

CAPÍTULO 14

TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE

SONIA GALLEGO SANDÍN, JESÚS NOVALBOS y
ANTONIO G. GARCÍA

*Instituto Teófilo Hernando,
Departamento de Farmacología y Terapéutica,
Facultad de Medicina, Servicio de Farmacología
Clínica, Instituto Universitario de Investigaciones
Gerontológicas y Metabólicas,
Hospital Universitario de la Princesa,
Universidad Autónoma de Madrid*

Introducción

El deterioro cognitivo leve (DCL) se caracteriza por una pérdida reciente y ligera de memoria, más allá de la pérdida que cabría esperar considerando la edad y el nivel educativo del paciente¹. En los pacientes con DCL no hay demencia ni tampoco afectación significativa de otras funciones cognitivas (tabla 1). Es un cuadro que difiere de la simple pérdida de memoria asociada a la edad, que no suele ser progresiva. Aunque con dudas, el DCL podría catalogarse como un estado de transición entre la función cognitiva normal

Tabla 1

Criterios diagnósticos del deterioro cognitivo leve¹.

- Quejas de pérdida de memoria, preferiblemente corroborado por otra persona (familiar o cuidador)
- Alteración de la memoria con respecto a lo que correspondería para la edad y el nivel educativo
- Función cognitiva general conservada
- Actividades de la vida diaria intactas
- No cumple criterios para diagnóstico de demencia

para la edad y un estado de demencia leve; de hecho, nada menos que el 10-15% de estos pacientes evolucionan cada año a un cuadro de enfermedad de Alzheimer comparado con el 1-2% de los sujetos sanos de la misma edad^{1, 2}. De ahí la importancia que reviste el diagnosticar y tratar adecuadamente a los pacientes con DCL, ya que puede prevenir o enlentecer su evolución a una enfermedad de Alzheimer.

Que la pérdida de memoria puede revertirse se demuestra en el curioso experimento que publicaron Schaie y Willis en 1986³. Seleccionaron una población de ancianos de 72,8 años de edad media. Los ancianos no sufrían demencia, vivían en residencias y tenían un nivel educativo similar. Los autores practicaron varias pruebas de memoria y aprendizaje al inicio del experimento, y los volvieron a repetir 14 años después. Tras este periodo, casi la mitad de los ancianos mostró un deterioro cognitivo significativo, en relación al momento en que se inició el experimento. Ello indica la alta prevalencia de los déficits de memoria asociados a la edad. Pero lo sorprendente fue la segunda parte del experimento. Schaie y Willis aplicaron un entrenamiento cognitivo intensivo a los pacientes con déficit de memoria. Los sujetos "deteriorados" recuperaron el nivel cognitivo que presentaban cuando se inició el estudio 14 años antes. Ello demuestra que aún en la vejez, el cerebro conserva un elevado grado de plasticidad, y que la pérdida de memoria puede frenarse y aún revertirse, con tal de que se intervenga precozmente. De hecho, el número de neuronas no disminuye con la edad; lo que se deteriora con la edad es su capacidad funcional⁴ que puede, por tanto, mejorarse.

Resulta problemático tratar un proceso del que se ignoran sus causas y su patogenia, caso del DCL. Además, su variable historia natural nos dice que en unos casos el deterioro permanecerá estancado, mientras que en otros evolucionará a un cuadro de demencia^{5, 6}. Lo que sí está claro es que 1º) la intervención precoz puede enlentecer el proceso de deterioro cognitivo; y 2º) hoy disponemos de medidas terapéuticas, farmacológicas y no farmacológicas, que podrían mejorar la memoria en ancianos con DCL, que analizamos a continuación. La eficacia de la citicolina en estas situaciones clínicas se evalúa en el capítulo 15.

Programas de entrenamiento de memoria

Estos programas se idearon para mejorar la memoria y el rendimiento mental del anciano⁷. Se ha demostrado que estos programas permiten al anciano aprender técnicas que mejoran la memoria secundaria (capacidad para adquirir nueva información, y para recordar la información una vez ha pasado a la memoria secundaria o lejana).

