

Perspectivas en la prevención y tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer

Archibaldo Donoso S, Carolina Delgado D.

Prevention and treatment of Alzheimer disease

The pharmacological interventions for Alzheimer disease should be based in its pathogenic mechanisms such as amyloidogenesis, tau hyperphosphorylation, disturbances in neurotransmission and changes in neuronal trophism. Other therapies derive from epidemiological observations, such as antioxidants and anti-inflammatory drugs, estrogens, statins and anti hypertensive drugs. Some life style interventions, such as changes in diet, exercise and brain stimulation could also be beneficial for the prevention of Alzheimer disease. Ongoing research on pathogenic mechanisms promises the discovery of more effective therapies. Healthy life style should always be recommended due to its benefit and lack of untoward effects (Rev Méd Chile 2009; 137: 289-95).

(Key words: Alzheimer disease; Amyloid; Life style)

Recibido el 8 de enero, 2008. Aceptado el 23 de mayo, 2008.

Apoyo financiero: no hubo.

Departamento de Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Las demencias, especialmente la enfermedad de Alzheimer (EA), constituyen un problema de salud cada vez más importante. Se ha calculado que en 2001 existían más de 24 millones de pacientes en el mundo y que en 2040 existirán más de 80 millones¹. En Chile los mayores de 60 años corresponden a 11,4% de la población; y 14,9% tiene deterioro cognitivo. Sobre los 80 años, el deterioro sobrepasa 40%². Su repercusión familiar es muy importante, en lo económico –en Estados Unidos de Norteamérica el costo anual del cuidado de un paciente sería US\$ 40.000³–, en el sufrimiento y en la interferencia con el desarrollo social y personal de la familia.

¿Qué podemos hacer para prevenir y tratar la EA? En algunas demencias es posible la prevención primaria, tratando la hipertensión arterial y las dislipidemias, con la prevención de accidentes, intoxicaciones o enfermedades de transmisión sexual. En afecciones degenerativas como la EA, la prevención primaria podría corresponder a un estilo de vida saludable. La prevención secundaria se confunde con el tratamiento, que incluye aspectos farmacológicos y psicosociales⁴. En esta revisión nos referiremos a las perspectivas de prevención y tratamiento farmacológico y sólo mencionaremos las medidas de otra índole. El tratamiento farmacológico se ha dividido en dos grupos: medidas derivadas del conocimiento de la patogenia y terapias derivadas de estudios epidemiológicos⁵.

Esta revisión no tiene un carácter sistemático, sino que hemos revisado libremente estudios

Correspondencia a: Dr. Archibaldo Donoso S. Las Malvas 539, Las Condes, Santiago. Fono-Fax: (56-2) 2242541. E mail: adonoso@redclinicauchile.cl

experimentales, ensayos clínicos y datos epidemiológicos, valorándolos desde la perspectiva de la experiencia.

TERAPIAS BASADAS EN LA PATOGENIA

Se clasifican como intervenciones sobre: la vía amiloideogénica, que lleva a la formación de placas seniles; la fosforilación anormal de tau, que lleva a los ovillos neurofibrilares; defectos en la neurotransmisión; y el trofismo neuronal.

1. Tratamiento dirigido a la vía amiloideogénica. La proteína precursora del amiloide (PPA) es una proteína transmembrana que puede procesarse por dos vías alternativas. Si es cortada por la α secretasa, se desprende un fragmento inocuo que podría tener funciones tróficas; en cambio, si es cortada por la β y luego la γ secretasa, se libera el péptido β amiloide (BA), de 40 ó 42 aminoácidos, que se acumula en oligómeros y luego depósitos difusos y placas seniles. Los oligómeros dañan las sinapsis, provocan inflamación con activación de microglia y astrocitos y daño oxidativo. Además activan quinasas (CDK5 y GSK3 β) que llevan a hiperfosforilación de tau, ovillos neurofibrilares y mayor daño neuronal⁵. El BA también podría interferir con la función mitocondrial, con aumento de radicales libres⁶. Cierta nivel de BA es normal en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR), pero su exceso llevaría a la EA. Tres puntos demuestran la importancia de la vía amiloideogénica⁷:

