

Revisión

Opciones terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Therapeutic options in the treatment of Alzheimer's disease

Alonso M¹, Villa-Hermosilla MC¹, Fraguas-Sánchez AI^{1,2}, Fernández-Carballido A^{1,2*}, Barcia E^{1,2}

¹Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

²Instituto Universitario de Farmacia Industrial. Universidad Complutense de Madrid

*Correspondencia: afernand@ucm.es

Recibido: 05.07.21; aceptado: 13.07.21

Resumen: La enfermedad de Alzheimer es hoy en día la principal causa de demencia en el mundo. Aunque las causas que la desencadenan no están esclarecidas, si se conocen los mecanismos que inducen la muerte neuronal; acumulación de péptido β -amiloide, precipitados de proteína-Tau hiperfosforilada y daño por especies reactivas de oxígeno a las membranas de las células. Debido a su carácter multifactorial esta enfermedad carece de un tratamiento eficaz, tan sólo es posible ralentizar su avance. Los tratamientos más utilizados incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina; sin embargo, en ocasiones es necesario el uso de antiinflamatorios no esteroideos, neuroprotectores y/o anticuerpos monoclonales.

Abstract: Alzheimer's disease is the leading cause of dementia in the world today. The very first causes of this pathology are not clear, however, the mechanisms that induces neuronal death are known. These mechanisms are the accumulation of peptide $A\beta$, the precipitation of hyperphosphorylated Tau protein and the damage caused by reactive oxygen species. As this disease has a multifactorial development, there is no effective treatment. Current treatments are only capable of slowing the progress of the disease. The most widely used treatments in this pathology are acetylcholinesterase inhibitors and memantine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, neuroprotectors and monoclonal antibodies are also studied for their use in.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, β -amiloide, proteína-Tau, donepezilo, memantina, aducanumab. **Keywords:** Alzheimer's disease, amyloid- β , Tau-protein, donepezil, memantine, aducanumab.

La OMS define las demencias como "un síndrome, generalmente de naturaleza crónica o progresiva, que se caracteriza por un deterioro de la función cognitiva más allá de lo que podría considerarse consecuencia de un envejecimiento normal" [1] (OMS, 2013). En 1908, Alois Alzheimer identificó una serie de afecciones en el tejido

cerebral de sus pacientes que le permitieron describir lo que hoy conocemos como enfermedad de Alzheimer (EA).

La EA es a día de hoy la patología neurodegenerativa más común [1]. Representa entre el 50 y el 75 % de los casos de demencia en el mundo [2],

afectando a más de 50 millones de personas sólo en 2019 [3]. La incidencia de esta enfermedad se duplica cada 5 años a partir de los 65 años, estimándose que más del 30 % de las personas mayores de 85 años la padecen.

La pérdida progresiva de neuronas asociada a esta enfermedad supone una reducción de calidad de vida para el paciente y su familia que empeora con el tiempo. Debido al deterioro de las áreas cognitivas del cerebro, responsables del aprendizaje y la memoria, el paciente experimenta dificultades a la hora de expresarse, organizar sus pensamientos o recordar eventos de su vida diaria. A medida que la enfermedad progresa, los pacientes van requiriendo cada vez de más ayuda, incluso en las tareas más sencillas, como pueden ser atarse los cordones, vestirse, o ya en las últimas etapas, comer. Debido a este fenómeno de dependencia que llega a ser completa, esta enfermedad supone un importante impacto económico y social. A menudo a las familias les supone un gran esfuerzo verse obligadas a requerir de ayudas externas para poder ocuparse de un pariente que padece la enfermedad y poder pagar, al mismo tiempo, los costes de una medicación crónica. A todo ello hay que sumarle el nada despreciable impacto emocional que genera el deterioro cognitivo de un ser querido.

Anatomía patológica

Actualmente la EA se considera una enfermedad multifactorial y, si bien sus causas no están del todo esclarecidas, su desarrollo sí parece tener una serie de factores comunes [4]. Entre las características propias de esta patología neurodegenerativa podemos destacar la acumulación de péptido β -amiloide ($A\beta$) en el medio extracelular, la formación de ovillos de proteína Tau en el citoplasma celular, el incremento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y la presencia de neuroinflamación [5].

