

A scenic view of a city, likely Madrid, featuring a large cathedral with a prominent dome and spires, and a parliament building with a flag on top. The foreground is filled with lush green trees.

# ***Enfermedad de Alzheimer***

***Generalidades***

***Un Largo Adiós...***

**I**

# *Enfermedad* *de* *Alzheimer*

*(1)*

- ❖ *Introducción*
- ❖ *Concepto*
- ❖ *Perspectiva Histórica*
- ❖ *Epidemiología*
- ❖ *Etiopatogenia*
- ❖ *Factores Predisponentes*
- ❖ *Marcadores Biológicos Potenciales*
- ❖ *Anatomía Patológica*
- ❖ *Tratamiento*
- ❖ *Prevención*
- ❖ *Mensajes Clave*
- ❖ *Bibliografía*

*El Grito*  
*Eduard Munch (1893)*

# ***Enfermedad de Alzheimer***

## ***INTRODUCCIÓN***

Enfermedad de Alzheimer (*E.A.*) cuya causa permanece aún sin identificar, constituye entre el 50 - 60 % de los síndromes demenciales en estudios *postmortem*.<sup>1, 2, 3</sup>

El número real de la población afectada se desconoce, pero lo que sí se sabe es, que es considerablemente superior al que se calcula, y esto se debe fundamentalmente, al impacto que tiene la enfermedad sobre la pareja, otros miembros de la familia o los trabajadores sociales. Constituye la tercera enfermedad en costes sociales y económicos, superada únicamente por cardiopatía isquémica y cáncer, y la cuarta causa de muerte en los países industrializados.<sup>4</sup>

La repercusión de esta enfermedad en el momento actual, y en el futuro inmediato es tal, que ha sido puesto de manifiesto en los resultados obtenidos en un estudio realizado por investigadores de la Facultad de Salud Pública Bloomberg, de la Universidad Johns Hopkins (Estados Unidos), en el que demuestran que en 2006, vivían en el mundo, más de 26 millones de personas diagnosticadas, y se espera que esa cifra pueda cuadruplicarse de aquí a 2050<sup>5</sup> (≈106.8 millones).<sup>4</sup>

Las cifras actuales, sitúan a 3.5 millones de enfermos, (16% del total), en la Unión Europea, (UE) de ellos, aproximadamente 390 000 en España,<sup>6</sup> aunque hay algunos datos que apuntan a que entre enfermos de Alzheimer y sus familiares la cifra puede estar cerca de los 600.000, porque algo más de la mitad está por diagnosticar, para 2050, podrían ser entre 665.600 y 1.856.000 los diagnosticados,<sup>5</sup>

Estudios clínicos y epidemiológicos realizados en nuestro país, permiten afirmar que la problemática de *E.A.*, coincide con la media de los países desarrollados<sup>6</sup>.

El incremento de casos, unido a la pérdida de la productividad ocupacional en los que presentan un debut temprano, así como el coste humano que ello supone, han enfocado las estrategias actuales hacia el diagnóstico precoz fundamentalmente, ya que un número significativo de la población afectada, continúa siendo diagnosticada en etapas media y tardías o incluso en algunos casos, nunca lo serán.<sup>7</sup>

Otro de los aspectos fundamentales en esta enfermedad, es la terapéutica, la cual debe ser abordada a través de los marcadores biológicos potenciales, que son quienes permiten proponer nuevas vías de tratamiento, porque los fármacos aprobados actualmente, no detienen la evolución de la enfermedad, ni mucho menos curan, e incluso los avances observados en el estado de estos pacientes son tan discretos, que ni siquiera las personas de su entorno los perciben con facilidad, sin embargo, es bueno destacar, que por discretos que puedan ser estos, siempre va a suponer al menos, conservar y prolongar en alguna medida la su calidad de vida, además del alivio que pueda

representar a la carga experimentada por las personas que se ocupan de la atención directa del enfermo <sup>8 9</sup>.

El hecho de no haber podido solucionar aún esta enfermedad, nos encamina hacia una situación de "**epidemia de enfermedades crónicas**", por lo que *E.A.*, está siendo objeto de una amplia investigación a nivel internacional, en la que se integran ramas muy diferentes de la ciencia como la medicina, biología, genética, bioquímica, psicología, nutrición, economía, etc.<sup>10 11</sup>

Otro aspecto, es la prevención, y constituye uno de los objetivos fundamentales en esta enfermedad con un gran componente vascular cerebral, y en la que casi todo se ignora. De modo que las mismas medidas preventivas que se indican en la práctica médica diaria, para actuar sobre los factores de riesgo vasculares, podrían también ser útiles en la prevención y tratamiento de las demencias,<sup>12</sup> y poder mantener patrones saludables de vida, es una forma de también de prevención y tratamiento oportuno.

## **CONCEPTO**

*E.A.*, es una patología degenerativa, cerebral irreversible, con características clínicas y patológicas distintivas. De progresión lenta e inexorable, la enfermedad afecta de modo difuso a las *neuronas* de la corteza cerebral, así como otras estructuras adyacentes. Esto provoca que se acabe perdiendo por completo la capacidad del sujeto para el control de las emociones, reconocimiento de errores, pautas de conducta, coordinación de los movimientos y memoria, que es lo que en conjunto hace que sea incluida en el grupo de las demencias<sup>2</sup>.

## **PERSPECTIVA HISTORICA**

Dr. Alois Alzheimer



*E.A.*, fue descrita por vez primera en 1907 por el científico alemán Alois Alzheimer, quién ejerció la neuropsiquiatría en Frankfurt y Munich a principios del s. XX. Hasta ese momento las demencias conocidas eran la demencia senil, atribuida a la edad y la parálisis general producida por la infección por *Treponema pallidum*.<sup>13</sup> En 1901, el Dr. Alzheimer atiende a una paciente de 51 años, ingresada por un cuadro de afasia y apraxia en el hospital para enfermos mentales y epilépticos de Frankfurt, y tras el fallecimiento de esta, luego de realizarle el correspondiente estudio necrópsico, Alzheimer encuentra el hallazgo de las "placas seniles" (previamente descritas por Fischer), y degeneración neurofibrilar, describiendo el caso como "*demencia presenil*".<sup>13</sup>

