

Tacrina

C. Dávila, C. Viteri, P. de Castro

Departamento de Neurología y Neurocirugía. Clínica Universitaria
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

RESUMEN. En la enfermedad de Alzheimer (EA) se han descrito alteraciones relevantes en la neurotransmisión colinérgica que han llevado a considerar que el principal trastorno en la enfermedad era el déficit colinérgico, por degeneración de las neuronas colinérgicas presinápticas, y que la reposición de acetilcolina podría restaurar las alteraciones cognitivas características de la EA. Aunque pronto se demostró que no era la única alteración, la hipótesis colinérgica ha permitido establecer varias posibles líneas de tratamiento de esta grave enfermedad, la más prometedora es la administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa. De todos los compuestos investigados, la tacrina (tetrahidroaminoacridina) ha mostrado en diversos ensayos terapéuticos un efecto positivo sobre la memoria en pacientes con síntomas de grado leve a moderado. Aunque no todos los estudios han dado resultados favorables, probablemente debido a diferencias metodológicas, la impresión clínica global ha justificado la introducción de tacrina como la primera terapéutica paliativa de la EA.

SUMMARY. Significant changes in cholinergic neurotransmission have been described in Alzheimer's disease (AD). These findings led to consider cholinergic deficit as the main disturbance in AD, due to degeneration of presynaptic cholinergic neurons, and that replacement of acetylcholine could restore the cognitive alterations characteristic of AD. Although it was soon demonstrated that cholinergic deficit was not the only change, cholinergic hypothesis has allowed to set several possible therapeutic strategies for these severe disease, the most promising is administration of acetylcholinesterase inhibitors. Of all the compounds investigated, tacrine (tetrahydroamineacridine) has shown in several clinical trials a positive effect on memory in patients with symptoms of slight to moderate severity. Although not all studies have given successful results, probably due to methodological differences, global clinical impression

has justified the introduction of tacrine as the first palliative therapy in AD.

(Rev Med Univ Navarra 1997; 41: 58-64).

Palabras clave

Demencia, memoria, enfermedad de Alzheimer, acetilcolina, inhibidores de la acetilcolinesterasa, tacrina.

Key words

Dementia, memory, Alzheimer's disease, acetylcholine, acetylcholinesterase inhibitors, tacrine

Introducción

Dentro de la amplia gama de estrategias en las que se desarrolla el esfuerzo terapéutico en la Enfermedad de Alzheimer (EA) está la corrección de diversas alteraciones en los sistemas de neurotransmisión, entre ellos el sistema colinérgico. Fue en 1976 cuando Davies y Maloney (1) y el grupo de Bowen (2) describieron alteraciones en la neurotransmisión colinérgica en la EA. A partir de entonces se iniciaron investigaciones en esta línea descubriendo reducción en la síntesis y liberación de acetilcolina, disminución de la actividad de la colina acetiltransferasa y reducción de los receptores nicotínicos y muscarínicos M2 en la corteza cerebral (3,4). Estos hallazgos llevaron a pensar que el principal trastorno en los sistemas de neurotransmisión en la EA consistía en la alteración del sistema colinérgico por degeneración de las neuronas colinérgicas presinápticas y que la reposición de acetilcolina, como la de L-Dopa en la enfermedad de Parkinson, podría restaurar los déficits cognitivos característicos de esta enfermedad. Sin embargo, las investigaciones posteriores pusieron de manifiesto la complejidad de los diferentes trastornos que suceden en la fisiopatología de la EA. Aun así, el conocimiento de toda esta disfunción colinérgica sentó la base para establecer varias líneas

de tratamiento (5): 1) tratamiento con precursores de acetilcolina (lecitina, colina, CDP-colina); 2) tratamiento con agentes liberadores de acetilcolina (aminopiridinas, ondanseron, linopiridina); 3) tratamiento con agonistas colinérgicos, y 4) tratamiento con sustancias inhibitoras de la acetilcolinesterasa.

