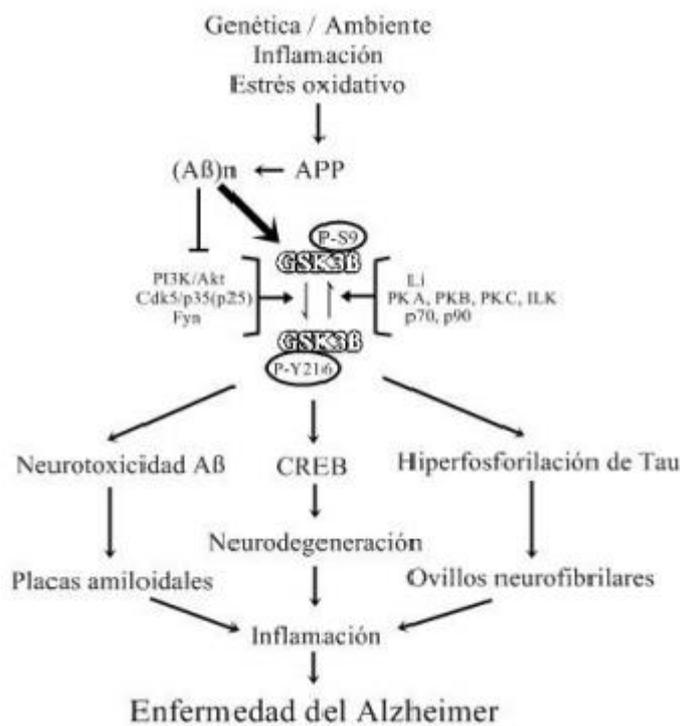


Figura 14. Esquemización del papel de GSK3 en la EA. (López, 2015).

Al producirse la inhibición de la vía PI3K se disminuye la potencialización a largo plazo que produciría una disminución en el aprendizaje y la memoria. La GSK3 β sería inhibida por ambas vías, produciendo así un aumento en la potencialización a largo plazo que aumentaría esa disminución anteriormente dicha.

Parece que esta hiperestimulación de la enzima es la que produciría la hiperfosforilación de tau, al igual

que la neurotoxicidad A β produciendo los signos característicos de la enfermedad como son las placas seniles y los ovillos neurofibrilares dando lugar a la inflamación neuronal y a la correspondiente enfermedad. (López, 2015).

Según otros estudios, GSK3 β también produce una disminución en la síntesis de acetil colina y es un mediador de la apoptosis produciendo por lo tanto la muerte neuronal. Pero que esta enzima presente directamente una relación con la enfermedad es muy difícil de comprobar, ya que existen pocas evidencias de poder medir la actividad de esta enzima post-mortem. (Hooper et al., 2008)

Como consecuencia del papel que parecer representar esta enzima en la enfermedad, se han desarrollado fármacos inhibidores de GSK3 β .

Existen compuestos con alta afinidad por esta enzima que suelen ser inhibidores competitivos de ATP, estos pueden fallar en las etapas iniciales debido a la falta de especificidad y presencia de efectos poco favorables. Inhibidores competitivos de sustrato, los cuales son más eficaces, pero solo funcionan in vitro. Se sigue estudiando cual es la forma en la que el sustrato se une a la enzima, lo que dará lugar a un gran descubrimiento de fármacos. (Eldar-Finkelman et al., 2010).

Uno de los fármacos utilizados dentro de este grupo es el Litio. Este es un inhibidor de GSK3, la cual produce la fosforilación intracelular de proteínas y se encuentra muy regulada. Esta GSK3 participa en numerosas vías como la vía de señalización de la insulina, las vías desencadenadas por neurotrofinas y la señalización desencadenada por la glicoproteína Wnt. El litio actúa como un inhibidor competitivo con el magnesio orgánico. Se llevó a cabo un ensayo con murinos transgénicos tratados con sales de litio que produjo un descenso de OVN de hasta un 60% y de una infusión intraperitoneal de litio que produjo una disminución de la agregación de tau insoluble.

Sin embargo, el litio solo parece producir una disminución de tau y no de A β , por lo que solo tratar una de las dos lesiones parece ser insuficiente para producir una mejora cognitiva. Aun así, el Litio se postula como una potencial terapia. (Pérez-Martínez, 2009).

5.1.7. Otros tratamientos.

- **ANTIDIABÉTICOS.** La presencia de Diabetes Mellitus tipo 2 parece aumentar ciertos tipos de demencia. Además de producirse ciertas afecciones microvasculares y otras complicaciones sistémicas. Existen varias hipótesis que correlacionan la diabetes con mayor incidencia de demencia: afecciones vasculares, estrés oxidativo, inflamación, agregación del A β , aumento de los productos finales de glucólisis. Aquellas personas que padecen diabetes tipo II presentan un 63% de probabilidades de sufrir demencia en comparación con personas que carecen de esta enfermedad. (Domínguez et al., 2014).