- Mutaciones de genes que codifican la PPA (cromosoma 21) y las presenilinas (que forma parte de la γ secretasa, cromosomas 1 y 14) favorecen la acumulación de BA y se asocian a EA precoz, con herencia autosómica dominante.
- Ratones transgénicos (RT) con esas mutaciones recapitulan la EA, con placas seniles, ovillos neurofibrilares y defectos cognitivos. Se demuestra así la toxicidad del BA, pero se requiere la presencia de tau⁸.
- En pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y EA existe un aumento importante de BA.

Estas terapias se pueden agrupar en las que reducen la formación del BA y las que impiden o revierten su agregación⁹.

a) Reducir la producción de BA favoreciendo la vía no amiloideogénica

- Estimular la α secretasa con agonistas muscarínicos (talsaclidina, bryostatina); pero hay efectos adversos^{10,11}; el ayuno favorece esta vía mediante el aumento de las sirtuinas (deacetilasas que participan en el control de la expresión génica y el envejecimiento)¹².
- La β secretasa es una proteasa transmembrana con 2 isoformas (BACE 1 y 2); sólo la primera tendría un rol en el clivaje de la PPA. Hay ratones *knockout* de BACE1 viables y que producen menos BA. Para inhibir la BACE1 se ha usado moléculas como la KMI-429, que atraviesa la barrera hematoencefálica⁹.
- La γ secretasa es un complejo de proteasas ubicadas en la membrana celular (presenilina, nicastrina y otras). Su inhibición tendría riesgos, tienen como sustratos la PPA y proteínas NOTCH, importantes en la diferenciación celular; los animales *knockout* de γ secretasa tienen un fenotipo fatal⁵. Algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y otras moléculas pueden regularla sin afectar las proteínas NOTCH; el compuesto LY450130 está en estudio clínico⁹.

b) Para impedir o revertir la agregación del BA se han usado proteasas, fármacos que impiden su agregación, moléculas que impiden el plegamiento beta e inmunoterapia.

La degradación del BA es difícil, las placas seniles son poco solubles. Se han usado proteasas como la degradadora de insulina, neprelisina y otras. La neprelisina disminuye en el envejecimiento y la EA; previene pero no revierte el depósito de BA en RT. La somatostatina activa la neprelisina y podría retrasar la EA⁹.

El BA es una metaloproteína y para impedir su agregación o desagregarlo se han usado quelantes Cu/Zn como el clioquinol. Ha demostrado eficacia *in vitro* e *in vivo*¹². En estudios de fase II mostró efectos significativos sólo en los pacientes más graves, no en los moderados¹⁴. Un derivado CC-532 o tramiprosato (Alzhemed) se une al BA soluble e inhibe la formación de oligómeros y placas seniles. En un estudio clínico breve se redujo el BA en LCR, sin efectos cognitivos claros¹⁵.

Los polifenoles del vino tinto podrían inhibir la formación y desestabilizar las fibrillas de BA; y los estudios epidemiológicos muestran que una ingesta moderada reduce el riesgo de EA¹⁶. Algunos compuestos del arbusto curcumin reducen la inflamación, el daño oxidativo, el BA y las placas seniles en RT⁹. El extracto de ginkgo biloba tiene propiedades antioxidantes e inhibe la agregación de BA. Hay un estudio en marcha para precisar su eficacia¹⁷.

El plegamiento beta, cuando el BA soluble se ordena en una conformación particular, lleva a la formación de placas seniles. Su importancia no queda clara, ya que el daño neuronal dependería de los oligómeros y no de las placas. Se han usado péptidos pequeños que se unen al BA (iAβeta 5) e impiden el plegamiento. En RT bloquean la aparición de placas, reducen la inflamación y obtienen una mejoría conductual¹⁸. Posteriormente estos conceptos se han aplicado a la patogenia de las encefalopatías espongiiformes.