Fue en 1907, luego de sucesivos estudios *post-mortem* en otros pacientes que presentaban similares características y evolución clínica y patológica, cuando se concluye y publica que la paciente padecía una enfermedad diferente a las demencias anteriormente descritas, y a la que clasificó como demencia pre-senil. <sup>13</sup>

Kraepelin, maestro de Alzheimer, le da el nombre de enfermedad de Alzheimer, y posteriormente, sus discípulos Bonfiglio y Perusimi y el español Nicolás Achúcarro, contribuyeron a la difusión del concepto. <sup>13</sup>

Lo importante de la descripción de Alzheimer por encima de los detalles clínicos y patológicos que refleja, es que por primera vez se separa esta demencia, que es la causa más importante entre las demencias, de una mera alteración por envejecimiento o una infección, presentándose como una entidad propia. <sup>13</sup>

Aún cuando la enfermedad nace como una distinción de la demencia senil, el propio Alzheimer, pronto modificó el concepto inicial, comentando que existían casos en edades seniles de igual clínica y patología. <sup>13</sup>

Recientemente se ha encontrado la historia clínica de August D., (paciente donde se descubren los primeros hallazgos necrópsicos de E.A.) así como las preparaciones macroscópicas de su cerebro, que han permitido confirmar definitivamente que corresponde a E.A. lo que acaba con especulaciones existentes durante años de que esta paciente podría haber tenido otro tipo de demencia. <sup>13</sup>

## ***EPIDEMIOLOGÍA***

### ***Prevalencia e Incidencia en la población española en general y datos de la Unión Europea (UE)***

#### ***PREVALENCIA:***

Es una medida epidemiológica que cuantifica la proporción de individuos de una población que padece una enfermedad en un momento o período de tiempo determinado. Su cálculo se estima mediante la siguiente ecuación:

$$P = \frac{\text{Nº de casos con la enfermedad en un momento dado}}{\text{Total de población en ese momento}}$$

En E.A., la prevalencia se duplica cada 5 años después de los 65, y oscila entre el 0,5% - 25% de la población a partir de esta edad. Esta diferencia tan grande se debe a los distintos criterios de inclusión empleados, así como a otros sesgos metodológicos y además se observa, que la frecuencia en las mujeres es mayor.

Para predecir la prevalencia de E.A. en el mundo, los investigadores de la Universidad John Hopkins han creado un modelo informático matemático multiestatal utilizando las proyecciones de población de las Naciones Unidas y otros datos de la incidencia y mortalidad del Alzheimer <sup>5</sup>.

En la UE, la prevalencia de demencia grave, en sujetos  $\geq 65$  años oscila entre el 1,3 - 6,7 %.

Estimaciones de Prevalencia en España: Para *E.A.*, las estimaciones actuales (2008) de prevalencia se sitúan entre el 4% y el 6%. A partir de estos valores, en España deben existir algo más de 500.000 casos de demencia y de 320.000 a 380.000 casos de *E.A.* en  $\geq 65$  años.

En España, esta prevalencia oscila entre el 4,2% - 61 % a partir de los 60 años.<sup>6</sup> *Tabla I*

**Tabla I**

**Número estimado de personas con demencia en la Europa de los 25 (datos 2007)\*** se excluyen *Bulgaria y Rumania* <sup>6</sup>

PAISES	GRUPO DE EDAD	HOMBRES	MUJERES	TOTAL	EU-25
Austria	30-94	33 417	63 720	97 137	97 137
Bélgica	30-99	46 972	82 417	129 389	129 389
Bulgaria	30-79	24 240	25 506	49 746	
Chipre	30-79	1 388	1 317	2 705	2 705
Republica Checa	30-99	35 928	62 136	98 064	98 064
Dinamarca	30-99	24 720	41 239	65 959	65 959
Estonia	30-99	4 382	9 787	14 169	14 169
Finlandia	30-99	20 241	38 556	58 797	58 797
Francia	30-99	274 355	483 874	758 229	758 229
Alemania	30-94	353 744	679 225	1 032 969	1 032 969
Grecia	30-99	58 396	72 887	131 283	131 283
Hungría	30-89	33 809	56 805	90 614	90 614
Islandia	30-99	1 069	1 441	2 510	
Irlanda	30-94	12 947	18 755	31 702	31 702
Italia	30-99	295 349	495 856	791 205	791 205
Letonia	30-99	7 499	16 701	24 200	24 200
Lituania	30-94	12 092	22 072	34 164	34 164
Luxemburgo	30-94	1 668	2 997	4 665	4 665
Malta	30-99	1 254	1 647	2 901	2 901
Holanda	30-94	61 508	103 402	164 910	164 910
Noruega	30-99	21 398	36 360	57 758	
Polonia	30-99	116 973	194 906	311 879	311 879
Portugal	30-99	40 992	62 698	103 690	103 690
Rumanía	30-84	64 205	75 582	139 787	
Eslovenia	30-99	6 643	12 131	18 774	18 774
Eslovaquia	30-99	16 102	26 095	42 197	42 197
España	30-99	188 944	300 012	488 956	488 956
Suecia	30-99	49 987	81 656	131 643	131 643
Suiza	30-94	32 860	55 444	88 304	
Reino Unido	30-94	274 499	466 543	741 042	741 042
<b>TOTAL</b>		<b>1 973 809</b>	<b>3 397 434</b>	<b>5 709 348</b>	<b>5 371 243</b>

## **INCIDENCIA:**

Se define como el número de casos nuevos de una enfermedad que se desarrollan en una población durante un período de tiempo determinado. Hay dos tipos de medidas de incidencia: la **incidencia acumulada** y la **tasa de incidencia**.