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia producen un aumento de agregación de A β y promueve la hiperfosforilación de Tau. Por lo que si se corrige esta desregulación de la insulina se mejoraría la enfermedad. (Sato et al., 2011). Los fármacos hipoglucemiantes previenen esa disminución de la acción de la insulina, disminuyendo

la EA. Sin embargo, la evidencia de que estos fármacos mejoren la enfermedad es hasta hoy desconocida. No obstante, la acción de antidiabéticos orales (pioglitazona, metformina, glibenclamida) y aquellos por vía intranasal mejoraron la función cognitiva. (Domínguez et al., 2014).

Pioglitazona: Es un antidiabético cuyo mecanismo de acción es actuar como agonista sobre el receptor PPAR- γ ⁵, autorizado para el control de la diabetes mellitus tipo II. Se ha demostrado que el aumento de la carga amiloide y de la fosforilación de tau se debe a una mayor resistencia a la insulina y que por tanto este tipo de fármacos contribuiría a disminuir la carga amiloide y a reducir la inflamación. En un estudio en pacientes con EA leve, demostró ser eficaz en cuanto a la mejora de la función cognitiva.

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado y controlado durante 6 meses a un grupo de 42 personas, se utilizaron dosis de 15-30 mg y placebo. Al cabo de los 6 meses se produjo una mejora cognitiva en pacientes que tomaban pioglitazona y un empeoramiento en el grupo control. En cuanto a los niveles de $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ y relación $A\beta_{40}/A\beta_{42}$. Se produjo una disminución de $A\beta_{42}$ y de la relación $A\beta_{40}/A\beta_{42}$ con pioglitazona, sin embargo, con el grupo control no se observaron cambios. Como resultado se vio que la pioglitazona producía una mejora en la función cognitiva. (Sato et al. 2011)

Aquellos fármacos agonistas de PPAR- γ podrían reducir la actividad de la microglía producida por $A\beta$ y la producción de esta producida por citoquinas inflamatorias.

Sin embargo, según estudios de fase III realizados en 2013 para determinar su efectividad en cuanto a la aparición del DCL asociado a EA, falló y aún no se han publicado resultados. (Fish et al., 2019).

➤ **ANTIINFLAMATORIOS.**

Las células microgliales representan el sistema inmune del SNC. Estas células pueden permanecer inactivas, pero cuando se desencadena una señal patológica pueden migrar hacia esa zona y aumentar su actividad y como consecuencia su proliferación, dando lugar a la activación de diversas citoquinas proinflamatorias (TNF-

⁵ Receptor que además de aumentar la sensibilidad a la insulina mejorando la acción de esta, sirve como diana para fármacos antiinflamatorios y expone ciertos efectos neuroprotectores.

α , IL-1 β , IL-6). Todo esto conduciría a un proceso neuroinflamatorio causante de la degeneración neuronal. (Morales et al., 2010).

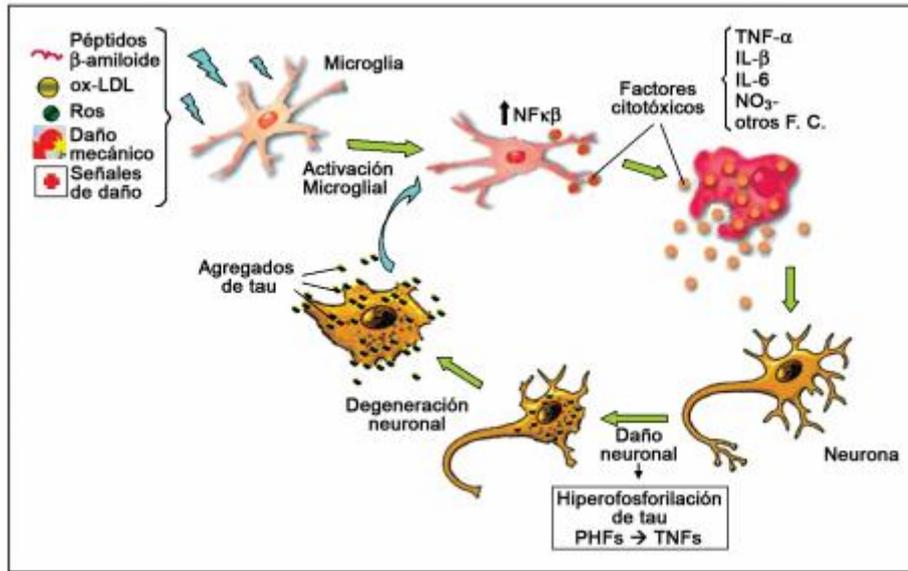


Figura 15. Proceso de activación de la microglía mediante una serie de señales, que desencadenan a la activación de esta, dando lugar a su vez a la expresión de citoquinas proinflamatorias desencadenando la neuroinflamación, la hiperfosforilación de tau. (Morales et al., 2010).