La inmunoterapia pasiva y activa es una de las posibilidades más promisorias; en nuestro medio ha sido revisada recientemente¹⁹. La inmunización de RT logró revertir los defectos conductuales, con disminución de placas, ovillos neurofibrilares y gliosis^{20,21}. Los ensayos clínicos con el compuesto AN1792 (BA-42) se interrumpieron, porque 6% de los pacientes presentó una meningoencefalitis, pero hay sugerencias de su eficacia²². En dos autopsias se comprobaron meningoencefalitis y disminución significativa de placas seniles²³. Se han ensayado modificaciones con menos complicaciones (por ejemplo con el anticuerpo AAB-001 y el antígeno ACC-001²⁴). Una variante es usar inmunoglobulina humana, que contiene anticuerpos anti BA y que lo drena desde el LCR a la sangre; en algunos casos los resultados fueron promisorios²⁵.

2. Tratamiento contra la fosforilación anormal de tau.

La proteína tau es necesaria para el funcionamiento de los microtúbulos neuronales y su fosforilación anormal lleva a formar filamentos helicoidales pareados y ovillos neurofibrilares. El BA activa kinasas CDK5 y GSK-3β y favorece la fosforilación de tau; la inhibición de las kinasas bloquea este proceso. En cultivos de neuronas se han inhibido con una citokina inflamatoria (factor de necrosis tumoral α) y otras moléculas, reduciendo su actividad de CDK5 y la muerte celular

por BA²⁶. Sin embargo, esta citokina no actúa sobre otras kinasas y en otras condiciones podría tener un efecto deletéreo. Las múltiples enzimas que regulan la fosforilación hacen difícil predecir el efecto de una intervención^{1,21}. Otro inhibidor de kinasas es el litio, que además favorece la neurogénesis en hipocampo. Pacientes que habían sido tratados con litio tuvieron mejor rendimiento cognitivos que los controles y los que lo recibían sólo recientemente²⁷.

El rol de tau presenta facetas curiosas. Su rol en la EA parece muy importante y la demencia se asocia a los ovillos neurofibrilares más que a las placas seniles²⁸; pero sus mutaciones llevan a demencias frontotemporales y otras taupatías y nunca a EA. En RT la amiloidogénesis de por sí es insuficiente para causar un deterioro cognitivo sin tau; en ratones *knockout* de tau se acumulan BA y placas seniles, pero no disminuye la capacidad de aprendizaje⁸.

3. Intervenciones sobre la neurotransmisión. Existen muchos defectos en neurotransmisión, nos interesan los del sistema colinérgico y los que llevan a daño neuronal por excitotoxicidad.

La hipótesis colinérgica dice que el compromiso del núcleo basal de Meynert disminuye la producción de acetilcolina cortical. Para corregir ese defecto se han usado precursores de acetilcolina (lecitina o l-acetil carnitina), liberadores (piracetam), agonistas muscarínicos (nicotina) y anticolinesterásicos (fisostigmina, tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina); sólo los 3 últimos han mostrado eficacia y tolerabilidad adecuados^{29,30}. La rivastigmina inhibe también la butirilcolinesterasa, lo que podría aumentar su eficacia. Efectos adicionales son favorecer la actividad de la α e inhibir la β secretasa, inhibir la agregación del BA, inhibir la kinasa GSK3β⁷. Estos efectos podrían enlentecer el curso de la EA⁹.

En la EA, el glutamato abre los canales NMDA y permite la entrada de un exceso de calcio a las neuronas (excitotoxicidad). Por otra parte, la función de esos canales es indispensable para el aprendizaje. La memantina los modula, impide la excitación excesiva sin interferir con la función normal; y los ensayos clínicos han demostrado su eficacia³¹. Más adelante veremos que algunos antihipertensivos que bloquean canales de calcio podrían tener un efecto similar³².