Estimaciones de Incidencia en España: La estimaciones de incidencia también están sujetas a una considerable variación, en función del lugar y la metodología empleada. La tasa de incidencia de cualquier origen en >65 años es, por término medio, de 1,5 casos nuevos/100 personas-año, cifra que desciende hasta 1/100 personas-año cuando se considera sólo *E.A.* Si se incluyen las formas muy leves de demencia, las estimaciones anteriores se duplican. <sup>14</sup>

## **SUPERVIVENCIA**

La muerte sobreviene generalmente por complicaciones como (neumonía aspirativa, infección urinaria, úlceras de decúbito, etc.) que aparecen condicionadas por el reposo forzoso en cama, y que son propias de las etapas finales de las demencias y *E.A.*, y se consideran la causa principal de fallecimiento: La esperanza de vida por tanto, está claramente reducida como consecuencia de la enfermedad. El tiempo medio de supervivencia desde el inicio de los síntomas se sitúa entre 5 y 10 años y desde el diagnóstico en algo más de 5 años. Aproximadamente el 50% de los pacientes sobreviven hasta los 8 años posteriores al inicio de los síntomas. En los casos de comienzo precoz (antes de los 65 años), se pueden constatar signos de afectación cortico afaso-apraxo-agnósicos muy marcados, en estos casos, la evolución de la enfermedad puede ser más rápida y los trastornos muy invalidantes.

Para conocer la cifra real de enfermos de Alzheimer al día de hoy en España, habría que sumar a la de prevalencia apuntada, los nuevos casos incidentes en los dos últimos años y restar el número de fallecimientos en el mismo tiempo, teniendo en cuenta que la duración media de la enfermedad desde que se diagnostica hasta que llega la muerte es de 8 años.

## **ETIOPATOGENIA**

La etiología de *E.A.*, permanece todavía sin determinar, por lo que la aproximación a la etiopatogenia proviene de los hallazgos de estudios epidemiológicos y de los estudios de casos-contróles. <sup>15 16</sup>

A partir de esos estudios, se han identificado algunos factores de riesgo o predisponentes asociados de forma positiva o negativa con *E.A.*:

## **FACTORES PREDISPONENTES**

**Edad:** el factor más importante, (“*hasta el presente*”), de modo tal, que a partir de los 65 años, la probabilidad de padecerla se hace el doble cada 5 años, hasta llegar a los 85 años, en que casi la mitad de la población la padece. <sup>17</sup>

**Componente familiar:** se sabe que las personas con familiares afectados tienen un riesgo más alto de padecerla. <sup>17</sup>

**Sexo:** en general se admite que esta enfermedad es más frecuentemente en mujeres, pero no hay unanimidad de criterios a este respecto. <sup>17</sup>

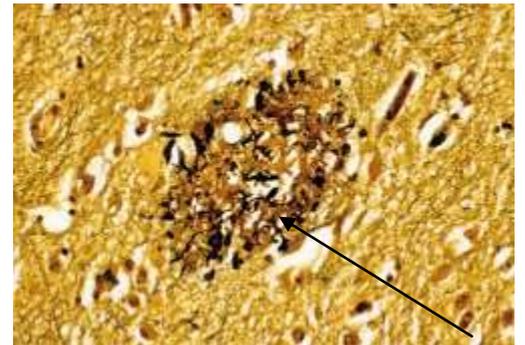
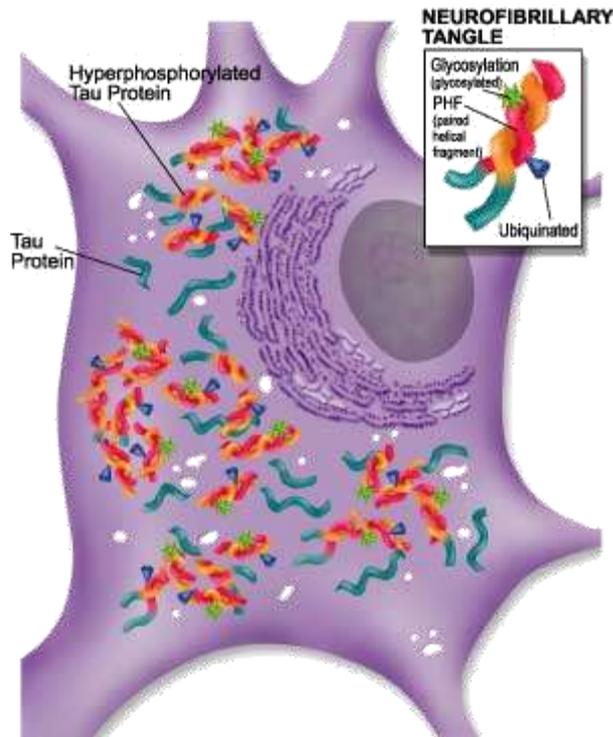
**Color de la piel:** diversos estudios llevados a cabo en USA han comprobado una mayor predisposición entre los negros y los hispanos que en la población general, y menor predisposición en los asiáticos o indios americanos. Por otro lado, habría que tener en cuenta los factores ambientales, porque se ha observado también que la incidencia entre los japoneses aumenta cuando éstos emigran a América y, como se ha dicho, la incidencia es más alta en los negros americanos que en el resto de la población, mientras que es muy rara en África. <sup>17</sup>

**Hipertensión arterial:** se asocia con un mayor deterioro mental en las personas mayores, lo que incluye un riesgo aumentado para trastornos de la atención y memoria a corto plazo, así como para *E.A.* y otras demencias. Por otro lado, se comprueba también que estos riesgos son más elevados, cuanto más alta es la tensión arterial, de forma mantenida. <sup>17</sup>

**Síndrome de Down:** los sujetos con esta alteración cromosómica, tienden a desarrollar alteraciones cerebrales muy parecidas a las de *E.A.* cuando sobrepasan los 40 años, aunque las manifestaciones clínicas pueden retrasarse incluso hasta los 70 años. Además, también hay un riesgo mayor de padecerlo para las mujeres que han tenido un hijo con síndrome de Down antes de los 35 años, pero no en las que lo han tenido a mayor edad. <sup>17</sup>

## MARCADORES BIOLÓGICOS POTENCIALES

La mayoría de los marcadores biológicos en *E.A.* se encuentran en el plano de la experimentación, por lo que la evaluación clínica continúa siendo la piedra angular en el diagnóstico de esta enfermedad.<sup>18 19 20</sup>



**Fig I** Ovillos intracelulares encontrados dentro de neuronas del cerebro de las regiones esenciales para la función cognitiva son una de las características patológicas asociadas a *E.A.* ([www.rndsyst.com](http://www.rndsyst.com)). (Los ovillos filamentosos se forman de fragmentos helicoidales apareados (PHF) compuestos de neurofilamento y proteína tau hiperfosforilada. La polimerización de proteína tau hiperfosforilada conduce a la formación de PHF. El PHF puede también ser modificado por la glicosilación y ubiquitinación