Los fármacos que están sometidos a estudios son los inhibidores de la COX-2 (celecoxib, rofecoxib) que presentan menos efectos gastrolesivos que otros AINEs como la indometacina la cual se desestimó por graves efectos gastrointestinales. Hay estudios que manifiestan que una baja dosis bastaría para producir un efecto neuroprotector. (Otero y Fontán, 2003).

El mecanismo de acción de la COX-2 potencia la acción de la γ -secretasa, produciendo así el A β , por lo que una inhibición de esta daría lugar a una reducción de este efecto. Se llevó a cabo un ensayo con un inhibidor selectivo de la Cox-2 (rofecoxib) y un AINE no selectivo (Naproxeno) ninguno de los dos mostró eficacias significativas. Actualmente se están llevando a cabo estudios de fase III con Ibuprofeno, Naproxeno, r-flurbiprofeno y Rofecoxib. Por lo que los resultados no son muy concluyentes. (Menéndez et al., 2006).

➤ ESTROGENOS.

Los estrógenos se han utilizado durante mucho tiempo para tratar los síntomas secundarios producidos por la llegada de la menopausia, ahora también se estudia si es eficaz contra los síntomas producidos por la vejez y así mismo contra la EA. Se llevó a cabo un estudio de 1 a 5 años en 1.124 mujeres menopáusicas que no presentaban

trastornos cognitivos y se comparó aquellas que tomaban terapia hormonal sustitutiva (THS) con las que no. Dando como resultado que aquellas que si tomaban la TSH habían desarrollado en 5,8% la EA y las que no la tomaban un 16,3%. (Tabla 3). También se comprobó que mientras más prolongado era el tiempo de consumo de estrógenos, menor probabilidad de sufrir EA. (Lopera y Sánchez, 1999).(Tabla 4).

Tabla 3. Comparación de mujeres tratadas con y sin THS y riesgo relativo de sufrir EA. (Lopera y Sánchez, 1999)

Consumo de estrógenos	Población	Alzheimer	Sanas	Riesgo Relativo (95% CI)
NO	968	158 (16,3%)	810	1.0
SI	156	9 (5,8%)	147	0.4 (0,22-0,85)
Total	1.124	167 (14,9%)	957	

Tabla 4. Riesgo de sufrir la EA en función del tiempo tomando THS. (Lopera y Sánchez, 1999).

Uso de estrógenos	Población	Alzheimer	Sanas	Riesgo Relativo (95% CI)
NO	968	158 (16,3%)	810	1,0
Desconocido	31	3 (9,7%)	28	1,3
Menos 1 año	67	5 (7,5%)	62	0,47
Más de 1 año	58	1 (1,7%)	57	0,13

Se necesita seguir estudiando el efecto de estos estrógenos en la EA, así como realizar estudios aleatorizados, a doble ciego y que estén bien controlados para así extrapolar datos que sean más precisos. Sin embargo, estas terapias no siempre funcionan en todas las mujeres, en aquellas que sí, produce una mejoría cognitiva, en la memoria, orientación, así como en las actividades cotidianas. (Bueno et al., 2002).

➤ **ESTATINAS.**

Las estatinas son fármacos que actúan inhibiendo a la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (HMG-CoA reductasa) produciendo la disminución del colesterol. Sin embargo, presentan efectos pleiotrópicos, inhibiendo la formación de compuesto isoprenoides no esteroídicos y por lo tanto la reducción de proteínas G, las cuales están

involucradas en una cascada de señales intracelulares que da lugar a la activación de la microglía y a la posterior inflamación. (Ramos-Esquivel y León-Céspedes, 2007). (Fig. 16)