Los problemas de memoria son más frecuentes cuando los ancianos se apartan de su rutina habitual, están cansados, no están concentrados o se encuentran en una situación de estrés. En ancianos no dementes, los déficits de memoria son esencialmente debidos a la reducción de la atención que producen la ansiedad, las preocupaciones o las obsesiones. Así, Yesavage⁸ observó que la reducción de la ansiedad mediante un entrenamiento de relajación aumentaba la capacidad de los ancianos para aprender un método mnemotécnico y, por tanto, de mejorar la rememoración de experiencias depositadas en la memoria secundaria. La utilización de ansiolíticos benzodiazepínicos puede aumentar la eficacia de esta técnica; sin embargo, debe considerarse que estos fármacos producen trastornos de memoria por sí mismos. Por otra parte, cuando el anciano está deprimido, el tratamiento farmacológico de su depresión reduce con frecuencia los síntomas del deterioro cognitivo.

Habitualmente, los jubilados y los ancianos utilizan menos su memoria que cuando trabajaban. Así, pues, la disminución de la capacidad de rememoración puede deberse simplemente a la falta de actividad. Aquí viene a cuento la frase de Sir Martin Roth: "úsala o piérdela", refiriéndose a la memoria. Por ello, los ancianos pueden beneficiarse de estrategias de repetición de hechos, categorización de datos y uso de reglas mnemotécnicas. Por sí sola la categorización puede proporcionar importantes efectos beneficiosos cuando se le dan al anciano instrucciones específicas de repetir y rememorar por categorías los temas de información. Un ejemplo; se le indica al anciano que recuerde los fármacos que debe tomar, agrupados por categorías (para el corazón, para el funcionamiento intestinal, para el dolor de la artrosis). Los temas se recuerdan mejor utilizando palabras clave, o practicando y repitiendo una determinada información.

Las ayudas visuales externas son muy importantes, por ejemplo, listas, cuaderno de notas, calendarios, colocar "recordatorios" en lugares visibles, otras personas que repitan la información a los ancianos, luces de alerta en hornillos eléctricos de cocina, y otras medidas de seguridad. Los ancianos recuerdan mejor las imágenes; por ello, es recomendable utilizar símbolos de alimentos para el comedor, o sillas y TV para el salón. Las ayudas visuales internas son también útiles; se trata de concentrarse más, de crear imágenes, o tratar de encontrar asociaciones.

Los tratamientos farmacológicos prescritos se olvidan con facilidad; más de la mitad de los pacientes ancianos incumplen la pauta terapéutica prescrita o cometen errores. Por ello, para disminuir estos errores y mejorar el cumplimiento, es útil ofrecer a los pacientes instrucciones escritas fáciles de leer, y hacer que las repitan conscientemente, y que utilicen calendarios o dosificadores de medicación con un programa semanal.

El estudio farmacológico de la memoria ha despertado un inusitado interés en la última década, debido al progresivo envejecimiento de la población y a la mayor prevalencia de las enfermedades cerebrales. Además, se piensa que el tratamiento precoz del deterioro cognitivo podría retrasar su progresión a demencia. A continuación analizaremos los fármacos que han demostrado eficacia para mejorar la memoria o retrasar el proceso de deterioro cognitivo (tabla 2).

Tabla 2

Medicaciones que podrían mejorar la memoria y retrasar el proceso de deterioro cognitivo.

- Nootropos: piracetam
- Antioxidantes: selegilina, vitamina E, extracto de *Ginkgo biloba*, estrógenos
- Antiinflamatorios no esteroideos inhibidores selectivos de la COX-2: rofecoxib, celecoxib
- Inhibidores de la acetilcolinesterasa: rivastigmina, donepezilo, galantamina
- Antagonistas no competitivos del receptor NMDA: memantina
- Protección de la membrana neuronal y precursor colinérgico: citicolina

Medicación nootropa

Giurgea⁹ acuñó el término nootropo ("noos", mente; "tropos", dirección) a partir de la peculiar farmacología del piracetam. Los nootropos actúan a nivel del telencéfalo, sobre las actividades cerebrales superiores, intelectuales o cognitivas, facilitando la actividad integradora cerebral. Hoy se acepta como nootropo a un fármaco que reúna las características siguientes¹⁰: a) mejora la actividad cognitiva y la memoria, particularmente en situaciones deficitarias metabólicas neuronales como en hipoxia, intoxicación, traumatismo, trombosis o envejecimiento natural; b) presenta muy escasos efectos secundarios, aún a dosis altas; c) no posee por sí mismo efectos cerebrovasculares, que puedan explicar indirectamente sus efectos telencefálicos; d) no actúa directamente sobre estructuras subcorticales (formación reticular, sistema límbico). Además del original piracetam, hoy disponemos de otros derivados como oxiracetam, etiracetam, pramiracetam o aniracetam.