La búsqueda de marcadores biológicos potenciales para el diagnóstico precoz es fundamental,<sup>18</sup> así como para la aplicación de estrategias terapéuticas enfocadas a la prevención y al retraso de la evolución de *E.A.*<sup>21</sup>

El curso natural de *E.A.* transcurre paralelamente a los procesos neuropatológicos de pérdida de neuronas y sus sinapsis, angiopatía amiloidea, placa senil, cambio neurofibrilar, etc, los cuales suceden antes de que se muestre el deterioro cognitivo de la enfermedad.<sup>18</sup>

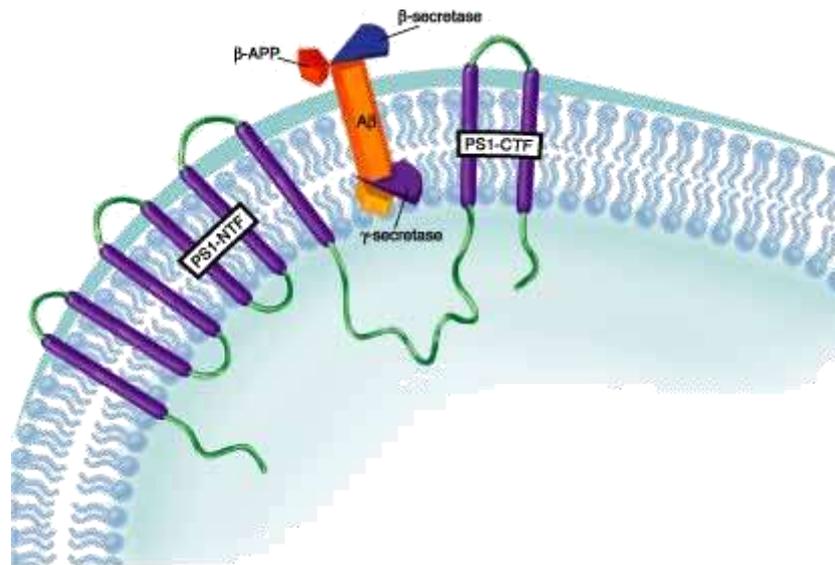
El retraso en el reconocimiento de los síntomas iniciales, unido al hecho de confusión diagnóstica con síntomas de envejecimiento, hace que el diagnóstico precoz de *E.A.* adquiera gran importancia.<sup>18</sup>

## 1.- Cambios específicos en las estructuras cerebrales

Los dos hallazgos fundamentales en *E.A.*, son: uno, un enmarañamiento de las fibrillas de las neuronas, conocido como *ovillos neurofibrilares*, y otro, el depósito de una sustancia viscosa de tipo proteico llamada *beta-amiloide* ( $\beta$ -A). Estos ovillos neurofibrilares y la  $\beta$ -A aparecen implicados en el desarrollo de la enfermedad mediante los siguientes mecanismos: *Fig. I*

**Ovillos neurofibrilares:** son restos de *microtúbulos* dañados, y estos microtúbulos son los que forman la estructura que permite el flujo de nutrientes a través de la neurona. Un componente fundamental de estos ovillos es una forma aberrante de la **proteína tau**, que en su forma *normal* contribuye a la formación de la estructura adecuada de los microtúbulos. En cambio, la proteína **tau** anómala bloquea la acción de la proteína *tau* sana. <sup>18, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28</sup> *Fig. I*

**Proteína beta-amiloide ( $\beta$ -A):** es una proteína insoluble que se acumula en forma de *pegotes* llamados *placas neuríticas*, que aparecen rodeadas por los restos de ramificaciones destruidas de las neuronas afectadas. La  $\beta$ -A es además, un fragmento de la llamada proteína precursora amiloide (PPA), que de hecho es una proteína de gran tamaño, protectora del tejido nervioso y que parece ser degradada por determinadas enzimas y que cortada en *trozos* corresponderían a la  $\beta$ -A. Este proceso de degradación es controlado por determinados factores conocidos como *presenilinas*. Se ha comprobado que en algunos casos de *E.A.* de tipo hereditario y comienzo precoz lo que se da es una alteración genética de la PPA<sup>29</sup> o las *presenilinas*. *Fig. II* <sup>18</sup>



**Fig II** La PS1 juega un papel en el enclavamiento de la gamma-secretasa de APP (proteína precursora amiloide). BACE/beta-secretasa (azul) cliva la proteína precursora APP después de Met671, creando un fragmento C-terminal retenido en membrana. Este fragmento puede ser después clivado por gamma-secretasa (púrpura) dentro del dominio de la transmembrana hidrofóbica para liberar Aβ. La PS1 es una proteína de membrana integral con dominios transmembrana múltiples que han sido asociados con actividad gamma-secretasa. Se necesita más investigación en orden a determinar si la PS1 puede regular directamente la actividad gamma-secretasa como un cofactor dentro de un complejo de proteína o servir como la actual proteasa por si misma ([www.mdsystem.com](http://www.mdsystem.com))

**Acetilcolina:** forma parte del sistema colinérgico, es una enzima fundamental, involucrada en el proceso de memoria y aprendizaje, es considerada además un importante neurotransmisor, o mensajero químico que transmite las señales entre las neuronas cerebrales y que es progresivamente destruida en los pacientes con *E.A.* Niveles bajos de acetilcolina se asocian con niveles altos de la  $\beta$ -A, de esta forma, la  $\beta$ -A daña los *canales iónicos*, encargados del transporte de los iones sodio, potasio y calcio, que son los responsables de las cargas eléctricas que permiten la transmisión del impulso nervioso.

Por último, siguen apareciendo nuevas proteínas implicadas en estos cambios, ellas son: *ERAB*, la *AMY* o la *Par-4*. 18, 30, 31, 32, 33, 34, 35,36

## 2.- Factores genéticos

La investigación se centra fundamentalmente en conocer por qué la  $\beta$ -A se produce y se deposita en unos individuos y no en otros. A este respecto, se ha llegado a diferentes hallazgos según se trate de *E.A.* de inicio tardío la forma más común, o la de inicio precoz.