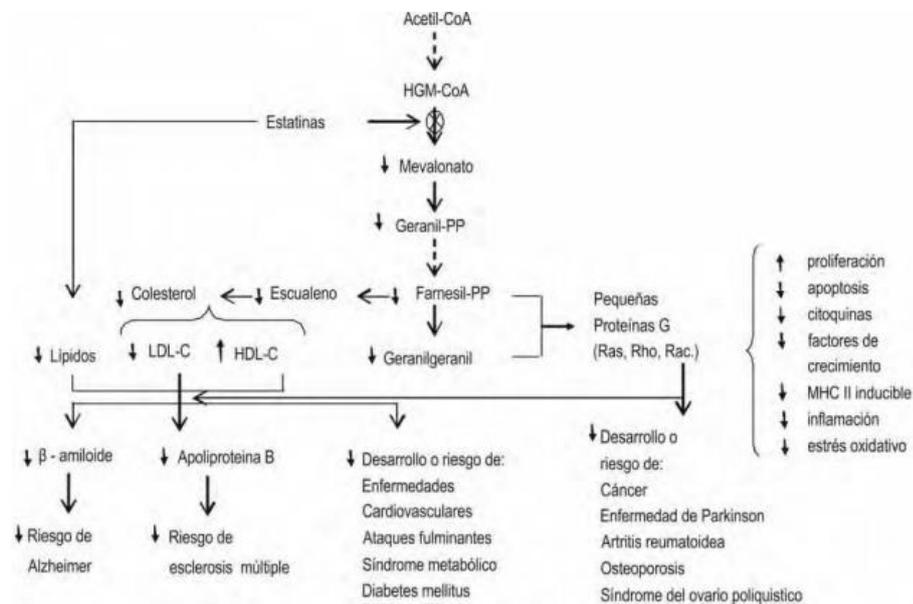


Figura 16. Según este esquema, podemos ver que tanto la disminución del LDL como la de pequeñas proteínas G, darían lugar a una disminución del Aβ y a un menor riesgo de Alzheimer. (Chegwin-Angarita et al., 2012).

Cuando se producen concentraciones altas de colesterol, se aumenta el corte de APP por β y γ-secretasa, dando lugar a la formación de los productos no solubles y neurofibrillas produciendo la hiperfosforilación de Tau que en consecuencia lleva a la muerte neuronal. Por lo que existen evidencias de que el uso de estatinas daría lugar a una mayor formación de la vía no amiloidogénica que produce la formación de productos solubles.

Aunque los datos no son muy concluyentes, se realizaron diversos estudios. En uno de ellos se llegó a la conclusión de que aquellos pacientes que tomaban una estatina tenían una disminución en la probabilidad de aparición de la EA en comparación con aquellos que no la tomaban.

Según un estudio de casos y controles parece que las estatinas mostraban un efecto neuroprotector, en cambio en un estudio de cohorte prospectivo no mostraba tal efecto. Existe discrepancia con respecto a si las estatinas presentan efectos positivos sobre la EA, por lo que se necesitarán realizar más ensayos que demuestren la veracidad de estos efectos. (Kandiah y Feldman, 2009).

5.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.

La neuroplasticidad es la capacidad que presenta el SN de cambiar para crear conexiones nerviosas en respuesta a información nueva, estimulación sensorial, desarrollo, alteración o daño. Esta neuroplasticidad suele asociarse al aprendizaje que tiene lugar durante la infancia.

Los tratamientos no farmacológicos actúan sobre la capacidad cognitiva y sobre el concepto de neuroplasticidad. Los objetivos de estos tratamientos son: enlentecer la progresión del detrimento cognitivo y funcional permitiendo que la persona pueda mantener durante más tiempo su autonomía, mantener la función cognitiva durante el mayor tiempo posible proporcionando una mejora en la calidad de vida y por último evitar o reducir la aparición de problemas conductuales o emocionales. (Aragón et al., 2012).

Los síntomas conductuales y psicológicos son muy frecuentes en la EA, casi el 90 % de los pacientes los presentan suponiendo una gran carga para el cuidador y un gran coste asistencial. Es una de las causas por las que se produce el aumento de la internalización de los pacientes. Estos síntomas son apatía, agitación, ansiedad, depresión, trastornos en la función motora, en el sueño y apetito, etc. Escasos estudios determinan que estos síntomas se producen debido a los cambios neurobiológicos causantes de esta enfermedad. Por otra parte, también podrían estar debidos como consecuencia de la falta de comunicación por parte de los pacientes, llevándolos a frustrarse por no poder expresar con claridad lo que desean en un momento determinado. (García-Alberca, 2015)

Las terapias de intervención cognitiva están orientadas a mejorar la función cognitiva y psicosocial del paciente, mediante una serie de tareas encaminadas a entrenar la memoria, la atención o las capacidades ejecutivas que pueden realizarse de muchas maneras diferentes.

Según la siguiente tabla, los tratamientos cognitivos se pueden llevar a cabo mediante: la estimulación cognitiva, aprendizaje sin error, recuperación espaciada, imaginería visual, difuminación de pistas, ayudas externas. (Detallado en la Tabla 5).

Según algunos estudios se encontraron resultados beneficiosos en terapias orientadas a mejorar estas capacidades cognitivas, se mejoró la capacidad visual y verbal mediante procedimientos que se llevaban a cabo diariamente o 2 veces a la semana, tanto en grupos pequeños como de forma individual. Tanto por parte del cuidador o del terapeuta de forma individual, como en grupos se produjo una mejoría en el lenguaje, memoria y orientación.