- **Acumulación de placas de péptido $A\beta$:**

La hipótesis amiloide sugiere que el proceso de neurodegeneración se produce debido a la acumulación del péptido β -amiloide, que es insoluble en el medio extracelular. Este péptido procede del metabolismo de la proteína precursora de amiloide (APP), presente en la membrana de la célula.

APP presenta dos vías de metabolización: la vía no amiloidogénica, en la cual interviene una α -secretasa y da lugar a $A\alpha$ que es interiorizado y degradado por la propia célula y la vía amiloidogénica, en la cual intervienen BACE-1 (β -site-APP-cleaving enzyme-1), una β y una γ -secretasa, en la cual se genera $A\beta$ [6] (figura 1).

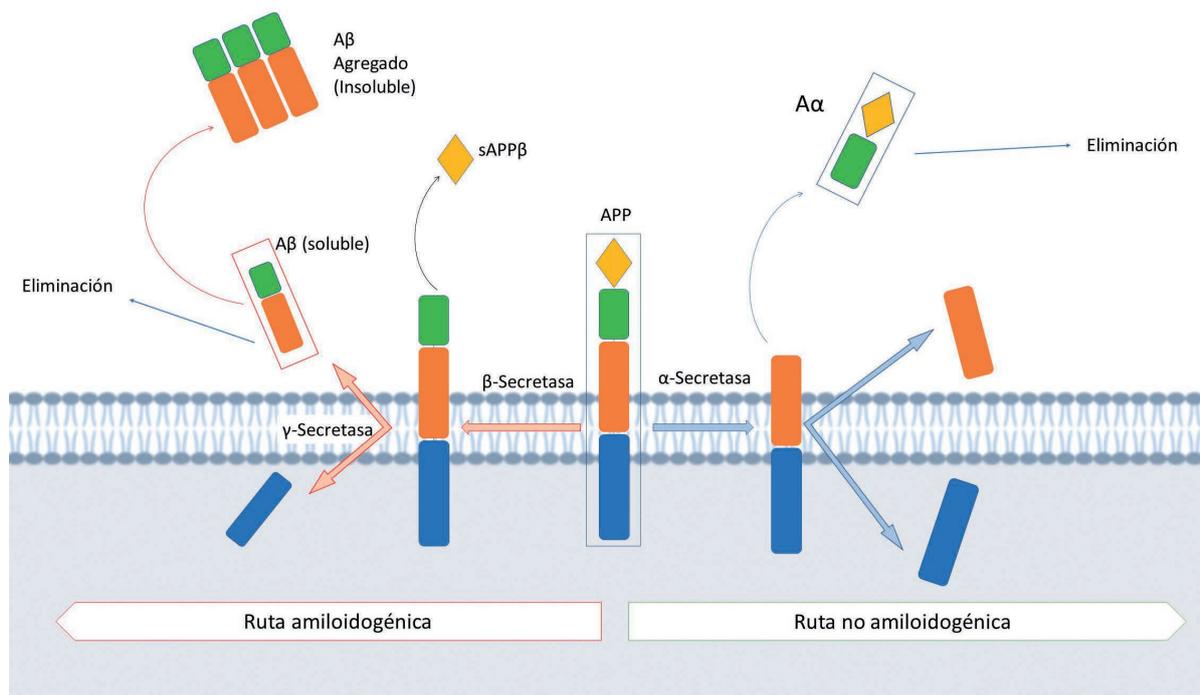


Figura 1. Rutas de degradación de APP y formación de $A\beta$.

En condiciones fisiológicas, el metabolismo se produce principalmente por la α -secretasa, encontrándose la producción de $A\beta$ muy disminuida. $A\beta$ es un fragmento soluble y puede ser retirado por los astrocitos [5, 7]. El problema surge cuando durante la EA, BACE-1 se encuentra sobreestimulada, desplazando el proceso hacia la formación de $A\beta$. Grandes concentraciones de este péptido amiloide dan lugar a agregados insolubles, que originan las conocidas como “placas seniles”, responsables del daño y muerte celular de las neuronas colindantes [7].

• **Ovillos neurofibrilares de proteína Tau:**

La proteína Tau (p-Tau) es, en ausencia de patología, una proteína que contribuye al normal mantenimiento de la estructura de las neuronas. No obstante, durante la EA se produce un incremento en la actividad de la glicógeno-sintasa quinasa 3 β (GSK3 β) y la calmodulin-quinasa II (CAMKII), que introducen gran número de grupos fosfato en los residuos de serina de la proteína p-Tau [4, 8]. Esta hiperfosforilación de la proteína genera un cambio en su conformación

hacia una β -hélice insoluble [9, 10]. La acumulación en el citoplasma de fibras de p-Tau insoluble altera y daña la membrana celular activando en la neurona una vía apoptótica [4].