Los nootropos estimulan la síntesis de fosfolípidos de membrana, previamente deprimida por la edad o por lesiones cerebrovasculares. También estimulan la captación de colina en las terminaciones nerviosas colinérgicas, lo que sugiere una activación indirecta de sistemas colinérgicos centrales involucrados en fenómenos de aprendizaje y memoria¹¹.

Los ensayos clínicos con piracetam, en la pérdida de memoria asociada a la edad, demuestran cierta mejoría en el grado de alerta, astenia, irritabilidad, capacidad para relacionarse y memoria a corto plazo^{11, 12}. No obstante, en una revisión reciente de la “Colaboración Cochrane”, se concluye que los estudios disponibles actualmente no apoyan la eficacia del piracetam en el tratamiento de pacientes con demencia o deterioro cognitivo¹³.

Antioxidantes

El estrés oxidativo se ha asociado a la muerte neuronal en áreas del lóbulo temporal medio (hipocampo en particular), en pacientes con DCL o enfermedad de Alzheimer. Por ello se ha sugerido el uso de antioxidantes, que interrumpen la encrucijada metabólica que desencadena la lesión y muerte neuronal vía radicales libres. La actividad excesiva de la monoamino oxidasa podría ser una de las causas de producción exagerada de radicales libres; de ahí la sugerencia de utilizar el inhibidor selegilina, que mejora ligeramente la cognición en pacientes con enfermedad de Alzheimer¹⁴.

Otro antioxidante es la vitamina E (α -tocoferol), un secuestrador de radicales libres que parece retrasar la progresión de la enfermedad de Alzheimer, aunque no mejoró la cognición tras 2 años de tratamiento¹⁴. Sin embargo, en otro estudio se observó una relación directa entre niveles plasmáticos de α -tocoferol y cognición; los niveles más bajos se asociaron a un mayor deterioro cognitivo de los ancianos¹⁵. Como estos datos se han obtenido en pacientes con demencia, actualmente se está realizando un estudio de 3 años de seguimiento para comprobar la eficacia de la vitamina E para retrasar la evolución de un cuadro de DCL a otro de enfermedad de Alzheimer.

El extracto de *Ginkgo biloba* también posee efecto antioxidante y ha demostrado ser más eficaz que el placebo en algunos estudios realizados en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada¹⁶. En un ensayo clínico doble ciego que incluyó 31 pacientes con déficit de memoria leve a moderado, el extracto de *Ginkgo biloba* mejoraba algunas funciones cognitivas¹⁷; sin embargo son necesarios estudios con mayor seguimiento para comprobar si dicho extracto retrasa la progresión a enfermedad de Alzheimer.

Los estrógenos también se comportan como secuestradores de radicales libres, además de poseer efectos neurotróficos y neuroprotectores. Ello podría explicar los resultados de algunos estudios en mujeres postmenopáusicas u ovariectomizadas, en los que se ha demostrado que la terapia sustitutiva con estrógenos podría retrasar la progresión de la enfermedad de Alzheimer¹⁸. También se han observado los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre la

memoria, en mujeres que no sufren demencia^{16, 18, 19}; pero como en el caso del *Ginkgo biloba*, son necesarios más estudios en sujetos con DCL, en los que se debe valorar el beneficio frente a los riesgos de la terapia hormonal sustitutiva.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

En fases precoces de la enfermedad de Alzheimer la activación de la microglia produce la liberación de mediadores de la inflamación tipo prostaglandinas, bradiquinina, interleuquinas o inhibidores de proteasas, lo que ocasiona una inflamación generalizada de la corteza cerebral y la muerte neuronal²⁰. De ahí que se haya pensado en los AINES como estrategia terapéutica. De hecho, la incidencia de enfermedad de Alzheimer, en pacientes de artritis reumatoide que toman un AINE, es 6-12 veces menor de la esperada²¹. En otro estudio longitudinal se observó que sólo el 25% de los pacientes de Alzheimer tomaban AINES, mientras que esta cifra ascendió al 50% de los pacientes no afectados por la enfermedad²².