Los tratamientos con precursores de la síntesis de acetilcolina, agonistas nicotínicos o muscarínicos o con anticolinesterásicos han aportado hasta ahora una mejoría a la vez modesta y transitoria. Los resultados más alentadores se han conseguido con la administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa. Esta línea comenzó a finales de los años 70 (6). Inicialmente se utilizó la fisostigmina por ser relativamente segura, cruzar la barrera hemato-encefálica y estar disponible para administración oral. Los resultados de algunos de los estudios fueron revisados por Becker y Giacobini (7). En 20 de 31 estudios los pacientes experimentaron alguna mejoría de la memoria, en la mayoría de casos modesta y de corta duración. La tetrahidraaminoacridina o tacrina se introdujo a pesar de ser menos potente que la fisostigmina debido a la duración más prolongada de su efecto inhibitor de la acetilcolinesterasa central (8).

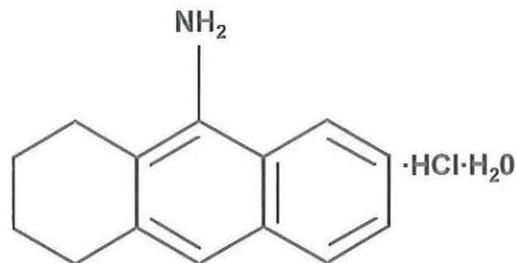
En 1986, Summers et al (9) comunicaron la mejoría en los déficits cognitivos en 14 de 17 pacientes con EA a quienes habían administrado tacrina. Esto suscitó el desarrollo de gran número de investigaciones en un afán por confirmar o refutar dichos hallazgos. Se iniciaron grandes estudios multicéntricos utilizando diferentes metodologías y dosis de tacrina. Aunque algunos de esos estudios dieron resultados negativos o dudosos, en conjunto han demostrado que la tacrina produce mejoría de la memoria y en la impresión clínica global en un número importante de pacientes, lo que ha justificado su introducción como primera terapéutica paliativa en la enfermedad de Alzheimer.

Mecanismos de acción y Propiedades Farmacodinámicas

La tacrina (9-amino-1,2,3,4-tetrahidraaminoacridina) es un inhibidor no competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa activo a nivel central. Su fórmula química es $C_{13}H_{14}N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ y su peso molecular es de 252,74. La fórmula química desarrollada se muestra en la figura 1. El preparado aprobado (Cognex, Parke Davis) contiene tacrina, lactosa, celulosa y estearato de magnesio en comprimidos de 10, 20, 30 y 40 mg.

La acetilcolina en el espacio sináptico es rápidamente degradada a colina y ácido acético por la acción de la enzima acetilcolinesterasa. La tacrina produce la

Figura 1



Tacrina

inhibición tanto de la acetilcolinesterasa como de la butirilcolinesterasa al unirse a una región hidrófoba del área gamma aniónica de estas enzimas. Esta inhibición es reversible y no competitiva. Al unirse al sitio catalíticamente activo de la molécula de acetilcolinesterasa inhibe su actividad y por lo tanto prolonga la actividad colinérgica. En vista de las marcadas alteraciones colinérgicas en la EA, se cree que el aumento de esta actividad es el mecanismo de acción principal de la tacrina y otros inhibidores de acetilcolinesterasa similares (5,10). También aumenta la concentración de acetilcolina en líquido cefalorraquídeo y produce cambios en el EEG como el aumento de la actividad alfa y el cociente alfa/theta, principalmente en regiones frontales, aunque a dosis mayores se propaga a regiones temporales y temporoparietales (5).

La acetilcolinesterasa es específica para la acetilcolina; sin embargo, la butirilcolinesterasa es capaz de degradar diferentes ésteres de colina, si bien su principal sustrato es la butirilcolina. Ambas enzimas pueden encontrarse de diferentes formas y en distintos grupos celulares tanto colinérgicos como no colinérgicos. Este hecho podría tener relevancia en la búsqueda de inhibidores de acetilcolinesterasa que fueran más selectivos y específicos y por ende con menos efectos secundarios indeseables.

La inhibición de la acetilcolinesterasa no es la única acción de la tacrina. A concentraciones mayores produce otros efectos, entre los que se puede mencionar los siguientes:

Bloqueo de los canales de sodio y potasio aumentando así la duración de los potenciales de acción y la entrada de calcio (10,11).