• **Especies reactivas de oxígeno (ROS):**

La presencia de precipitados de proteína p-Tau en el citosol produce al mismo tiempo una disfunción en las mitocondrias, alterando la cadena de transporte de electrones e incrementando la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el medio intracelular [11]. El incremento intracelular de ROS aumenta, a su vez, la actividad de la BACE-1 y de GSK3 β , incrementando así los niveles de $A\beta$ y p-Tau. Esto, unido a la peroxidación de los fosfolípidos de las membranas celulares, consecuencia de la presencia de ROS, aumenta aún más el daño en la mitocondria generando un bucle positivo en la formación de especies reactivas [12] (figura 2). Este ciclo de acumulación de ROS termina dañando el DNA celular e induciendo la apoptosis celular por la vía de la caspasa-3 [13].

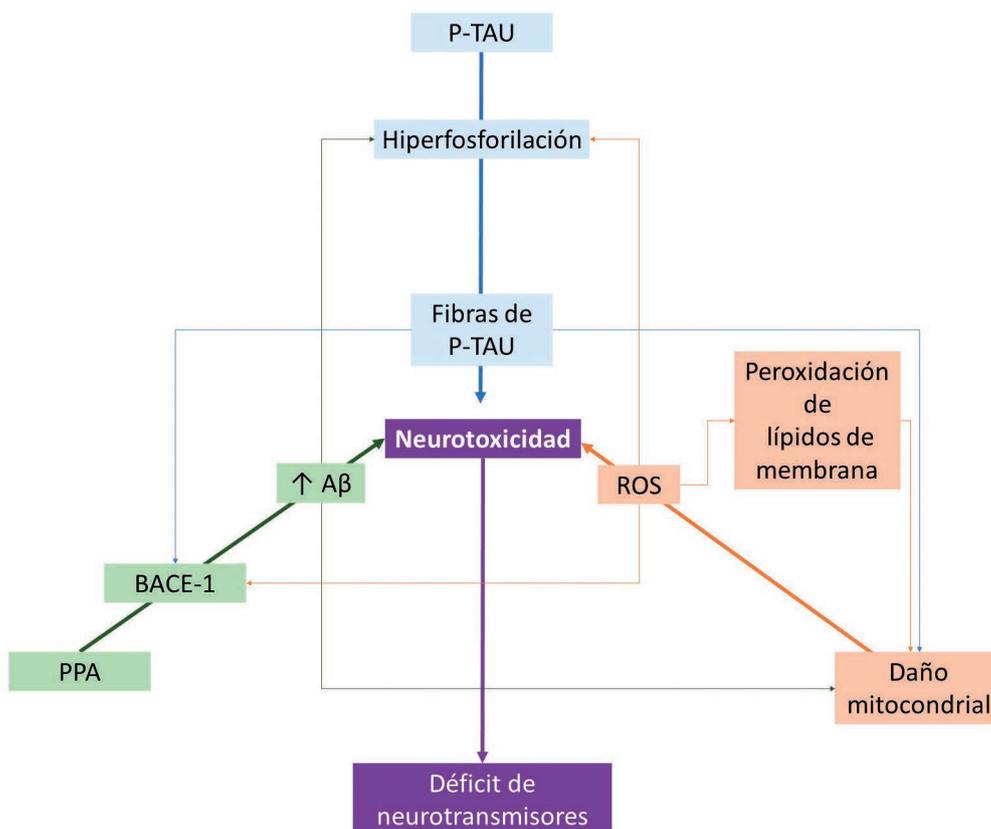


Figura 2. Esquema de distintas rutas que llevan a la muerte neuronal en el Alzheimer.

- **Neuroinflamación:**

La neuroinflamación es una respuesta en el SNC caracterizada por la acumulación de células de la glía, evento que aparenta tener gran importancia durante la EA. Tradicionalmente, el cerebro se ha considerado como un órgano con “privilegios inmunes”, es decir, debido a la existencia de la BHE, el cerebro parecía estar aislado de una respuesta inmune convencional [14]. No obstante, en la década de 1990 quedó evidenciado que los fármacos antiinflamatorios podían tener un efecto protector frente a la progresión de la EA [15].