El uso de los AINES clásicos (ibuprofeno, indometacina, naproxeno) para frenar el deterioro cognitivo progresivo presenta el problema de sus efectos tóxicos gastroerosivos y renales. De ahí que se haya dirigido la atención a los nuevos AINES, inhibidores selectivos de la COX-2 (ciclooxigenasa-2), celecoxib y rofecoxib, que poseen menos efectos tóxicos²³. En la actualidad se están realizando ensayos clínicos con estos fármacos, en pacientes con deterioro cognitivo leve².

Cognición y neurotransmisión colinérgica: inhibidores de la acetilcolinesterasa

Desde antiguo sabemos que los antagonistas muscarínicos tipo escopolamina producen un deterioro de la memoria, y que los agonistas muscarínicos mejoran el aprendizaje y la memoria en modelos animales. Más recientemente se han obtenido datos que sugieren que los agonistas de receptores nicotínicos también mejoran los procesos de aprendizaje y memoria. Hoy se acepta que mejorar la neurotransmisión colinérgica es invertir en memoria²⁴. De hecho, los inhibidores de la acetilcolinesterasa donepezilo²⁵, rivastigmina²⁶ y galantamina²⁷, que ya están en la clínica, han demostrado mejorar la memoria y retrasar el deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer; ello apoya la idea de la afectación de la neurona colinérgica como origen del deterioro cognitivo²⁸. El antagonista no competitivo del receptor glutamatérgico

NMDA (N-metil-D-aspartato) memantina, está demostrando también eficacia para mejorar el deterioro cognitivo del paciente demenciado²⁹. Puesto que en el anciano no se pierden neuronas, aunque se deteriore su función, es plausible que la activación neuronal colinérgica, por ejemplo con galantamina (que inhibe la acetilcolinesterasa, modula alostéricamente el receptor nicotínico y posee efecto antiapoptótico), pudiera ser una estrategia eficaz y complementaria para tratar los déficits de memoria propios de la enfermedad de Alzheimer³⁰, y quizás también los que no se asocian a una patología neurológica subyacente. Sin embargo, deben hacerse ensayos clínicos en ancianos con deterioro cognitivo leve, antes de que estos fármacos puedan prescribirse a estos pacientes; algunos de ellos ya están en marcha.

La citicolina, un protector de la membrana neuronal y un precursor de colina cerebral

La citicolina (CDP-colina) es un compuesto endógeno que se sintetiza por todas las células de los mamíferos para servir de intermediario en la vía principal de transformación de la colina en fosfatidilcolina, un fosfolípido esencial de la membrana neuronal³¹. Desde hace dos décadas la citicolina se utiliza como fármaco para el tratamiento de procesos cerebrales que cursan con un deterioro neuronal, sea agudo (infarto cerebral, traumatismo craneoencefálico) o crónico (enfermedades neurodegenerativas).

Tras su administración oral o parenteral, la citicolina libera sus dos componentes, citidina y colina. Su absorción por vía oral es prácticamente completa, como lo demuestra el hecho de que su biodisponibilidad oral sea igual a la intravenosa³². La citicolina atraviesa la barrera hematoencefálica y llega a cerebro, donde aumenta rápidamente la producción de acetilcolina y la neurotransmisión colinérgica. Más crónicamente, la citidina y la colina actúan sinérgicamente para estimular la síntesis de fosfatidilcolina, y se incorpora a los fosfolípidos de la membrana celular y de la fracción microsomal³³.