El uso clínico de anticolinesterásicos y memantina se revisó hace poco³⁰. Su eficacia es limitada, lo que llevó al NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) a retirarlos del arsenal terapéutico de los consultorios del Reino Unido³³. Esta medida causó reclamos de laboratorios y asociaciones de pacientes; pero los tribunales han dado la razón a NICE³⁴.

4. Intervenciones para mejorar el trofismo neuronal. Existen varios fármacos con un supuesto efecto neurotrófico que ya casi no se usan (piracetam, nicergolina, piritinol). El factor de crecimiento neural (FCN) es útil en el trofismo neuronal y promueve la sobrevida de neuronas colinérgicas³⁵. En la EA inicial un déficit de FCN condicionaría la pérdida de neuronas del núcleo basal de Meynert. En animales se restauran con la inyección local de FCN, pero no atraviesa la barrera hematoencefálica y la administración intratecal en humanos no fue tolerada. En animales hay observaciones promisorias: un FCN conjugado que pasa la barrera e implantes de células genéticamente modificadas para producir FCN³⁵. En un pequeño grupo de pacientes se hizo un implante de fibroblastos autólogos modificados para producir FCN, con resultados clínicamente satisfactorios; en una autopsia se demostró la viabilidad del implante³⁶. Sin embargo, esta terapia podría tener un efecto limitado, ya que en la EA la patología es extensa.

La cerebrolisina es una mezcla de péptidos extraídos del cerebro de cerdo, con funciones semejantes al FCN, que atraviesa la barrera hematoencefálica. Su eficacia sería similar a la de los anticolinesterásicos³⁷, pero todavía no ha alcanzado un reconocimiento global; una revisión sobre FCN en EA no la menciona³⁵. Por otra parte, la administración endovenosa la hace incómoda.

TERAPIAS BASADAS EN LA EPIDEMIOLOGÍA

Varias terapias promisorias se basan en observaciones epidemiológicas:

- uso de AINES y antioxidantes;
- estatinas;
- reemplazo hormonal;
- antihipertensivos.

1. Antiinflamatorios no esteroidales y antioxidantes. La inflamación y la oxidación anormales contribuyen a la progresión de la EA. Hay interacción de factores y, por ejemplo, algunas citocinas (IL-6, IL-1 β , factor de necrosis tisular α) secretadas por microglia, glía o neuronas pueden inducir la síntesis de PPA. A su vez esta proteína o el BA pueden hacer que astrocitos y microglías en cultivo expresen esas citocinas²⁶.

Estudios epidemiológicos transversales con AINES (especialmente indometacina e ibuprofeno) sugieren que su uso por más de 2 años reduce el riesgo de EA³⁸. Hace poco se presentó un caso con notable mejoría cognitiva con la inyección de etanercept (inhibidor de la citocina TNF, usado en artritis reumatoide) en el espacio periespinal cervical³⁹; pero lo espectacular del resultado y otros antecedentes nos obligan a ser muy cautos antes de llegar a una conclusión. En las placas seniles existe actividad inflamatoria y los AINES pueden disminuir la producción de BA en cultivos de neuronas o en RT. Sin embargo, estudios prospectivos con prednisona, cloroquina, celecoxib y rofecoxib han sido negativos^{1,16,38}.