Como se ha podido ver, ninguno de los procesos destacados en la EA sucede de manera aislada, sino que todos ellos se ven entrelazados y son a la vez causa y consecuencia de los demás (figura 2).

Diagnóstico de la EA:

La EA se caracteriza por ser un proceso que, en general, tiene una progresión bastante lenta, pudiendo pasar años hasta que se manifiestan los primeros síntomas. Esto se debe a que el cerebro es, en un principio, capaz de suplir la pérdida de algunas de sus neuronas mediante la actividad de las supervivientes. Este dato, que aparenta ser positivo, tiene sin embargo un lado muy negativo: cuando los síntomas de la EA son evidentes el daño cerebral es ya muy avanzado.

Actualmente el diagnóstico de la EA se basa principalmente en la aplicación de criterios clínicos, ya que hasta la fecha no se han establecido marcadores biológicos que permitan su identificación con la fiabilidad y especificidad necesarias [16]. Esto conlleva dos importantes problemas: el primero, la enfermedad no se puede diagnosticar hasta la aparición de los primeros síntomas, presentando así un periodo subclínico durante el cual el paciente permanece sin tratamiento; y el segundo, la posibilidad de diagnosticar erróneamente otro tipo de demencia u afección que se corresponda con los síntomas iniciales de la EA [16].

Tratamiento de la EA:

Actualmente la EA carece de un tratamiento

eficaz que permita su curación; por tanto, se emplean tratamientos que permitan reducir su progresión, disminuir sus síntomas y mantener en lo posible la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento de la EA puede abarcar desde una terapia de rehabilitación y fisioterapia hasta un tratamiento farmacológico. Dada la temática de esta memoria, abordaremos los tratamientos farmacológicos más habituales.

Tratamientos aprobados:

- **Inhibidores de la acetilcolinesterasa:**

Los inhibidores de la colinesterasa son en la actualidad los agentes terapéuticos más utilizados en el tratamiento sintomático de la enfermedad. La acetilcolina es sintetizada en las neuronas presinápticas a partir de sus precursores; colina y acetil-coenzima A que, por acción del enzima acetilcolinesterasa, dan lugar a la acetilcolina. Durante la EA la disfunción neuronal, al igual que la reducción del número de estas células, da lugar a una disminución de este neurotransmisor, originando gran parte de los síntomas asociados a la enfermedad.

El uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa busca aumentar los niveles sinápticos de este neurotransmisor, al disminuir su eliminación mediante la acetilcolinesterasa y la butilcolinesterasa.

Este tipo de terapia, si bien obtiene unos buenos resultados iniciales, presenta dos problemas de gran importancia: en primer lugar, se produce un fenómeno de tolerancia y requiere un incremento de la dosis progresivo. En segundo lugar, presenta un elevado índice de abandono, ya que son muy numerosos los efectos adversos que ocasiona su administración crónica, principalmente efectos extrapiramidales [17].

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa están principalmente indicados para los primeros estadios de la EA, cuando su actividad permite la reducción de los síntomas. A medida que el daño neuronal progresa, los beneficios de este tipo de terapia se van reduciendo. A este grupo de fármacos pertenecen la tacrina, el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina.

Tacrina:

Tacrina es un inhibidor de la colinesterasa a nivel del SNC capaz de actuar como agonista colinérgico indirecto al incrementar, también, la producción de acetilcolina. Fue el primer inhibidor de la colinesterasa aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, bajo el nombre comercial Cognex® [18]. Aunque presenta cierta selectividad por la colinesterasa a nivel central, este fármaco también inhibe la butilcolinesterasa, dando lugar a bastantes efectos adversos.

El clorhidrato de tacrina sufre en el organismo un importante efecto de primer paso después de su administración, permitiendo una biodisponibilidad del 5-30 %, que aumenta de forma lineal con la dosis. Su semivida de eliminación oscila de 1,5 a 4 horas, siendo metabolizado por la enzima CYP1A2 del citocromo P-450 [19].