- ***E.A. de comienzo tardío***, los hallazgos más significativos se refieren a la llamada *apolipoproteína E* (ApoE), que interviene en los mecanismos de movilización y distribución del colesterol para la reparación de las células nerviosas en el curso de su desarrollo y después de una lesión. El gen para la ApoE se presenta en tres formas principales:

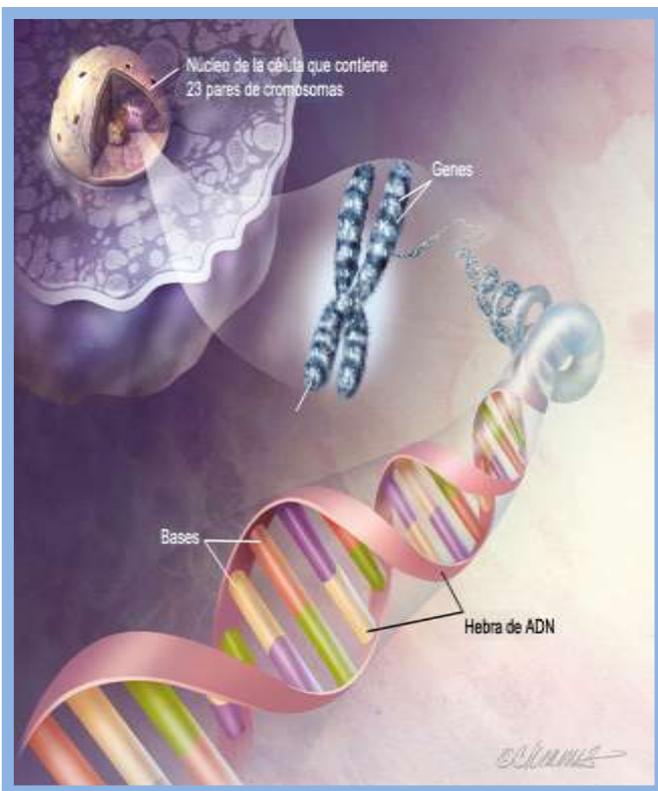
- ✓ **ApoE4:** Los mayores depósitos de  $\beta$ -A se producen en los portadores de este gen, lo que lo constituye en el principal factor de riesgo para el Alzheimer de inicio tardío.
- ✓ **ApoE3:** Los depósitos son menores, pero se ha observado que su combinación con el ApoE4 podría inducir el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria en el cerebro.
- ✓ **ApoE2:** Es el que produce menos depósitos, y actualmente se piensa que podría tener un papel protector.

Una copia del gen ApoE4, puede ser heredada de cada uno de los progenitores, pero aún así, la enfermedad no aparece

el 2% de la población porta las dos copias del gen ApoE4.

La mayoría de enfermos con *E.A.* de inicio tardío no son portadores, del gen ApoE4, por lo cual los investigadores piensan actualmente que hay otros factores genéticos implicados, cuya colaboración sería fundamental en distintas fases de la producción o degradación de la  $\beta$ -A.<sup>37 38</sup>

Han sido identificados también de modo bastante fiable, los genes anómalos implicados en **E.A. de comienzo precoz**, una forma rara y extremadamente agresiva de la enfermedad



**Fig.III** Estructura del ADN, Núcleo celular, cromosomas, genes.

de modo inexorable aunque se posean dos copias de ApoE4. En general se considera que las personas sin ApoE4 tienen un riesgo de desarrollar Alzheimer a los 85 años de entre el 9 y el 20%, con una copia de ApoE4 el riesgo estaría entre el 25 y el 60% y con dos copias, el riesgo situaría entre el 50 y el 90%. No obstante, tan sólo

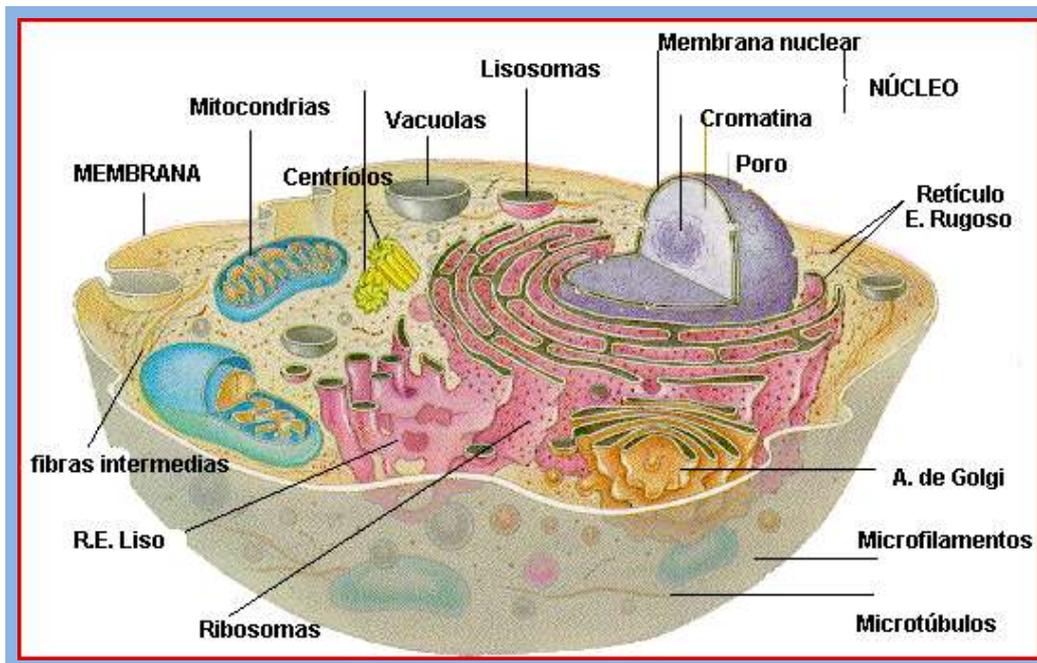
- La mayoría de los casos de Alzheimer precoz parecen implicar mutaciones de los genes *presenilina-1* (PS1) y *presenilina-2* (PS2). Estos genes defectuosos parecen acelerar la formación de la placa de  $\beta$ -A y la *apoptosis* o muerte celular programada, que es el mecanismo normal por el cual las células del organismo se autodestruyen.<sup>39, 40</sup>
- Se han encontrado también diversas mutaciones en los genes que controlan la PPA, implicados

en el Alzheimer precoz, de modo que estas mutaciones podrían explicar, el origen del Alzheimer precoz característico del síndrome de Down. Los niveles de