La citicolina activa la síntesis de los fosfolípidos estructurales de la membrana neuronal, incrementa el metabolismo cerebral y los niveles de dopamina y noradrenalina³⁴. Por otra parte, la citicolina restaura la actividad de la ATPasa mitocondrial y de la ATPasa dependiente de Na⁺ y K⁺ de la membrana, inhibe la fosfolipasa A₂ y acelera la reabsorción del edema cerebral. Estos mecanismos dotan al fármaco de propiedades neuroprotectoras, probablemente por regular la síntesis de fosfolípidos y la permeabilidad selectiva de la membrana neuronal. La fosfatidilcolina es uno de los componentes de la membrana celular que, durante la isquemia cerebral, se

degrada a ácidos grasos libres y radicales libres, que son altamente citotóxicos. La citicolina protege la membrana neuronal por un doble mecanismo: a) acelerando la resíntesis de fosfatidilcolina; y 2) suprimiendo la liberación de ácidos grasos libres. Desde la óptica de su seguridad, la citicolina es un fármaco con escasos efectos adversos, tanto a nivel de toxicología animal como en los numerosos ensayos clínicos realizados (ver Secades y Frontera, 1995³³).

Como consecuencia de la edad pueden ocurrir alteraciones de la función de la membrana a causa de una disminución de la síntesis o un aumento del catabolismo de los fosfolípidos, que conduce a un deterioro de la función cognitiva [34]. La evaluación clínica y las pruebas neuropsicológicas realizadas en pacientes con insuficiencia cerebral, enfermedad cerebrovascular crónica y demencia sugieren que la citicolina puede mejorar algunos de los déficits de memoria asociados a la edad³⁴.

Su efecto neuroprotector en situaciones de hipoxia e isquemia, y la mejoría en los rendimientos de aprendizaje y memoria en modelos animales de envejecimiento cerebral, son compatibles con los hallazgos de los ensayos clínicos, que han permitido establecer sus indicaciones en el tratamiento de la patología cerebral vascular, los traumatismos craneoencefálicos y los trastornos cognitivos de diversa etiología.

Citicolina y cognición: estudios en modelos animales

Los efectos de citicolina sobre la cognición se han analizado en un número considerable de estudios preclínicos (modelos animales) y clínicos. Se ha demostrado que la citicolina (tabla 3): a) mejora la memoria y el aprendizaje en ratas viejas³⁵; b) mejora la coordinación, el aprendizaje y la memoria en ratas viejas con alteraciones cognitivas y motoras³⁶; c) disminuye los déficits de memoria que presentan las ratas expuestas a alcohol durante la gestación y la lactancia³⁷; d) mejora la memoria en ratas con deterioro de memoria producido por escopolamina, clonidina, electrochoque, hipoxia o alcohol durante la preñez³⁸; e) restaura parcialmente el rendimiento del aprendizaje deteriorado por hipoxia en ratas³⁹; f) atenúa los déficits de memoria espacial producidos por lesión traumática cerebral⁴⁰; g) mejora la memoria y previene la amnesia por escopolamina en ratones⁴¹; h) el tratamiento crónico (4 meses) previene el deterioro del aprendizaje y la memoria en ratones viejos⁴²; i) en el perro mejora el aprendizaje y el recuerdo, sin afectar los sistemas motor, neurovegetativo y motivacional⁴³. En los estudios realizados en roedores, el efecto facilitador del aprendizaje y la memoria fue similar con citicolina y otros nootropos como el piracetam⁴⁴.

Tabla 3

La citicolina mejora el aprendizaje y la memoria en varios modelos animales.