Siempre y cuando los ejercicios realizados estuvieran dentro de un programa multicompetente en el que se desarrollaran tanto terapias cognitivas, como ejercicio físico, terapia de apoyo, musicoterapia, etc. (García-Alberca, 2015).

Tabla 5. Tratamientos o técnicas no farmacológicas en la EA (Aragón et al., 2012).

Tipo	Tratamiento/Técnica	¿En qué consiste?
TRATAMIENTOS COGNITIVOS	Estimulación cognitiva	Estimulación individualizada, adaptada a las necesidades cognitivas del paciente, para rehabilitar funciones alteradas.
	Aprendizaje sin error	Impedir a los sujetos que cometan errores durante el aprendizaje de una nueva tarea o la adquisición de una nueva información.
	Recuperación espaciada	Presentación de estímulos con un intervalo creciente, incrementando así la retención y evocación de información específica a través del tiempo.
	Imaginería visual	Solicitar al sujeto que preste atención a detalles visuales específicos de la información que debe aprender, o que genere una imagen mental del objeto que le es presentado en modalidad verbal.
	Difuminación de pistas	Dar al paciente pistas para la evocación de la información. Estas pistas disminuyen sistemáticamente a medida que el sujeto va aprendiendo, hasta que desaparecen por completo.
	Ayudas externas	Sustitución de funciones cognitivas perdidas por diferentes herramientas.

Se llevó a cabo un estudio de 50 pacientes diagnosticados con EA de leve a severa, durante un periodo de 17 meses con terapia orientada a la realidad y cuando fuera necesario con terapia cognitiva. Se produjo una reducción del 60% de los síntomas cognitivos y psicosociales al finalizar el estudio. (García-Alberca, 2015).

De forma más reciente se realizó un ensayo aleatorizado de 10 pacientes en el que se utilizó un programa para la mejora cognitiva en conjunción con donepezilo, mejoró los niveles de apatía y depresión de los pacientes.

Actualmente existen limitaciones en cuanto a cuáles son los factores que propician la aparición de estos síntomas cognitivos. Sin embargo, parece que este tipo de terapias contribuye

a una mejora en trastornos cognitivos, por lo que sería buena idea introducirlos en la terapia de pacientes con EA. (García-Alberca, 2015).

Tabla 6. Intervenciones psicosociales y otros tratamientos no farmacológicos en la EA. (Aragón et al., 2012).

INTERVENCIONES PSICOSOCIALES	Terapia de orientación a la realidad	Presentación constante de la información relacionada con la orientación en tiempo, lugar y persona.
	Terapia de validación	Aplicación de técnicas basadas en una actitud de respeto y empatía por los adultos con EA.
	Terapia de reminiscencia	Estimulación para el recuerdo de experiencias pasadas a través de fotografías, videos, canciones, ropas, periódicos, cartas o cualquier otro elemento.
	Método Montessori	Trabajo a través del análisis de tareas, la repetición guiada y la progresión paulatina de lo simple a lo complejo y de lo concreto a lo abstracto.
	Terapia intergeneracional	Implementación de programas en los que los pacientes con demencia enseñan a niños a realizar diferentes actividades de la vida diaria u otras habilidades.
OTRAS INTERVENCIONES	Psicomotricidad y actividad física	Utilización del ejercicio físico y otras actividades motrices guiadas para estimular vías sensoriales y motoras.
	Musicoterapia	Utilización de la música para el manejo de diferentes síntomas presentes en la EA.
	Arteterapia	Utilización de diferentes formas de arte como método de expresión en pacientes con EA.
	Modificaciones ambientales	Realización de modificaciones en el entorno del paciente con EA para disminuir el riesgo de accidentes y impacto de sus déficit en las Actividades de la vida diaria.
	Dietas y cambio de hábitos alimenticios	Seguimiento de dietas de restricción calórica y disminución de grasas saturadas, para disminuir la presencia de radicales libres en el organismo.

En la tabla 6 se muestran de forma detallada las diferentes intervenciones psicosociales como son: terapias de orientación a la realidad, terapia de validación, terapia de reminiscencia, método Montessori, terapia intergeneracional. Se observan otra serie de intervenciones como serían la psicomotricidad y actividad física, musicoterapia, arteterapia, dietas y cambios alimenticios, modificaciones ambientales.

La musicoterapia se define como la utilización de la música para obtener beneficios terapéuticos: restauración, mantenimiento y mejora de la salud física y mental. La música causa un gran impacto emocional por lo que se ha utilizado para tratar la depresión y ansiedad que se produce en la EA. También produce sensación de bienestar.