Efectos aun contradictorios, basados en estudios animales e in vitro, sobre la disminución o aumento de los receptores nicotínicos y muscarínicos. En humanos aumenta la densidad de dichos receptores y por medio de estudios con PET cerebral se ha descrito un aumento del metabolismo cerebral de glucosa (12,13).

Alteraciones en neurotransmisión no colinérgica como inhibición de la actividad de las monoaminooxidasas MAO-A y MAO-B (14).

Actividad inmunosupresora in vitro al producir una regulación negativa de los linfocitos humanos NK (Natural Killers) de sangre periférica (15).

Inhibe la liberación de aspartato, glutamato y GABA inducida por potasio en estudios realizados en neocortex de ratas y disminuye la lesión neuronal provocada por glutamato o n-metil-D-aspartato (NMDA) por un probable bloqueo de los receptores NMDA. La función de estos y otros neurotransmisores está alterada en la EA; sin embargo, los efectos no colinérgicos de la tacrina ocurren a concentraciones que exceden las que se alcanzan en la práctica clínica (10).

Propiedades Farmacocinéticas

La tacrina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad oscila entre un 10 y un 30 %. La ingestión conjunta con alimentos puede disminuir su absorción hasta en un 40 % (16). Cuando se administra a dosis bajas, 10-30 mg por vía oral, su disponibilidad sistémica no mantiene una curva lineal. Esto es debido a la circulación enterohepática y a su extenso metabolismo en su primer paso por el hígado (17). Con dosis mayores, de hasta 200 mg orales diarios, se observa un aclaramiento plasmático elevado, el cual se considera secundario al metabolismo extrahepático tal como sucede con otros inhibidores de acetilcolinesterasa.

La farmacocinética de la tacrina posee una gran variabilidad interindividual. La concentración máxima generalmente se consigue a las 2 horas pero puede ser tan rápida como 30 minutos o prolongarse hasta 3 horas. Con dosis de entre 75 y 200 mg al día se consiguen niveles séricos entre 20 y 60 mg/l. Se distribuye ampliamente por todos los tejidos corporales pero alcanza sus mayores concentraciones en riñón, hígado y cerebro. Su fijación a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 55%. La vida media de eliminación es cerca de 2 horas en adultos y de 3 a 5 horas en adultos de avanzada edad con EA. Con dosis administradas a un intervalo de 4 veces al

día se consiguen concentraciones estables en el plazo breve de 24 horas.

Su vía de eliminación principal es mediante metabolismo hepático, a través del sistema microsómico P450. El metabolito principal es la 1-hidroxitacrina (velnacrina) (18), una molécula que posee actividad anticolinesterasa y cuyo tiempo de eliminación es de 2,5 a 3,1 horas. Se conocen otros metabolitos como son la 2-hidroxitacrina, 4 hidroxitacrina y 7 hidroxitacrina.

Eficacia clínica

En 1981 se publicó el primer ensayo de tratamiento con tacrina por vía oral en la enfermedad de Alzheimer (19). Los resultados fueron estadísticamente significativos aunque sólo modestos desde el punto de vista clínico. Más tarde, en 1986, Summers et al (9) publican los resultados del tratamiento con tacrina en 17 pacientes, 12 de los cuales entraron en la fase de administración oral de tacrina a largo plazo. Según los autores el grado de mejoría fue en algunos casos espectacular, todos los pacientes respondieron en alguna medida y no se detectaron efectos adversos importantes atribuibles al fármaco. Este artículo recibió diversas críticas por cuestiones metodológicas que hacían cuestionar la fiabilidad de los resultados (20). A pesar de ello, promovió un enorme interés en realizar ensayos terapéuticos con un número mayor de pacientes.

Los resultados de los ensayos realizados han sido dispares. En un grupo de estudios no se observó beneficio del tratamiento con tacrina o el resultado fue equívoco (21-24), mientras que en otro los resultados son positivos (9,25-28). Los más importantes se resumen en la tabla I.