Junto con sus efectos adversos, el principal inconveniente de este fármaco ha resultado ser su toxicidad hepática y la sospecha de poder resultar carcinogénico. Aunque no hay muertes registradas por daño hepático asociado a tacrina, si se ha observado que incrementa los niveles de enzimas hepáticas entre un 60 a un 90 % en tratamientos prolongados. De hecho, la biopsia del hígado de un paciente de 76 años sin antecedentes de hepatitis B o C, en tratamiento de 8 semanas con este fármaco, mostró hepatitis lobular [19].

Actualmente la tacrina está aprobada para su uso por la FDA, pero no se comercializa en España.

Donepezilo:

Es un derivado de piperidina que actúa como inhibidor reversible de la colinesterasa. A diferencia de otros inhibidores, donepezilo actúa principalmente sobre la colinesterasa presente en el SNC, siendo su afinidad 1.000 veces más potente por esta enzima que por la butilcolinesterasa, que está presente en el sistema nervioso periférico.

A diferencia de lo que ocurre con la tacrina, el donepezilo no presenta toxicidad hepática. Este fármaco ha demostrado la misma

eficacia clínica que otros inhibidores de la colinesterasa, no siendo capaz de frenar el avance de la enfermedad, pero sí retrasando la progresión de sus síntomas [20].

La absorción oral del donepezilo permite alcanzar los niveles plasmáticos máximos a las 3-4 horas de su administración [21]. En su distribución circula unida en un 95 % a proteínas plasmáticas, y presenta una semivida plasmática de eliminación prolongada, de unas 70 horas. Se excreta en parte inalterado en orina y también metabolizado por el citocromo P-450 [22].

La toxicidad del donepezilo se encuentra principalmente asociada a la sobredosificación, dando lugar a crisis colinérgicas que cursan con náuseas violentas, vómitos, salivación, sudores, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria, convulsiones y colapso.

En España, el donepezilo se comercializa tanto como genérico como bajo los nombres comerciales de Aricept®, Donebrain®, Lixben®, Pezimax®, Uxazen® y Yasnal® desde 1998.

Rivastigmina:

La rivastigmina es un carbamato con actividad inhibidora de la colinesterasa.

Desde su introducción al uso clínico se ha notificado al menos un caso clínicamente relevante de daño hepático con ictericia leve. Por ello se ha establecido que es un fármaco con potencial de causar daños en el hígado. En la actualidad se desconoce el mecanismo por el cual se produce el daño hepático: se ha descartado la posibilidad de que se deba a un incremento en la actividad metabólica y podría estar relacionado con causas inmunes [20].

En España, la rivastigmina se comercializa también como genérico y bajo los nombres de Alzerta®, Exelon®, Nimastid®, Prometax® y Rivanex® desde 1998.

Galantamina:

La galantamina es un alcaloide que actúa como inhibidor selectivo y reversible de la colinesterasa y, además, como agonista indirecto al estimular la acción de la

acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, uniéndose a un lugar alostérico.

La absorción de la galantamina es relativamente rápida permitiendo alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas pasada 1 hora de su administración oral, con una biodisponibilidad del 88,6 %. Su semivida es de 7-8 horas, metabolizándose en un porcentaje elevado (alrededor del 75 %) por el CYP2D6 del citocromo P-450 y también parte se excreta inalterada por orina.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave su semivida plasmática de eliminación se ve incrementada significativamente. Puede presentar toxicidad hepática, que en ocasiones conduce a hepatitis, al igual que se puede observar un incremento en las enzimas hepáticas [20].

En España, la galantamina se comercializa como genérico y bajo los nombres comerciales de Galnora[®] y Reminyl[®] desde 2005.

- **Memantina:**

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), con afinidad moderada. Su actividad se centra en modular el efecto causado por el incremento de los niveles de glutamato durante la patología, responsables de causar disfunción neuronal.

Es un fármaco que está indicado para el tratamiento de la enfermedad en sus fases moderadas y avanzadas. Los efectos adversos de la memantina son poco frecuentes y de carácter leve; entre ellos se incluyen confusión, mareos, dolor de cabeza y fatiga [23].

La biodisponibilidad oral de la memantina es prácticamente del 100 %, alcanzado las concentraciones plasmáticas máximas entre las 3-8 horas. La semivida de eliminación de este fármaco oscila entre las 60-100 horas, siendo excretada prácticamente en su totalidad por vía renal de forma inalterada.