Referencia	Modelo animal	Tratamiento	Resultado
Saligaut y Boismare, 1987 ³⁹	Ratas sometidas a hipoxia hipobárica	Citicolina 12 días vía oral	Restaura parcialmente los rendimientos de aprendizaje
Petkov y col, 1990 ³⁵	Ratas de 2, 5, 10 y 22 meses de edad	Citicolina 7-10 días vía oral	Facilita el aprendizaje y mejora la memoria, especialmente en las ratas de más edad
Mosharrof y Petkov, 1990 ⁴¹	Ratones sin y con administración de escopolamina	Citicolina dosis única 1 h antes de la prueba	Mejora la memoria a las 24 h y a los 7 días y previene totalmente la amnesia por escopolamina
Agut y Ortiz, 1991 ⁴²	Ratones de 13 meses comparados con 4 meses	Citicolina 4 meses vía oral	Previene el deterioro del aprendizaje y la memoria que se produce en ratones viejos
Petkov y col, 1991 ³⁷	Ratas de 12 semanas expuestas a alcohol perinatal	Citicolina 5 días vía oral	Disminuye los déficits de memoria
Drago y col, 1993 ³⁶	Ratas de 24 meses con déficits motores y cognitivos	Citicolina 20 días intra-peritoneal	Mejora la capacidad de aprendizaje y memoria, y la coordinación motora
Petkov y col, 1993 ³⁸	Ratas de 5 y 22 meses con deterioro de memoria producido por escopolamina, clonidina, electrochoque, hipoxia o alcohol perinatal	Citicolina 7 días vía oral	Mejora la memoria, especialmente en los animales con déficits de memoria
Dixon et al, 1997 ⁴⁰	Ratas con déficits de memoria y motores post-traumáticos	Citicolina 18 días intra-peritoneal	Atenúa los déficits de memoria espacial producidos por lesión traumática cerebral
Bruhwyler y col, 1998 ⁴¹	Perros normales	Citicolina crónica	Facilita el aprendizaje y la memoria sin afectar la función motora ni neurovegetativa

Citicolina y cognición: experiencia clínica

En estudios realizados en pacientes con patologías neurológicas se ha observado que la citicolina mejora la memoria, además de otras funciones cognitivas. Estos aspectos se tratan con detalle en el capítulo 15.

Resumen, conclusiones y perspectivas

El tratamiento sintomático de los trastornos cognitivos relacionados con la edad, complementados con los cambios adecuados en el entorno, pretenden no una "curación" de la vejez, sino asegurar un envejecimiento cerebral satis-

factorio en tantos ancianos como sea posible⁷. Hoy se acepta que el DCL es una entidad nosológica definida⁴⁵, cuya prevalencia crecerá proporcionalmente al aumento del envejecimiento de la población². A muchos pacientes con dificultades de memoria les preocupa la posibilidad de sufrir una enfermedad de Alzheimer; por ello, es muy importante establecer un diagnóstico claro del DCL, y seguirles de cerca para intentar retrasar su evolución a una enfermedad de Alzheimer. Las estrategias farmacoterápicas actuales (piracetam, selegilina, vitamina E, estrógenos, *Ginko biloba*, AINEs, inhibidores de la acetilcolinesterasa, memantina, citicolina) se basan en estudios realizados en pacientes muy heterogéneos, que sufren una pérdida de memoria, con o sin demencia. De ahí la necesidad de realizar ensayos clínicos específicos en pacientes etiquetados de DCL. Ya están en marcha algunos estudios para comprobar si las medicaciones que mejoran la memoria, en varias patologías cerebrales, también retrasan la evolución a enfermedad de Alzheimer del paciente con DCL. Se trata de ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo, con un número importante de pacientes y al menos 2 ó 3 años de seguimiento, cuya variable principal es la incidencia de demencia en cada grupo de tratamiento. Los resultados de estos estudios orientarán mejor el tratamiento de estos pacientes en los próximos años.

Mientras que llegan los resultados de tales estudios surge la pregunta de qué hacer con los pacientes diagnosticados de DCL, desde la óptica terapéutica. Por un lado, las pautas a base de entrenar y ejercitar la memoria ("úsala o piérdela") han demostrado ser eficaces. Por otro lado, la utilización de un medicamento asequible, eficaz y económico, con un perfil bondadoso de reacciones adversas, podría ser aconsejable hasta que conozcamos los resultados de los numerosos ensayos clínicos que actualmente se realizan en pacientes con DCL.