Se realizó un estudio a 25 pacientes mayores de 65 años internos en una institución de Valencia afectados con EA leve y con presentación de trastornos cognitivos. Se llevó a cabo un protocolo de musicoterapia todos los días a las 9 de la mañana y posteriormente se realizó un cuestionario para evaluar los niveles de ansiedad, depresión y el aumento del bienestar. (de La Rubia et al., 2014).

Tabla 7. Representación de los niveles de depresión y ansiedad antes y después de la musicoterapia. (de La Rubia et al., 2014).

	niveles de depresión y ansiedad					
	Normal		Leve		Moderada	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
Nivel de depresión	40%	72%	28%	8%	12%	0%
Nivel de ansiedad	28%	80%	64%	0%	4%	4%

Tabla 8. Mejora en el bienestar del paciente antes y después del tratamiento. (de La Rubia et al., 2014).

Ítems	Nunca		A veces		A menudo		P
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	
Me he sentido feliz en las últimas 4 semanas.	8%	4%	44%	12%	48%	84%	0.679
Me he sentido contento en las últimas 4 semanas.	8%	4%	48%	8%	44%	88%	0.017
Me he sentido animado en las últimas 4 semanas.	16%	0%	60%	12%	24%	88%	0.476
He sentido alegre en las últimas 4 semanas.	8%	4%	36%	8%	56%	88%	0.147

Parece que este tipo de terapias conduce a una mejora en los niveles de depresión y ansiedad, así como en una mejora del bienestar del paciente. Por lo que sería una buena terapia para tratar los síntomas cognitivos de esta enfermedad de una manera poco invasiva. (de La Rubia et al., 2014).

6. CONCLUSIÓN.

Los tratamientos utilizados en la actualidad contribuyen a mejorar la calidad de vida del paciente y de quienes les cuidan, a enlentecer la progresión del deterioro cognitivo y a prevenir los trastornos conductuales asociados a la enfermedad, pero no a curarla.

1-. De todos los fármacos utilizados, los anticolinesterásicos e inhibidores del receptor NMDA son los que mayor eficacia han demostrado, presentando datos más fiables y concisos que el resto. También inhibidores de la beta secretasa (Lanabecestat) y el anticuerpo monoclonal Aducanumab, presentan un futuro prometedor para el tratamiento.

2-. Los antidiabéticos orales y las estatinas presentan disparidad en cuanto a sus resultados. Al igual que los inhibidores de la COX-2 y los AINEs. Tampoco la THS en mujeres condujo a resultados fiables.

3-. La musicoterapia entre otras mejora el bienestar del paciente, así como sus niveles de depresión y ansiedad. Por lo que sería bueno combinar estos tratamientos con los farmacológicos, ya que podría conducir a una mejora de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad.

4-. Es una enfermedad que afecta a millones de personas y a pesar de la gran cantidad de tratamientos que existen hoy día, no se consigue frenar todo lo que se quisiera la enfermedad.

Se necesitan fármacos que actúen de forma precoz para tratar la EA antes de que esta se instaure en el paciente. Para ello necesitamos saber en qué punto en concreto empieza a producirse la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Abad-Santos F, Novalbos-Reina J, Gallego-Sandín S, García AG. Tratamiento del deterioro cognitivo leve: Utilidad de la citicolina. *Rev Neurol.* 2002;35(7):675–82.
2. Acosta JL., Jiménez J., López L. Eficacia de la Galantamina en los síntomas de demencia del tipo Alzheimer, vascular y mixta. *Salud en Tabasco.* 2006;12(1):423–426.
3. Allegri R, Arizaga R, Bavec C, Colli L, Bemey I, Fernández M, et al. Enfermedad de Alzheimer. *Guía de Práctica Clínica [Internet].* 2013;1–37.
Disponible:http://www.sna.org.ar/web/admin/art_doc/195/Guia_de_Practica_Clinica_Enfermedad_de_Alzheimer.pdf
4. Aragón DLR, José C, Lasprilla A, Carlos J, Díaz R, Alejandra M, et al. Rehabilitación Cognitiva en pacientes con Enfermedad de Alzheimer. *2012;29(2):421-455.*
5. Azanza JR, Sádaba B, Quetglas EG, Escolar M. Donepezilo : una nueva opción en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. 1998; 45-54.
6. Bueno M., Bravo L., Cuadros A., Cárdenas W., de Romero CE., Torres C., Echeverry A., Cifuentes M., Gómez G. Enfermedad de Alzheimer y estrógenos. *Rev Colomb Menopaus.* 2002;8(1):29–37.
7. Cano N. Uso del Meta-análisis como herramienta científica para la evaluación de los fármacos Latrepirdina y Citicolina en pacientes con deterioro cognitivo. 2014.
8. Carretero M. Galantamina. *Offarm: Farmacia y Sociedad.* 2003;22(8):140-142.
9. Carrillo P., Mena FJ., Navarrete H. Estado actual de las terapias modificadores en enfermedad de Alzheimer. *Revista Mexicana de Neurociencia.* 2013;14(4):201–214.
10. Chegwin-Angarita C, Nieto-Ramírez IJ, Atehortúa L, Sepúlveda LJ. Las estatinas: Actividad biológica y producción biotecnológica. *Revista Colombiana de Biotecnología.* Diciembre. 2012;14(2):157–178.
11. Cruz AJ, Hernández B. Manejo terapéutico con rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave en condiciones de práctica clínica habitual. *Estudio ENTERPRISE. Neurologia.* 2014;29(1):1–10.
12. De la Rubia J.E., Sancho P, Cabañés C. Impacto fisiológico de la musicoterapia en la depresión, ansiedad y bienestar del paciente con demencia tipo Alzheimer. *Valoración de la utilización de cuestionarios para cuantificarlo. Eur J Investig Heal Psychol Educ.* 2014;4(2):131–140.
13. Deschle F. Donepezilo y memantina para la enfermedad de Alzheimer moderada a severa. *Neurol Argentina.* 2012;4(4):237–239.