Está descrito al menos un caso de hepatotoxicidad clínicamente relevante. En él, un paciente en tratamiento con memantina durante 3 semanas sufrió una hepatitis colestásica aguda de gravedad moderada.

La afección hepática revertió rápidamente al suspender el tratamiento. Dado que no hubo indicios de afectación inmune y que el fármaco no presenta prácticamente metabolismo hepático, se desconocen las causas del daño en este órgano [20].

En España, la memantina se comercializa como genérico y bajo los nombres de Axura[®], Ebixa[®], Lonrela[®], Mantidex[®], Marixino[®], Nabila[®], Nemdate[®], Protalon[®] y Uxamax[®] desde 2002.

- **Anticuerpos monoclonales:**

Aducanumab (Aduhelm[®]) es el primer medicamento aprobado para el tratamiento del Alzheimer en los últimos 20 años. Este fármaco, también conocido como BIIB037, es una inmunoglobulina IgG1 que frena el deterioro cognitivo de los pacientes con Alzheimer al reducir los depósitos de amiloide β , ya que este anticuerpo se une selectivamente a la forma agregada del amiloide β , no a la forma monomérica de esta proteína [24, 25]. En general, este fármaco es bien tolerado por los pacientes, no produce efectos adversos graves administrado a dosis inferiores a 30 mg/kg, siendo los dolores de cabeza el efecto adverso más frecuentemente detectado en los pacientes tratados con este fármaco. Algunos pacientes también manifestaron sufrir mareos, confusión y alteraciones visuales [26]. El aducanumab ya ha recibido la aprobación, por la vía acelerada, por parte de la FDA en junio del 2021, y está también siendo evaluado por la EMA.

En esta misma línea están siendo evaluados otros anticuerpos monoclonales como el bapineuzumab, el cual lleva en estudios de fase III ya varios años [27].

Tratamientos potenciales:

- **Antiinflamatorios:**

Tras aceptarse la posibilidad de que el sistema inmune (SI) tenga un importante papel mediador en el desarrollo de la EA, hay cada vez más estudios en los que se propone el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) para disminuir la neuroinflamación durante la patología y también, para disminuir el riesgo de padecer la enfermedad [24]. Se ha

postulado también que ciertos AINEs son capaces de reducir la producción del péptido A β , disminuyendo la formación de las placas seniles. No obstante, estudios realizados con metaanálisis no mostraron mejoras significativas entre los pacientes tratados con AINES (ácido acetilsalicílico y otros), y los pacientes que recibieron un placebo [25].

• **Neuroprotectores:**

Actualmente el tratamiento con neuroprotectores, el cual busca reducir la progresión de la enfermedad al disminuir la muerte neuronal, es uno de los objetivos diana en la investigación para la EA. Está orientado principalmente a buscar moléculas con actividad contra la producción del péptido A β , antioxidantes que puedan reducir el estrés oxidativo en las neuronas o disminuir la hiperfosforilación de proteína-Tau; incrementado la supervivencia neuronal [30].

Conclusiones:

Durante más de 20 años, la terapia de la enfermedad de Alzheimer se ha centrado en tratamientos que frenen los síntomas físicos debidos al déficit de neurotransmisores, que sólo es capaz de retrasar de manera moderada el progreso neurodegenerativo. La reciente aceptación por la FDA del aducanumab ha puesto fin a un estancamiento de más de 20 años en esta terapia farmacológica y abre la ventana hacia tratamientos centrados en las causas de la neurodegeneración, tales como las placas de A β , acumulación de p-Tau o el daño por estrés oxidativo.

Financiación

Este trabajo no está financiado.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado junto con el grupo de investigación 910939 de la Universidad Complutense de Madrid.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization, Alzheimer's Disease International. (2012). Dementia: a public health priority. Washington, DC: OPS, 2013.
2. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*. 2017;32(8):523–32.
3. Adelina C. The costs of dementia: advocacy, media and stigma. *Alzheimer's Dis Int World Alzheimer Rep* 2019. 2019;100–1. Available from: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019.pdf>
4. Varma VR, Oommen AM, Varma S, Casanova R, An Y, Andrews RM, et al. Brain and blood metabolite signatures of pathology and progression in Alzheimer disease: A targeted metabolomics study. *Vol. 15, PLoS Medicine*. 2018;15(1):e1002482.
5. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:185–204.
6. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M, et al. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloides [Internet]. *Neurología*. 2018;33(1):47-58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.012>
7. Rajasekhar K, Chakrabarti M, Govindaraju T. Function and toxicity of amyloid beta and recent therapeutic interventions targeting amyloid beta in Alzheimer's disease. *Chem Commun [Internet]*. 2015;51(70):13434–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/C5CC05264E>
8. Ebrahimpour S, Esmaili A, Beheshti S. Effect of quercetin-conjugated superparamagnetic iron oxide nanoparticles on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:6311–24.