En resumen, entre el 40 y el 50 % de los pacientes que recibieron dosis de hasta 160 mg diarios mostraron una mejoría de 4 puntos en el Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) así como en la valoración clínica global. Por otra parte, un 30% desarrollaron elevaciones importantes de transaminasas, en su mayoría reversibles, y solamente un 25% lograron tolerar estas dosis. Davis y Powchik (10) en su revisión del fármaco concluyen que en conjunto entre el 5 y 40% de pacientes presentan un cambio positivo cuando reciben tacrina. Señalan, sin embargo, que estos cambios de ben ser evaluados a la luz de la seguridad del fármaco.

Principales ensayos clínicos controlados con tacrina en la enfermedad de Alzheimer. Modificado de Davis y Powchik (10)

Estudio	Tipo	Número de pacientes	Resultados
Summers et al (9)	Primera fase: abierta; Segunda fase: doble ciego, cruzado, controlado con placebo; Tercera fase: abierta a largo plazo	17	Mejoría estadísticamente significativa en las fases primera y segunda; mejoría sintomática a largo plazo
Chatellier y Lacomblez (21)	Doble ciego aleatorizado, cruzado, controlado con placebo; fase de determinación de dosis; tacrina combinada con lecitina	67	No mejoría cognitiva; moderada mejoría de la conducta
Gauthier et al (23)	Doble ciego aleatorizado, cruzado, controlado con placebo; fase de determinación de dosis; tacrina combinada con lecitina	39 de 46 pacientes que completaron el estudio	Ligera mejoría cognitiva
Egger et al (28)	Doble ciego aleatorizado, cruzado, controlado con placebo; tacrina combinada con lecitina	65 que completaron el estudio	Significativa mejoría cognitiva
Davis et al (25)	Doble ciego controlado con placebo; multicéntrico; diseño de enriquecimiento	215	Mejoría cognitiva estadísticamente significativa, no aparente en la evaluación global del médico
arlow et al (27)	Doble ciego controlado con placebo; multicéntrico; diseño de enriquecimiento	468	Mejoría clínica y estadísticamente significativa, reconocida por el paciente y cuidadores
Wilcock et al (22)	Doble ciego controlado con placebo; estudio cruzado	79 (53 completaron el estudio)	No mejoría
Knapp et al (26)	Doble ciego controlado con placebo; multicéntrico	263 (con datos evaluables)	Mejoría estadísticamente significativa relacionada con la dosis
Maltby et al (24)	Doble ciego aleatorizado, controlado con placebo; tacrina combinada con lecitina	53 (41 completaron la determinación de dosis; 32 completaron el estudio)	No mejoría con tacrina frente a placebo

Tabla II

Porcentaje de pacientes que mostraron efectos adversos específicos de tacrina durante ensayos clínicos controlados

Efectos adversos	% de pacientes que tomaron Tacrina (n=634)	% de pacientes que tomaron Placebo (n=342)
Efectos adversos con incidencia mayor que con placebo		
Aumento de ALT	29	2
Disminución de peso	3	1
Nausea, vómitos	28	9
Diarrea	16	5
Dispepsia	9	6
Anorexia	9	3
Flatulencia	4	2
Estreñimiento	4	2
Mialgias	9	5
Ataxia	6	4
Temblor	2	<1
Rinitis	8	6
eritemas	7	5
Rubor facial o cutáneo	3	<1
Efectos adversos posibles con incidencia no significativamente mayor que placebo		
Dolor abdominal	8	7
Púrpura	2	2
Cefalea	11	15
Mareos	12	11
Confusión	7	7
Insomnio	6	5
Somnolencia	4	3
Agitación	7	9
Depresión	4	4
Ansiedad	3	2
Alucinaciones	2	4
Hostilidad	2	5
Poliuria	3	4
Infección urinaria	3	6
Incontinencia urinaria	3	3

Con estos resultados, en 1993 la tacrina fue aprobada en los EE.UU. por la FDA como tratamiento específico y paliativo de la EA siendo el primer fármaco en recibir esta denominación. En la actualidad

otros fármacos procolinérgicos se encuentran en investigación.