Entre los antioxidantes encontramos vitamina E, extractos de ginkgo biloba, de curcumin y de té verde. La vitamina E captura radicales libres e inhibe la peroxidación lipídica que daña las membranas celulares. Está disminuida en la EA, y puede mejorar la capacidad cognitiva de ratones viejas o RT⁴⁰. Algunos estudios epidemiológicos sugerían que disminuía el riesgo de EA, pero otros fueron negativos e incluso mostraron aumento de mortalidad⁴¹. Un estudio sobre antioxidantes en la dieta ingerida en la edad media de la vida demostró que no influía en las demencias de la edad avanzada⁴². En cambio, otro trabajo reciente sugiere que los hombres que tuvieron un suplemento de betacaroteno durante 18 años (y no sólo el último) tuvieron menor deterioro cognitivo⁴³. En pacientes con DCL se demostró que ni la vitamina E ni el donepezilo reducían el riesgo de EA o la involución cerebral a los 3 años^{44,45}.

2. Estatinas. Existen razones biológicas y observaciones patológicas para esperar que ayudarán a prevenir la EA⁴⁶. Miida señala que el cerebro tiene 2% del peso corporal y 25% del colesterol, especialmente en la mielina⁴⁷. Las estatinas bloquean la HMG-CoA reductasa hepática y la síntesis de colesterol, pero estudios clínicos preliminares mostraron que prote-

gerían contra la EA incluso con el mismo nivel de colesterol que los controles. Este efecto pleiotrópico se debería a múltiples mecanismos: inhiben la isoprenilación de proteínas pequeñas, lo que favorece su asociación con membranas celulares; favorecen la vasodilatación al aumentar el NO; tienen efecto antitrombótico, inhiben la adhesión de leucocitos y la agregación plaquetaria; tienen efecto antiinflamatorio; favorecen o inhiben la angiogénesis (según la dosis); al disminuir el colesterol de las membranas celulares favorecen la vía no amiloidogénica; y pueden inhibir la fosforilación de tau⁴⁶. Sin embargo, no se ha logrado demostrar su eficacia en prevención ni tratamiento de la EA^{16,47}.

3. Estrógenos. Su relación con la EA ha sido discutida por años. Algunos estudios sugirieron que en la postmenopausia disminuían el riesgo de demencia. En forma experimental se han comprobado efectos potencialmente benéficos en vasos, sistema colinérgico y como antioxidantes^{1,16}. Pero los estudios prospectivos han sido inconsistentes e incluso se detectó mayor riesgo de demencia en mayores de 65 años (¿por eventos isquémicos y tromboembólicos?). En una publicación reciente el uso prolongado de hormonas en mujeres de 65 años o más mostró un efecto negativo en memoria verbal y una tendencia positiva en memoria visual, sin efectos en otros aspectos⁴⁸. Massoud concluye que hay evidencia en contra de su uso en DCL⁴⁹.

4. Antihipertensivos. La hipertensión arterial aumenta el riesgo de accidentes cerebrovasculares y demencia vascular; además, la hipoxia estimula la angiogénesis, el nuevo endotelio secreta PPA y aumenta la producción de BA³². Su tratamiento disminuye el riesgo de accidentes cerebrovasculares, demencia vascular y microangiopatía. Con respecto a EA las evidencias son menos claras. Algunos autores señalan que reduce el riesgo de EA⁵⁰, otros señalan que no está demostrado⁵¹, o que la prevención se observa con fármacos bloqueadores de los canales de calcio como el nitrendipino y no con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina³².

5. Otros fármacos. Dehidroepiandrosterona (DHEA) y ácidos grasos omega 3. La DHEA disminuye con el envejecimiento e influye en la neurotransmisión por glutamato y GABA, pero no ha demostrado eficacia⁵².

Los ácidos grasos omega 3 podrían influir en varias enfermedades; pero la evidencia es insuficiente⁵³.

PREVENCIÓN NO FARMACOLÓGICA

Estas terapias incluyen alimentación, actividad física y actividad social/cognitiva. La dieta mediterránea tiene prestigio; implica consumir poca carne roja, abundante pescado, frutas, cereales, verduras, aceite de oliva, algo de vino. Su beneficio dependería del alto contenido de antioxidantes y las bajas calorías⁵⁴, pero la importancia del consumo de antioxidantes ha sido cuestionada⁴¹. La eficacia de los ácidos grasos omega 3 del pescado sería marginal o poco significativa⁵³. El vino tinto, en cambio, cuyos polifenoles podrían inhibir y desestabilizar la formación de fibrillas de BA⁹, tendría un efecto positivo¹⁶.