Bibliografía

1. Petersen R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., Winblad, B. *Current concepts in mild cognitive impairment*. Arch Neurol. 2001; 58: 1985-1992.
2. Sramek, J.J., Veroff, A.E., Cutler, N.R. *Mild cognitive impairment: emerging therapeutics*. Ann Pharmacotherapy 2000; 34: 1179-1187.
3. Schaie, K.W., Willis, S.L. *Can decline in adult intellectual functioning be reversed?* Developmental Psychology 1986; 22: 223-232.
4. Treff, W.M. *Das involutionsmuster des nucleus caudatus cerebellin*. En: Platt D ed. Stuttgart, New York, Ed. F.K. Schattauer; 1974. p 37-54.
5. Bermejo, F., Del Ser, T. *Demencias. Conceptos actuales*. Madrid: Ed. Díaz de Santos; 1993.
6. Tolosa, E., Pastor, M. *Trastornos de la memoria en el anciano*. Madrid: Ed. Díaz de Santos; 1993.
7. Giurgea, C.E. *Envejecimiento cerebral*. Madrid: Ed. Masson; 1995.
8. Yesavage, J.A. *Relaxation and memory training in 39 elderly patients*. Am. J. Psychiatry 1984; 141: 778-781.
9. Giurgea, C.E. *Vers une pharmacologie de l'activité intégrative du cerveau. Tentative du concept nootrope en psychopharmacologie*. Actualités Pharmacologiques (Masson, Paris) 1972; 25: 115-156.
10. Flórez, J., Dierssen, M. *Fármacos nootropos y neuroprotectores. Farmacología de las conductas anormales*. En Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, eds. Farmacología Humana. Madrid: Ed. Masson; 1997. 593-606.
11. Vernon, M.W., Sorkin, E.M. *Piracetam: an overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in senile cognitive disorders*. Drugs Aging 1991; 1: 17-35.
12. Fioravanti, M., Bergamasco, B., Bocola, V., Martucci, N., Nappi, G., Neri, G., et al. *A multi-centre, double-blind, controlled study of piracetam vs placebo in geriatric patients with nonvascular mild-moderate impairment in cognition*. New Trends Clin. Neuropharmacol. 1991; 5: 27-34.
13. Flicker, L., Grimley Evans, J. *Piracetam for dementia or cognitive impairment (Cochrane Review)*. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
14. Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R.G., Klauber, M.R., Schafer, K., Grundman, M., et al. *A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease*. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 1216-1222.
15. Schmidt, R., Hayn, M., Reinhart, B., Roob, G., Schmidt, H., Schumacher, M., et al. *Plasma antioxidants and cognitive performance in middle-aged and older adults: results of the Austrian Stroke Prevention Study*. J. Am. Geriatr. Soc. 1998; 46: 1407-1410.
16. Sherwin, B.B. *Mild cognitive impairment: potential pharmacological treatment options*. J. Am. Geriatr. Soc. 2000; 48: 431-441.
17. Rai, G.S., Shovlin, C., Wesnes, K.A. *A double-blind, placebo controlled study of Ginkgo biloba extract ('tanakan') in elderly outpatients with mild to moderate memory impairment*. Curr. Med. Res. Opin. 1991; 12: 350-355.
18. Fillit, H., Weinreb, H., Chgolst, I., Luine, V., McEwen, B., Amador, R., et al. *Observations in a preliminary open trial of estradiol therapy for senile dementia-Alzheimer's type*. Psychoneuroendocrinology 1986; 11: 337-345.
19. Honjo, H., Ogino, Y., Naitoh, K., Urabe, M., Kitawaki, J., Yasuda, J., et al. *An effect of conjugated estrogen to cognitive impairment in women with senile dementia-Alzheimer's type: a placebo-controlled double-blind study*. J. Jpn. Menopause Soc. 1993; 1: 167-171.