*glutamato*, se incrementan a través de un aminoácido con propiedades excitantes de la célula nerviosa, y tremendamente tóxico para la misma en grandes cantidades.<sup>41, 42</sup>

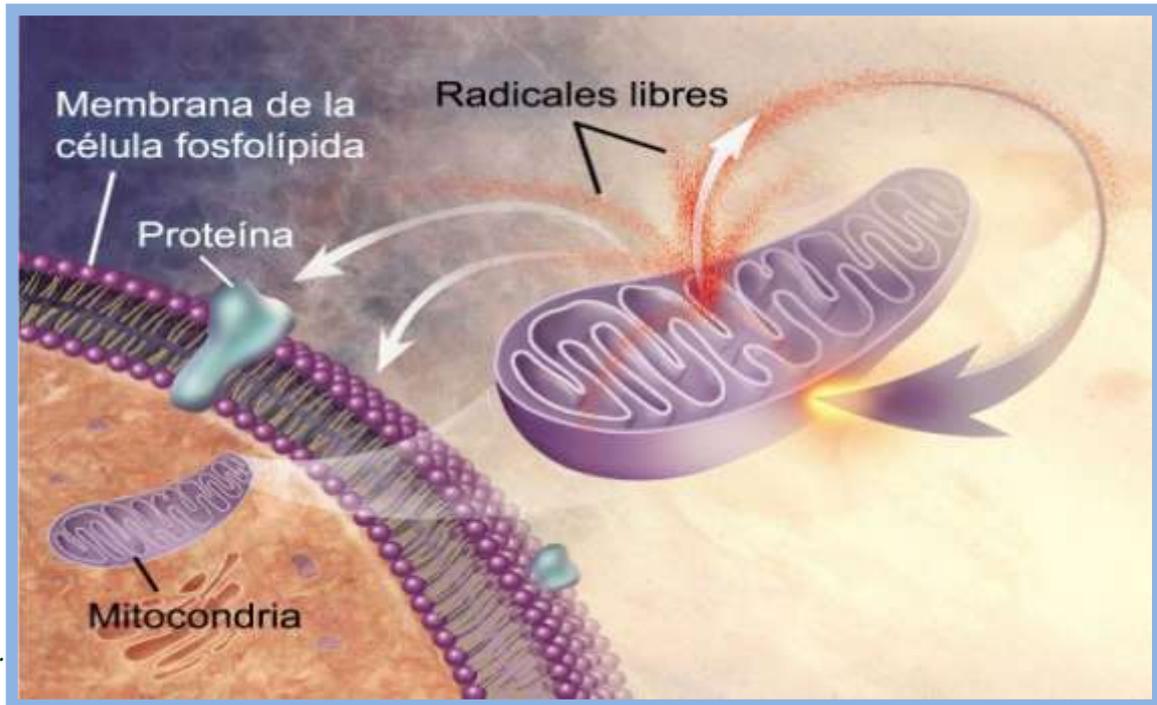
Por otro lado, uno de los factores de la respuesta inflamatoria importante en *E.A.* es la enzima *ciclooxigenasa* (COX) y sus productos, llamados *prostaglandinas*. Los niveles excesivos de estos productos

**Fig. IV** Estructura celular interna. Disposición de organelas.



La disfunción mitocondrial<sup>43,44</sup>, es una de las más importantes lesiones intracelulares en *E.A.* Sin embargo, los factores causales involucrados en enfermos de Alzheimer, todavía no son bien comprendidos.

**Fig. V** Implicación mitocondrial

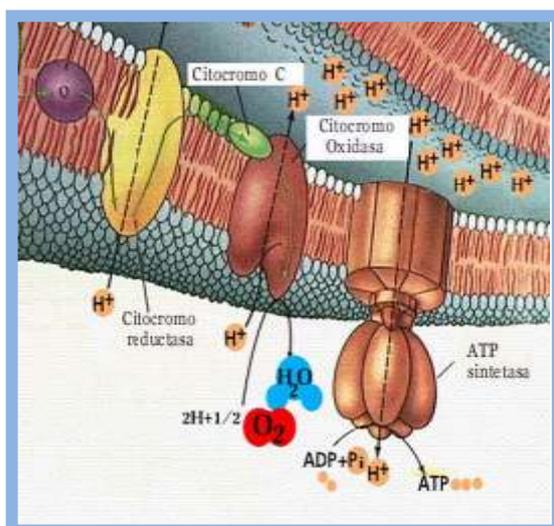


Dentro de la membrana interna de las mitocondrias, se hallan estructuras que miden entre 80 y 100 amstrongs (Å) y están distribuidas a lo largo de la superficie de la misma, y su número varía entre 10000 y 100000 por mitocondria. Cada partícula consta de cabeza; tallo y pieza basal, la cabeza mide aproximadamente 100 Å de diámetro y el pedículo de 40 a 50 Å. Estas estructuras elementales contienen enzimas que participan en el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa.

Además, en el espacio intraestructural se encuentra la matriz, que contiene algunos gránulos esféricos escasos, de aproximadamente 50Å; algunos filamentos, que se les vincula probablemente con ADN, la existencia de metales bivalentes como calcio, magnesio y estroncio, además de vitaminas.