El ayuno en el gusano *Caenorhabditis elegans* y otros organismos aumenta la duración de la vida; y se ha señalado que hay menos EA en países con restricción calórica⁵⁴. En RT la restricción calórica activa sirtuinas que promueven la actividad α secretasa, disminuyen la actividad β secretasa y reducen la formación de BA¹².

En adultos mayores las actividades sociales se asocian a mejor memoria y capacidad verbal, y menor riesgo de deterioro y EA⁴⁹. Sin embargo, ello podría deberse a que el paciente subclínico reduce sus actividades⁵⁵. Algo semejante sucede con la actividad física; hay estudios que la asocian con menos deterioro, pero también hay estudios negativos⁴⁹.

CONCLUSIONES

Los medicamentos que actualmente se usan para tratar la EA (donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina, cerebrolisina) tienen una eficacia limitada y no deben ser indicados en forma automática. Con respecto a la prevención farmacológica, no hay fármacos seguros. El uso de donepezilo en DCL retrasa el comienzo de la demencia, pero a los 3 años no hubo diferencia entre los que usaron el fármaco o un placebo; la terapia inmunológica parece muy promisoriosa, pero todavía no es una realidad; los antihipertensivos protegerían del daño vascular más que de la EA; no se ha comprobado la utilidad de estatinas

ni antioxidantes. Sin embargo hay muchas investigaciones promisorias en marcha, experimentales y clínicas (pero lo mismo dijimos hace más de 20 años)²⁹. Por la complejidad de la EA es posible que en el futuro se usen terapias combinadas, para lograr un efecto sinérgico⁵⁶.

Con respecto a los estilos de vida saludables (dieta mediterránea, ejercicio, actividades intelectuales y sociales) tampoco existen evidencia incontestables de su eficacia, pero contribuyen a la salud cardiovascular y al bienestar general, y deben ser recomendadas.