9. Tang Z, Bereczki E, Zhang H, Wang S, Li C, Ji X, et al. Mammalian target of rapamycin (mTor) mediates tau protein dyshomeostasis: Implication for Alzheimer disease. *J Biol Chem*. 2013;288(22):15556–70.
10. Fitzpatrick AWP, Falcon B, He S, Murzin AG, Murshudov G, Garringer HJ, et al. Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease. *Nature*. 2017;547(7662):185–90.
11. Chen Z, Zhong C. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull*. 2014;30(2):271–81.
12. Tönnies E, Trushina E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2017;57(4):1105–21. Available from: <https://www.medra.org/servelet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-161088>
13. Tavakkoli A, Iranshahi M, Hasheminezhad SH, Hayes AW, Karimi G. The neuroprotective activities of natural products through the Nrf2 upregulation. *Phyther Res* [Internet]. 2019;33(9):2256–73. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.6427>
14. Carson MJ, Doose JM, Melchior B, Schmid CD, Ploix CC. CNS immune privilege: hiding in plain sight. *Immunol Rev* [Internet]. 2006;213(1):48–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16972896>
15. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease. *Neurology* [Internet]. 1996;47(2):425–32. Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.47.2.425>
16. Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol* [Internet]. 2010;51(8):471–80. Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2010501>
17. Sicras A, Rejas J. Patrón de persistencia de tratamientos anticolinesterásicos en la demencia tipo Alzheimer: análisis comparativo retrospectivo de donepezilo, rivastigmina y galantamina. *Rev Neurol* [Internet]. 2004;39(4):312-6. Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2004292>
18. Jarrott B. Tacrine: In vivo veritas. *Pharmacol Res* [Internet]. 2017;116:29–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661816313974>
19. Samuels SC, Davis KL. A Risk-Benefit Assessment of Tacrine in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Drug Saf* [Internet]. 1997;16(1):66–77. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00002018-199716010-00005>
20. LiverTox. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Alzheimer Disease Agents. [Updated 2020 Feb 3]
21. Rogers SL, Friedhoff LT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following single oral doses. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1998;46(S1):1–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2125.1998.0460s1013.x>
22. Tiseo PJ, Perdomo CA, Friedhoff LT. Metabolism and elimination of 14 C-donepezil in healthy volunteers: a single-dose study. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1998;46(S1):19–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2125.1998.0460s1019.x>
23. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, et al. Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil. *JAMA* [Internet]. 2004;291(3):317. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.291.3.317>
24. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* [Internet]. 2016;537(7618):50–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature19323>
25. Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801—the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer's disease with potential for near term approval. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2020;12(1):95. Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-020-00663-w>

26. 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 Dement Transl Res Clin Interv* [Internet]. 2016;2(3):169–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trci.2016.06.002>
27. Avgerinos KI, Ferrucci L, Kapogiannis D. Effects of monoclonal antibodies against amyloid- β on clinical and biomarker outcomes and adverse event risks: A systematic review and meta-analysis of phase III RCTs in Alzheimer’s disease. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2021;68(November 2020):101339. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101339>
28. Deardorff WJ, Grossberg GT. Targeting neuroinflammation in Alzheimer’s disease: evidence for NSAIDs and novel therapeutics. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2017;17(1):17–32. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2016.1200972>
29. Jaturapatporn D, Isaac MG, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer’s disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012;(2). Art. No.: CD006378. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006378.pub2>
30. Ghezzi L, Scarpini E, Galimberti D. Disease-modifying drugs in Alzheimer’s disease. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2013;7:1471. Available from: <http://www.dovepress.com/disease-modifying-drugs-in-alzheimer39s-disease-peer-reviewed-article-DDDT>

Este trabajo debe ser citado como:

Alonso M, Villa-Hermosilla MC, Fraguas-Sánchez AI, Fernández-Carballido A, Barcia E. Opciones terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(1):23-31.