Reacciones adversas

En la tabla II, tomada de Davis y Powchick (10) figuran las reacciones adversas observadas hasta la actualidad durante el uso de tacrina. Muchas de las reacciones adversas se presentan en la misma proporción y sin diferencia significativa entre los grupos de tacrina y placebo. Aun así, debido a estas reacciones fue necesario retirar de los estudios a cierto porcentaje de pacientes, siendo la proporción 3 veces mayor en los grupos de tacrina que en los de placebo (17 frente a 5 %).

De los efectos secundarios que han demostrado una diferencia significativa entre los pacientes tratados con tacrina y los tratados con placebo, algunos son lo suficientemente graves para suspender el tratamiento. Por ejemplo, las náuseas y vómitos afectan al 28 % en pacientes en tratamiento con tacrina, de los cuales un 5 % aproximadamente deben dejar de tomarla. Otros síntomas que requieren el cese del tratamiento son anorexia, agitación, eritemas y confusión. La causa más importante la interrupción del tratamiento con tacrina es la elevación de enzimas hepáticas, especialmente la alanina aminotransferasa (ALAT) (10,29). Casi la mitad de los pacientes que recibieron tacrina (47-49%) fueron retirados de los estudios por elevación de aminotransferasas. Las cifras de ALAT puede llegar a ser 20 veces mayores que el nivel alto de la normalidad y los pacientes están generalmente asintomáticos. Hasta ahora no se ha descrito ninguna muerte como consecuencia de fallo hepático secundario a toxicidad por tacrina. Al parecer, la tacrina produce una toxicidad puramente hepatocelular. Las aminotransferasas se elevan sin alteraciones concomitantes de la bilirrubina o de la fosfatasa alcalina. El 82% de elevaciones ocurre en las primeras 8 semanas de tratamiento y solamente un 10% ocurre después de la 12ª semana. Una vez suspendido el medicamento las aminotransferasas comienzan a descender en la primera semana y un 95 % de los pacientes se recuperan en el término de 69 días (29).

En algunos casos se ha realizado biopsia hepática (29). Histopatológicamente se observa una hepatitis lobar con pérdidas celulares en los espacios perivenulares. Las mujeres son claramente más susceptibles de desarrollar esta complicación que los varones. Otros factores de riesgo que se han asociado son la edad (pacientes jóvenes) y la superficie corporal (mayor superficie corporal). La hepatotoxicidad no esta relacio-

nada con la dosis, al contrario de otros síntomas como los colinérgicos en los que si existe una relación directa con ella. La aparición de ictericia indica daño hepático severo. En esta situación debe retirarse el fármaco de inmediato e instituir las medidas de soporte adecuadas.

Los pacientes deben vigilarse por lo menos durante 18 semanas después del inicio del tratamiento. Una elevación de más de tres veces el valor normal alto de ALAT es el criterio recomendado para suspender el tratamiento con tacrina. Estudios recientes como el de Watkins et al. (29) han demostrado que un buen porcentaje de pacientes que han sufrido elevaciones moderadas (3 a 10 veces lo normal) han podido reiniciar el tratamiento con tacrina una vez que las enzimas vuelven a la normalidad (127 de 145 pacientes). En estos pacientes las enzimas tienden a elevarse nuevamente con mayor rapidez pero en menor grado que en la primera exposición al fármaco.

Hasta que los mecanismos de toxicidad no se comprendan con exactitud no es recomendable reiniciar el tratamiento con tacrina en aquellos pacientes que han presentado reacciones alérgicas como eritema, fiebre, eosinofilia o elevaciones de ALAT mayores de 20 veces lo normal.

Interacciones medicamentosas

Al promover la actividad colinérgica, la tacrina puede bloquear la acción de fármacos anticolinérgicos y potenciar los efectos de fármacos colinérgicos como el betanecol u otros inhibidores de la colinesterasa (30). También puede prolongar o exagerar los efectos de relajación muscular producidos por succinilcolina o miavacurio (30).