REFERENCIAS

1. BLENNOW K, DE LEÓN MJ, ZETTREBERG H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006; 368: 387-403.
2. http://www.ssms.cl/uploads/media/encuesta_de_salud_2004.pdf
3. LEVEY A, LAH J, GOLDSTEIN F, STEENLAND K, BLIWISSE D. Mild cognitive impairment: an opportunity to identify patients of high risk for progression to Alzheimer's disease. *Clin Ther* 2006; 28: 991-1001.
4. DONOSO A. *La enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. 4ª ed, Ed Universitaria, Santiago, 2007.
5. CITRON M. Strategies for disease modification in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 677-85.
6. LIN MT, BEAL F. Alzheimer's APP mangles mitochondria. *Nature Medicine* 2006; 12: 1241-3.
7. MASTERS C, BEYREUTHER K. Alzheimer's centennial legacy: prospects for rational therapeutic intervention targeting the A β amyloid pathway. *Brain* 2006; 129: 2823-39.
8. ASHE KH. A tale about tau. *N Engl J Med* 2007; 357: 933-5.
9. HAMAGUCHI T, ONO K, YAMADA M. Anti-amyloidogenic therapies: strategies for prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 1538-52.
10. FISHER. A. M1 muscarinic agonists: their potential in treatment and as disease-modifying agents in Alzheimer's disease. *Drug Dev Res* 2000; 50: 291-7.
11. HOCK C, MADDALENA A, RASCHIG A, MÜLLER-SPAHN F, ESCHWEILER G, HAGER K ET AL. Treatment with the selective muscarinic m1 agonist talsaclidine decreases cerebrospinal fluid levels of A42 in patients with Alzheimer's disease. *Amyloid* 2003; 10: 1-6.
12. QIN W, YANG T, HO L, SHAO Z, WANG J, CHEN L ET AL. Neuronal SIRT1 activation as a novel mechanism underlying the prevention of Alzheimer disease amyloid neuropathology by caloric restriction. *JBC* 2006; 281: 21745-54.
13. CHERNY RA, ATWOOD CS, XILINAS ME, GRAY DN, JONES WD, McLEAN CA ET AL. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits β -amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron* 2001; 30: 665-76.
14. RITCHIE CW, BUSH AI, MACKINNON A, MacFARLANE S, MASTWYK M, MacGREGOR L ET AL. Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting β amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1685-91.
15. AISEN PS, GAUTHIER S, VELLAS B, BRIAND R, SAUMIER D, LAURIN J, GARCEAU D. Alzhemed: a potential treatment for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4: 473-8.
16. KAWAS C. Medications and diet: protective factors for AD? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20: S89-S96.
17. FITZPATRICK A, FRIED LP, WILLIAMSON J, CROWLEY P, POSEY D, KWONG L ET AL. Recruitment of the elderly into a pharmacologic prevention trial: the Gingko evaluation of memory study experience. *Contemp Clin Trials* 2006; 27: 541-53.
18. ADESSI C, SOTO C. Beta-sheet breaker strategy for the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Dev Res* 2002; 56: 193-4.
19. BEHRENS MI, VERGARA F. Cien años de la enfermedad de Alzheimer. La inmunoterapia ¿una esperanza? *Rev Med Chile* 2007; 135: 103-10.
20. JANUS C, PEARSON J, MCLAURIN J, MATHEWS PM, JIANG Y, SCHMIDT SD ET AL. A beta peptide immunization reduces behavioral impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 979-82.
21. KLAFKI H-W, STAUFENBIEL M, KORNHUBER J, WILTFANG J. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129: 2840-55.
22. ORGOGOZO JM, GILMAN S, DARTIGUES JF, LAURENT B, PUEL M, KIRBY LC ET AL. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 2003; 61: 46-54.
23. FERRER I, BOADA ROVIRA M, SPANCHEZ ML, REY MJ, COSTA JUSSÁ F. Neuropathology and pathogenesis of encephalitis following amyloid-beta immunization in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2004; 14: 11-20.
24. <http://www.alzforum.org/drg/detail.asp?id=101>
25. DODEL RC, DU Y, DEPBOYLU C, HAMPEL H, FROLICH L, HAAG A ET AL. Intravenous immunoglobulin containing antibodies against β amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004; 75: 1472-4.
26. ORELLANA D, QUINTANILLA R, MACCIONI R. Neuroprotective effect of TNF alfa against the beta-amyloid neurotoxicity mediated by CDK5 kinase. *Biochem Biophys Acta* 2007; 1773: 254-63.
27. TERAO T, NAKANO H, INOUE Y, OKAMOTO T, NAKAMURA J, IWATA N. Lithium and dementia, a preliminary study. *Prog Neuro-Psychopharm Biol Psych* 2006; 30: 1125-8.