20. Aisen, P.S. *Inflammation and Alzheimers's disease: mechanisms and therapeutic strategies*. Gerontology 1997; 43: 143-149.
21. McGeer, P.L., McGeer, E., Roger, J., Sibley, J. *Anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease*. Lancet 1990; 335: 1037.
22. Stewart, W.F., Kawas, C., Corrada, M., Metter, A.J. *Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use*. Neurology 1997; 48: 628-632.
23. Masferrer, J.L., Zewiefel, B.S., Manning, P.T., Hauser, S.D., Leahy, K.M., Smith, W.G., et al. *Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is anti-inflammatory and nonulcerogenic*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994; 91: 3228-3232.
24. Dani, J.A. *Overview of nicotinic receptors and their roles in the central nervous system*. Biol. Psychiatry 2001; 49: 166-174.
25. Rogers, S.L., Friedhoff, L.T. *The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Dementia 1996; 7: 293-303.
26. Corey-Blom, J., Anand, R., Veach, J. *ENA 713 B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease*. Int. J. Geriatr. Psychopharmacol. 1998; 1: 55-65.
27. Tariot, P.N., Solomon, P.R., Morris, J.C., Kershaw, P., Lilienfeld, S., Ding, C. *Galantamine USA-10 Study Group. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD*. Neurology 2000; 54: 2269-2276.
28. García, A.G. *Terapia colinérgica del Alzheimer*. JANO 2002; LXII (1427): 1104.
29. Rütther, E., Glaser, A., Bleich, S., Degner, D., Wiltfang, J. *A prospective PMS study to validate the sensitivity for change of the D-scale in advanced stages of dementia using the NMDA-antagonist memantine*. Pharmacopsychiatry 2000; 33: 103-108.
30. Wenk, G.L., Quack, G., Moebius, H-J., Danysz, W. *No interaction of memantine with acetylcholinesterase inhibitors approved for clinical use*. Life. Sci. 2000; 66: 1079-1083.
31. Blusztaja, J.K., Wurtman, R.J. *Choline and cholinergic neurones*. Science 1983; 221: 614-620.
32. Agut, J., Font, E., Sacristan, A., Ortiz, J.A.. *Bioavailability of methyl-14C CDP-choline by oral route*. Arzneimittelforschung. 1983; 33 (7A): 1045-1047.
33. Secades, J.J., Frontera, G. *CDP-choline: pharmacological and clinical review*. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1995; 17 (supl B):1-54.
34. De la Morena, E. *Efficacy of CDP-choline in the treatment of senile alterations in memory*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1991; 640: 233-236.
35. Petkov, V.D., Mosharrof, A.H., Petkov, V.V., Kehayov, R.A. *Age-related differences in memory and in the memory effects of nootropic drugs*. Acta Physiol. Pharmacol. Bulg. 1990; 16: 28-36.
36. Drago, F., Mauceri, F., Nardo, L., Valerio, C., Genazzani, A.A., Grassi, M. *Effects of cytidine-diphosphocholine on acetylcholine-mediated behaviors in the rat*. Brain Res. Bull. 1993; 31: 485-489.
37. Petkov, V.D., Konstantinova, E.R., Petkov, V.V., Vaglenova, J.V. *Learning and memory in rats exposed pre- and postnatally to alcohol. An attempt at pharmacological control*. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1991; 13: 43-50.
38. Petkov, V.D., Kehayov, R.A., Mosharrof, A.H., Petkov, V.V., Getova, D., Lazarova, M.B., Vaglenova, J. *Effects of cytidine diphosphate choline on rats with memory deficits*. Arzneimittelforschung 1993; 43: 822-828.
39. Saligaut, C., Boismare, F. *Tratamiento oral crónico con citidin-(5')-difosfololina de los efectos sobre el comportamiento y bioquímicos de una hipoxia*. Med. Clin. (Barc) 1986; 87 (supl 1): 19-22.

40. Dixon, C.E., Ma, X., Marion, D.W. *Effects of CDP-choline treatment on neurobehavioral deficits after TBI and on hippocampal and neocortical acetylcholine release.* J. Neurotrauma. 1997; 14: 161-169.
41. Mosharrof, A.H., Petkov, V.D. *Effects of citicholine and of the combination citicholine + piracetam on the memory (experiments on mice).* Acta Physiol. Pharmacol. Bulg. 1990; 16: 25-31.
42. Agut, J., Ortiz, J.A. *Age-related changes in memory and their pharmacologic modulation.* Ann. N.Y. Acad. Sci. 1991; 640: 295-297.
43. Bruhwylter, J., Liegeois, J.F., Geczy, J. *Facilitatory effects of chronically administered citicoline on learning and memory processes in the dog.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 1998; 22: 115-128.
44. Petkov, V.D., Mosharrof, A.H., Kehayov, R., Petkov, V.V., Konstantinova, E., Getova, D. *Effect of CDP-choline on learning and memory processes in rodents.* Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1992; 14: 593-605.
45. Hogan, D.B., Mckeith, I.G. *Of MCI and dementia: improving diagnosis and treatment.* Neurology 2001; 56: 1131-1132.