14. Domínguez RO, Pagano MA, Marschoff ER, González SE, Repetto MG, Serra JA. Enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo asociado a la diabetes mellitus de tipo 2: Relaciones e hipótesis. *Neurología* [Internet]. 2014;29(9):567–572. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485313001552?via%3Dihub>
15. Egan MF, Kost J, Tariot PN, Aisen PS, Cummings JL, Vellas B, et al. Randomized trial of verubecestat for mild-to-moderate Alzheimer’s disease. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(18):1691–1703.
16. Eldar-Finkelman H, Licht-Murava A, Pietrokovski S, Eisenstein M. Substrate Competitive GSK-3 Inhibitors {single bond} strategy and Implications. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics* [Internet]. 2010;1804(3):598–603. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570963909002581?via%3Dihub>
17. Ferrero J, Williams L, Stella H, Leitermann K, Mikulskis A, O’Gorman J, et al. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s and Dementia: Translation Research and Clinical Interventions* [Internet]. 2016;2(3):169–76. Disponible: <https://alzjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.trci.2016.06.002>
18. Fish P V., Steadman D, Bayle E.D, Whiting P. New approaches for the treatment of Alzheimer’s disease. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*. 2019;29(2):125–133.
19. Gandía L., Álvarez R.M., Hernández-Guijo J.M., González-Rubio J.M., De Pascual R., Rojo J., & Tapia L. Anticolinesterásicos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Neurología*. 2006; 42(8): 471-477.
20. García-Alberca JM. Las terapias de intervención cognitiva en el tratamiento de los trastornos de conducta en la enfermedad de Alzheimer. Evidencias sobre su eficacia y correlaciones neurobiológicas. *Neurología* [Internet]. 2015;30(1):8–15. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021348531200271X?via%3Dihub>
21. Gómez González del Tánago P, Navarro B, Panadero FJ. Enfermedad de Alzheimer. *Panorama Actual Del Medicamento*. 2011;35(347), 803-808.
22. González JA. Memantina y sistema del Glutamato: su papel en la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Mex. de Neurociencia*. 2002; 3(2): 97-101.
23. Hooper C, Killick R, Lovestone S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer’s disease. *Journal of Neurochemistry*. 2008;104(6):1433–1439.
24. Jiménez V. Inhibidores de acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Médica de Costa Rica Y Centroamérica*. 2009;22(588):203–206.

25. Kandiah N, Feldman HH. Therapeutic potential of statins in Alzheimer's disease. Journal of Neurological Sciences [Internet]. 2009;283(1–2):230–234. Disponible: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(09\)00441-9/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(09)00441-9/fulltext)
26. Llibre JDJ., Guerra MA. Enfermedad de alzheimer. Situación actual y estrategias terapéuticas. Revista Cubana de Medicina. 1999;38(2):134–142.
27. Lopera F, Sánchez F. Estrógenos, envejecimiento y enfermedad de Alzheimer. Iatreia. 1999;12(3):120–129.
28. López AM. Trabajo de fin de Grado. Glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) como diana de fármacos anti-Alzheimer Tutor : José Carlos Menéndez Ramos. 2015.
29. López Locanto Ó. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Archivos Medicina Interna. 2015;37(2):61–67.
30. López-pousa S, Olmo JG, Franch JV., Turon-Estrada A., Pericot-Nierga I. Mortalidad y memantina en la enfermedad de Alzheimer. Alzheimer, Real invest Demenc. 2007;37:25-32.
31. Menéndez M., Martínez M., Pérez P., Catalayud MT. AINEs y estatinas para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. Archivos de Medicina. 2006;2(2):1–12.
32. Mo JJ, Li JY, Yang Z, Liu Z, Feng JS. Efficacy and safety of anti-amyloid- β immunotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. Annals of Clinical and Translational Neurology. 2017;4(12):931–942.
33. Montalvo G., Olivos L., Gilabert J.A., Rodríguez A. Análisis del riesgo de los medicamentos veterinarios. 2004;2:176–180.
34. Morales I., Farías G., Maccioni R. La neuroinflamación como factor detonante del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Revista Chilena de Neuropsiquiatría. 2010;48(1):49–57.
35. Morales JC., Palacios V. Efecto de citicolina en el tratamiento de enfermedades neurológicas. Salud Areandina Bogotá (Colombia). 2016;5(2):10–23.
36. Moran SP, Dickerson JW, Cho HP, Xiang Z, Maksymetz J, Remke DH, et al. M1-positive allosteric modulators lacking agonist activity provide the optimal profile for enhancing cognition. Neuropsychopharmacology [Internet]. 2018;43(8):1763–1771. Disponible: <https://www.nature.com/articles/s41386-018-0033-9>
37. Organización Mundial de la Salud. Demencia 2019. [Internet]. Disponible: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