28. ARRIAGADA PV, GROWDON JH, HEDLEY-WHYTE ET, HYMAN BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42: 631-9.
29. DONOSO A. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Med Chile* 1991; 119: 452-7.
30. FUENTES P, SLACHEVSKY A. Enfermedad de Alzheimer: actualización en terapia farmacológica. *Rev Med Chile* 2005; 133: 224-30.
31. REISBERG B, DOODY R, STÖFFLER A, SCHMITT F, FERRIS S, MÖBIUS HJ. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 49-54.
32. HANON O, FORETTE F. Prevention of dementia: lessons from SYST-EUR and PROGRESS. *J Neurol Sci* 2004; 226: 71-4.
33. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): *Dementia*. Clinical guideline 42, November 2006.
34. DYER O. High Court backs NICE's decision on Alzheimer's drugs. *BMJ* 2007; 335: 319.
35. WILLIAMS BJ, ERIKSDOTTER-JONHAGEN M, GRANHOLM A-C. Nerve growth factor in treatment and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2006; 80: 114-28.
36. TUSZYNSKI MH, THAL L, PAY M, SALMON DP, BAKAY R, PATEL P ET AL. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat Med* 2005; 11: 551-5.
37. ALVAREZ XA, CACABELOS R, LAREDO M, COUCEIRO V, SAMPEDRO C, VARELA M ET AL. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13: 44-54.
38. TOBINICK E, GROSS H. Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration. *J Neuroinflammation* 2008; 5: 3. DOI: 10.1186/1742-2094-5-2.
39. SZEKELY CA, THORNE JE, ZANDI PP, EK M, MESSIAS E, BREITNER JC, GOODMAN SN. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 159-69.
40. ISAAC M, QUINN R, TABEL N. *Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. N°: CD002854. DOI: 10.1002/14651858.CD002854.
41. MILLER ER 3RD, PASTOR-BARRIUSO R, DALAL D, RIEMERSMA RA, APPEL IJ, GUALLAR E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 37-46.
42. LAURIN D, MASAKI K, FOLEY D, WHITE L, LAUNER L. Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia. The Honolulu-Asis Aging Study. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 959-67.
43. GRODSTEIN F, KANG JH, GLYNN RJ, COOK NR, GAZIANO JM. A randomized trial of beta carotene supplementation and cognitive function in men: The Physicians' Health Study II. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2184-90.
44. PETERSEN RC, THOMAS RG, GRUNDMAN M, BENNETT D, DOODY R, FERRIS S ET AL. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2379-88.
45. JACK CR, PETERSEN RC, GRUNDMAN M, JIN S, GAMST A, WARD CH ET AL. Longitudinal MRI findings from the vitamin E and donepezil treatment study for MCI. *Neurobiol Aging* 2007; doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.004.
46. LI G, LARSON EB, SONNEN JA, SHOFER JB, PETRIE EC, SCHANTZ A ET AL. Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 68:878-885.
47. MIIDA T, TAKAHASHI A, IKEUCHI T. Prevention of stroke and dementia by statin therapy: experimental and clinical evidence of their pleiotropic effects. *Pharmacol Ther* 2007; 113: 378-93.
48. RESNIK SM, MAKI P, RAPP S, ESPELAND M, BRUNNER R, COKER J ET AL. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol & Metab* 2006; 91: 1892-1810.
49. MASSOUD F, BELLEVILLE S, KIRK J, CHERTKOW H, NASREDDINE Z, JOANETTE Y ET AL. Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia. Part B, therapy. *Alzheimer & Dementia* 2007; 3: 283-91.
50. PEILA R, WHITE LR, MASAKI K, PETROVICH H, LAUNER L. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke* 2006; 37: 1165-70.
51. MCGUINNESS B, TODD S, PASSMORE P, BULLOCK R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD004034. DOI: 10.1002/14651858.CD004034.pub2.
52. GRIMLEY EVANS J, MALOUF R, HUPPERT F, VAN NIEKERK JK. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function in healthy elderly people. 2007. www.cochrane.org/reviews/en/ab006221.html-17k
53. BOURRE J-M. Dietary omega-3 fatty acids for women. *Biomed & Pharmacoth* 2007; 61: 105-12.
54. STEELE M, STUCHBURY G, MÜNCH G. The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. *Exp Gerontol* 2007; 41: 28-36.
55. SACZYNSKI JS, PFEIFER L, MASAKI K, KORF E, LAURIN D, WHITE L ET AL. The effect of social engagement on incident dementia. The Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 433-40.
56. STANDRIDGE JB. Current status and future promise of pharmacotherapeutic strategies for Alzheimer's disease. *J Am Med Dir Assoc* 2006; 7: S46-S51.