### 3.- Oxidación y respuesta inflamatoria.

**Fig V-I** Matriz mitocondrial

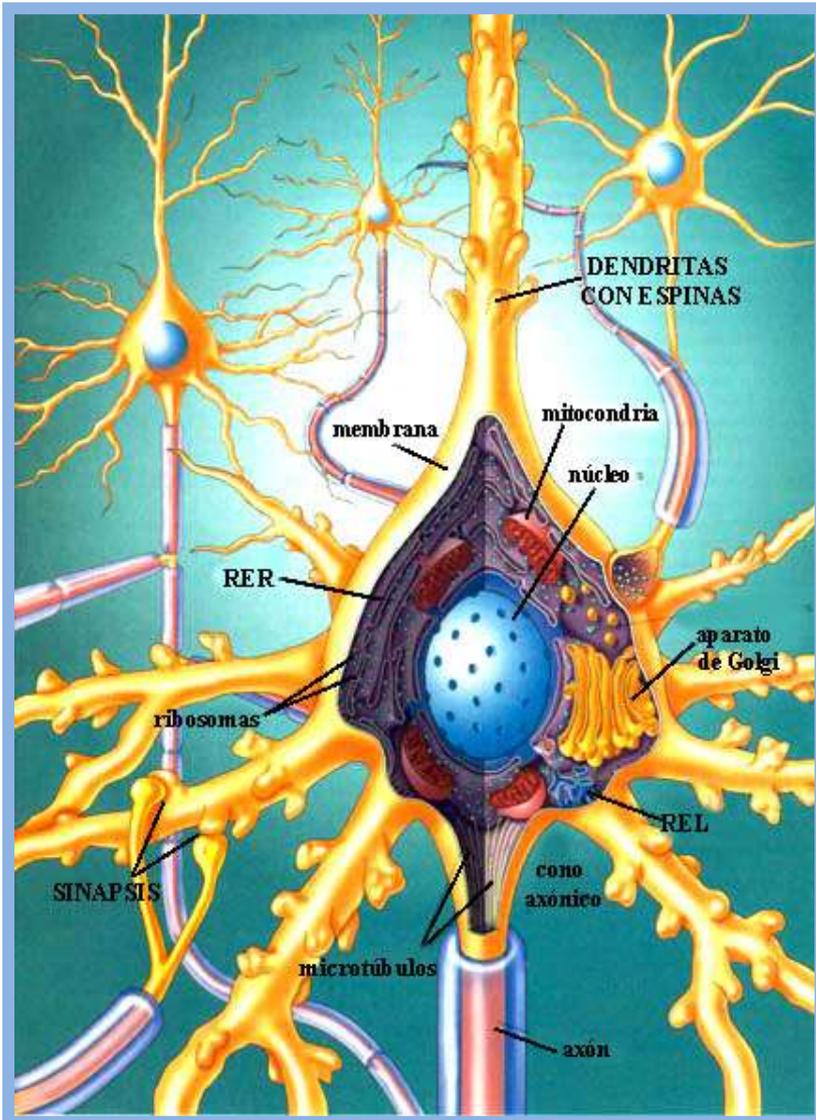


Los procesos de oxidación y respuesta inflamatoria podrían dar la clave de por qué la  $\beta$ -A resulta tóxica para las células nerviosas. La degradación de esta proteína libera radicales libres, que se unen a otras moléculas mediante el proceso conocido como oxidación. Uno de los efectos biológicos de la oxidación es la respuesta inflamatoria. Fig IV. Por otro lado, uno de los factores de la respuesta inflamatoria

importante en *E.A.* es la enzima *ciclooxigenasa* (COX) y sus productos,

llamados *prostaglandinas*.

**Fig V-II** *Mitocondrias neuronales*



Estudios recientes, han tratado de brindar alguna explicación a través de la expresión genética de (PPA) en ratones transgénicos, y los resultados han demostrado una elevada expresión de proteínas de  $\beta A$  1-40 y  $\beta A$  1-42, (40 y 42 residuos respectivamente) en genes mitocondriales y monómeros de  $\beta A$  4kDa asociados a mitocondrias cerebrales<sup>41</sup>.

Además de este monómero, se han hallado oligómeros de diferentes tamaños asociados a las mitocondrias, de modo que  $\beta A$  pudiera interferir en la función mitocondrial con un incremento significativo de los niveles de peróxido de hidrógeno.

El daño oxidativo,<sup>45</sup> unido a la disfunción mitocondrial, ha sido reportado en *E.A.* previamente, sin embargo, el mecanismo exacto que relaciona el daño oxidativo-mitocondrial con el proceso anormal de PPA no ha sido dilucidado aún.<sup>46</sup>

La apoptosis neuronal, es el resultado final de la activación de una serie de mecanismos donde la participación mitocondrial, es decisiva para que se produzca este tipo de muerte celular.

## **APOPTOSIS**

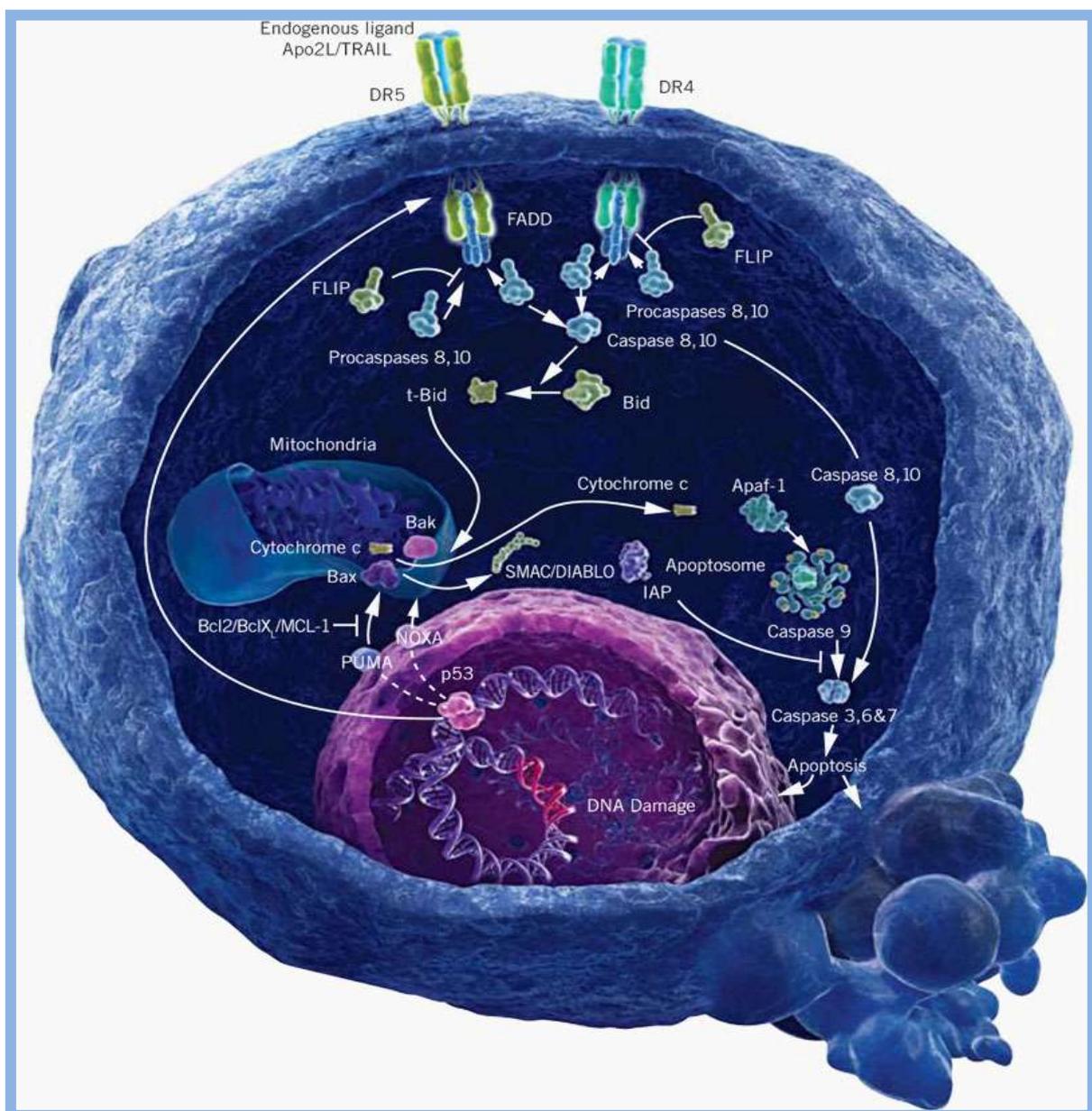
La apoptosis, o muerte celular programada, es un proceso celular genéticamente controlado por el cual, las células inducen su propia muerte en respuesta a determinados estímulos. De ahí que frecuentemente se describa el proceso apoptótico como "suicidio celular" a la hora de definirlo conceptualmente.