La cimetidina aumenta los niveles plasmáticos de tacrina al inhibir la enzima P 450 1A2 y el tabaco puede disminuirlos dado que se ha demostrado que el fumar aumenta la actividad catalítica de la enzima P 450 1A2. (29). Entre otros efectos de la tacrina está la estimulación de la secreción gástrica por lo que podría potenciar los efectos irritantes de medicamentos como esteroideos o antiinflamatorios no esteroideos, provocando gastritis exógenas e incluso hemorragias gastrointestinales. Por esta razón los pacientes con antecedentes de enfermedad péptica y sangrado digestivo no son buenos candidatos para el uso de tacrina. Todos los fármacos que se metabolizan por el sistema microsómico hepático citocromo P 450 tendrán interacción con tacrina. Quizá el más importante sea la teofilina cuyos niveles pueden aumentar hasta dos veces lo nor-

mal cuando se usa concomitantemente con tacrina. En estos casos se debe monitorizar los niveles de teofilina y reajustar la dosis de acuerdo a los mismos.

Uso Clínico

La tacrina está indicada exclusivamente para el tratamiento paliativo de las alteraciones de memoria en la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes con diagnóstico de otros tipos de demencia como enfermedad de Pick o demencia multiinfarto, en las que no se ha comprobado la existencia de un déficit colinérgico, en principio no se beneficiarían del uso de tacrina. No obstante, en estudios post mortem de pacientes con demencia multiinfarto se han puesto en evidencia algunas características similares a la EA por los que algunos pacientes podrían beneficiarse por un posible déficit colinérgico. Los pacientes deben estar libres de enfermedad cardiovascular, pulmonar, hepática o renal. Hasta ahora se ha reservado el uso de tacrina para pacientes con EA de grado leve o moderado definida como una puntuación en el Mini Mental State Examination (MMSE) de 10 a 26 inclusive (31). Estudios recientes demuestran que pacientes con deterioro cognitivo más severo tienen tanta posibilidad de mejorar como los pacientes con enfermedad menos avanzada, lo que sugiere que la tacrina debe ser estudiada en este grupo de enfermos (31,32).

Por otra parte, los aspectos económicos del tratamiento con tacrina deben sopesarse con respecto al beneficio, tomando en consideración que la mejoría mas evidente se da en los pacientes que han recibido dosis de hasta 160 mg / día y que menos de la tercera parte de pacientes que reciben tacrina son capaces de tolerar estas dosis. Al gasto del medicamento per se, deben sumarse los controles seriados y prácticamente obligatorios de las enzimas hepáticas y las consultas más frecuentes con el médico (33).

Conclusiones

La tacrina es el primer fármaco autorizado como tratamiento paliativo para las alteraciones cognitivas de la enfermedad de Alzheimer. A pesar de que su eficacia es moderada y que su uso está limitado por la hepatotoxicidad, es la primera posibilidad real de ofrecer algún alivio a los pacientes, pero la indicación debe ser valorada muy cuidadosamente y hay que establecer criterios precisos para la selección de los pacientes que puedan responder positivamente.