38. Otálora M, García C, Velasco M, Baquero L, Castañeda C, Rosselli D. Rivastigmina parches sola o combinada con memantina, comparada con memantina sola en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada y severa: revisión sistemática de la literatura. *Acta Neurológica Colomb.* 2016;32(4):337–346.
39. Otero JL., Fontán L. Las fronteras entre el envejecimiento cognitivo normal y la enfermedad de Alzheimer: el concepto de deterioro cognitivo leve. *Revista médica Uruguay.* 2003;19:4–13.
40. Parra N., Fernández JM., Martínez O.A. Funciones neurobiológicas y neuropsicológicas afectadas en pacientes con Enfermedad de Alzheimer: Implicaciones y consecuencias en la Calidad de Vida. *Cuadernos de Neuropsicología.* 2014;8(2):242–265.
41. Pérez-Martínez DA. El papel del litio en las enfermedades neurodegenerativas: Nuevos registros para viejos actores. *Neurología.* 2009;24(3):143–146.
42. Ramos-Esquivel A., León-Céspedes C. Efectos no hipolipemiantes de las estatinas. *Acta médica costa rica.* 2007;49(4):182–189.
43. Reñé R, Ricart J, Hernández B. Experiencia de uso y satisfacción con rivastigmina transdérmica en cuidadores de pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada previamente tratados con rivastigmina oral a dosis altas. *Neurología.* 2014;29(2):86–93.
44. Rodríguez IC. Características cognitivas y neurofisiológicas en ancianos sanos con factores de riesgo genético de enfermedad de Alzheimer. Universidad Complutense De Madrid Facultad de Psicología. Tesis.2018;31-44.
45. Romano MF., Nissen MD., Del Huerto M., Parquet CA. Enfermedad de Alzheimer. *Revista de Posgrado de la 5 cátedra de medicina.* 2007; 175:9-12
46. Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Efficacy of PPAR- γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiol of Aging* [Internet]. 2011;32(9):1626–1633. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019745800900339X?via%3Dihub>
47. Sakamoto K, Matsuki S, Matsuguma K, Yoshihara T, Uchida N, Azuma F, et al. BACE1 Inhibitor Lanabecestat (AZD3293) in a Phase 1 Study of Healthy Japanese Subjects: Pharmacokinetics and Effects on Plasma and Cerebrospinal Fluid A β Peptides. *J Clin Pharmacol*[Internet].2017;57(11):1460–71. Disponible: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcph.950>

48. Siemers ER, Sundell KL, Carlson C, Case M, Sethuraman G, Liu-Seifert H, et al. Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's and Dementia* [Internet]. 2016;12(2):110–120. Disponible: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.jalz.2015.06.1893>
49. Tanović A, Alfaro V. Neuroprotección con memantina (antagonista no competitivo del receptor NMDA-glutamato) frente a la excitotoxicidad asociada al glutamato en la enfermedad de Alzheimer y en la demencia vascular. *Revista Neurología*. 2006;42(10):607–616.
50. Timmers M, Streffer JR, Russu A, Tominaga Y, Shimizu H, Shiraishi A, et al. Pharmacodynamics of atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor in patients with early Alzheimer's disease: Randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2018;10(1):1–18.
51. Torrealba G., Rojas K., Salazar J. Enfermedad de Alzheimer e Inmunoterapia : revisión de tres anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra el A β amiloide (bapineuzumab , solaneuzumab y aducanumab). 2019;84(627):2–7.
52. Von Bernhardi R. Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Chil Neuropsiquiatr*. 2005;43(2):123–132.