BIBLIOGRAFIA

1. Davies P, Maloney AFJ. Selective loss of cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976;2:1403.
2. Bowen DM, Smith CB, White P, Davidson AN. Neurotransmitter related enzymes and indexes of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain* 1976;99:459-96.
3. Rossor MN. Primary degenerative dementia. En: Bradley WG, Daroff DB, Fennichel GM, Marsden CD, editores. *Neurology in clinical practice: principles of diagnosis and management*. 2ª ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996: 1586-99.
4. McGeer PL. Aging, Alzheimer's disease and the cholinergic system. *J Physiol Pharmacol* 1984;62:741-54.
5. Cacabelos R. Tacrina: primera generación de fármacos antidemencia. *Med Clin (Barc)* 1995;105:105-15.
6. Smith CM, Swash M. Possible biochemical basis of memory disorders in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 1978;3:471-3.
7. Becker R, Giacobini E. Mechanisms of cholinesterase inhibition in senile dementia of the Alzheimer type: clinical, pharmacological and therapeutic aspects. *Drug development research* 1988;12:163.
8. Boller F, Orgogozo JM. Tacrine. Alzheimer's disease and the cholinergic theory. A critical review and results of a new therapy. *Neurología* 1995;10:194-9.
9. Summers WK, Majorski LV, Marsh GM, Tachiki K, Kling A. Oral tetrahydroaminoacridine in long term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 1986;315:1241-5.
10. Davis KL, Powchik P. Tacrine. *Lancet* 1995;345:625-30.
11. Freeman SE, Dawson RM. Tacrine: a pharmacologic review. *Prog Neurobiol* 1991;36:257-77.
12. Nordberg A, Lilja A, Lundqvist H, Hartvig P, Amberla K, Viitanen M, et al. Tacrine restores cholinergic nicotinic receptors and glucose metabolism in Alzheimer patients as visualized by positron emission tomography. *Neurobiol Aging* 1992;13:747-58.
13. Nordberg A. Effect of long-term treatment with tacrine (THA) in Alzheimer's disease as visualized by PET. *Acta Neurol Scand Suppl* 1993;149:62-5.
14. Adem A, Jossan SS, Oreland L. tetrahydroaminoacridine inhibits human and rat brain monoamine oxidase. *Neurosci Lett* 1989;107:313-7.
15. Krishnaraj R. Immunomodulation by 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine (THA): 1. Down-regulation of natural cell-mediated cytotoxicity in vitro. *Immunopharmacology* 1991;22:69-76.
16. Forsyth DR, Wilcock GK, Morgan RA, Truman CA, Ford JM, Roberts CJ. Pharmacokinetics of tacrine hydrochloride in Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:634-41.
17. Hartvig P, Askmark H, Aquilonius SM, Wiklund L, Lundström B. Clinical pharmacokinetics of intravenous and oral 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine, tacrine. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:259-63.
18. Wagstaff AJ, McTavish D. Tacrine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in Alzheimer's disease [la fe de erratas publicada aparece en *Drugs Aging* 1994; 5:95]. *Drugs-Aging* 1994;4:510-40.
19. Summers WK, Viesselman JO, Viesselman JM, Candelora K. Use of THA in the treatment of Alzheimer-like dementia: pilot study in twelve patients. *Biol Psychiatry* 1981;16:145-53.
20. Division of neuropharmacological drug products, Food and Drug Administration. Tacrine as a treatment for Alzheimer's dementia. An interim report from the FDA. *N Engl J Med* 1991;324:349-52.
21. Chatellier G, Iacomblez L. Tacrine (tetrahydroaminoacridine; THA) and lecithin in senile dementia of the Alzheimer type: a multicentre trial. *Br Med J* 1996;300:495-9.
22. Wilcock GK, Surmon DJ, Scott M, Boyle M, Mulligan K, Neubauer KA. An evaluation of the efficacy and safety of tetrahydroaminoacridine (THA) without lecithin in the treatment of Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1993;22:316-24.
23. Gauthier S, Bouchard R, Lamontagne A, et al. Tetrahydroaminoacridine- lecithin combination treatment in patients with intermediate-stage Alzheimer's disease: results of a Canadian double-blind crossover, multicenter study. *N Engl J Med* 1990;322:1272-6.
24. Maltby N, Broe GA, Creasey H, Jorm AF, Christensen H, Brooks WS. Efficacy of tacrine and lecithin in mild to moderate Alzheimer's disease: double blind trial. *Br Med J* 1994;308:879-83.
25. Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, Davis CS, Woolson RF, Gracon SI, et al. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1992;327:1253-9.
26. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI. A 30-week randomized controlled trial of high dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271:985-91.
27. Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, Lewis KW, Sandowsky CH, Dolan-Ureno J, et al. A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. *JAMA* 1992;268:2523-9.
28. Egger SA, Levy R, Sahakian BJ. Tacrine in Alzheimer's disease. *Lancet* 1991;337:989-92.
29. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994;271:992-8.
30. Schmidt D. Benzodiazepines. Diazepam. En: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editores. *Antiepileptic drugs*. 4ª ed. New York: Raven Press, 1995: 705-24.
31. Winker MA. Tacrine for Alzheimer's disease. Which patient, what dose? [editorial]. *JAMA* 1994;271:1023-4.
32. Lovestone S, Howard R. Alzheimer's disease: a treatment in sight? [editorial]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(6):566-7.
33. Gunderson CH. The impact of new pharmaceutical agents on the cost of neurologic care. *Neurology* 1995;45:569-72.