La muerte celular programada es un proceso irreversible, al menos durante sus etapas iniciales. Conceptualmente la apoptosis puede ser considerada opuesta a la muerte celular por necrosis, en la

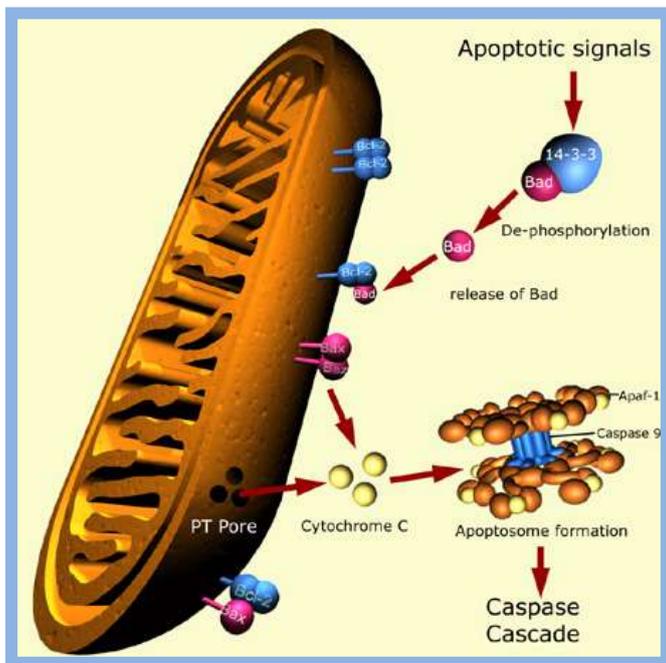
que las células son sujetos pasivos irremediablemente abocados a morir. En este sentido, lo distintivo de la apoptosis radica en el control que ejercen las células sobre su propio destino, cuando "deciden" seguir el camino apoptótico.

En condiciones normales la apoptosis constituye un mecanismo fundamental para el mantenimiento de la homeostasis del organismo, por ejemplo, como respuesta frente a la agresión que supone la entrada de un microorganismo, las células encargadas de la defensa del organismo, las células del sistema inmune, son activadas. Dicha activación supondrá, entre otras cosas, la proliferación de aquellas células del sistema inmune capaces de parar de forma específica dicha agresión. Como resultado, buena parte de estas células, que en su momento eran necesarias, dejan entonces de serlo, iniciando muchas de ellas el proceso de muerte celular programada, en este caso inducido por la ausencia del estímulo agresor.

**Fig V-III** *Mecanismo de la apoptosis*



**Fig V-IV** *Papel mitocondrial en la apoptosis*



### **PAPEL DE LA MITOCONDRIA EN LA APOPTOSIS**

La mitocondria de la célula es fundamental en este proceso, una gran variedad de eventos claves en apoptosis están focalizados en las mitocondrias. Estos incluyen: la liberación de activadores de caspasas (por ej., Citocromo C), cambios en el transporte de electrones, pérdida del potencial mitocondrial de transmembrana, alteraciones en el proceso de óxido - reducción celular, participación de la familia de las proteínas pro y antiapoptóticas *Bcl-2*, etc. Las diferentes señales que convergen sobre las mitocondrias para disparar o inhibir estos eventos y sus efectos *downstream* delinean varios patrones principales en la muerte celular fisiológica.

- ***Mitocondrias y disposición a la muerte celular***

Los efectores de la apoptosis están representados por una familia de enzimas

intracelulares (cisteína - proteasas) denominadas caspasas. Sin embargo, la inhibición de las caspasas no siempre inhibe la muerte celular inducida por estímulos proapoptóticos. Aunque los inhibidores de caspasas bloquean algunas, de todas las morfologías apoptóticas inducidas por la privación de factores de crecimiento, etoposide, actinomicina D, radiación ultravioleta (UV), staurosporina, expresión forzada de *c-Myc* o glucocorticoides, no se mantiene el potencial replicativo o clonogénico; las células finalmente mueren por inactivación de la actividad de caspasas, por una muerte no apoptótica. En contraste, las proteínas antiapoptóticas tales como la *Bcl-2*, *Bcl-xL* y la oncogénica *Abl* pueden mantener la supervivencia y la clonogenicidad en la fase de estos tratamientos.

Inversamente, algunas proteínas proapoptóticas tales como *Bax*, una proteína de muerte celular de mamíferos que tiene como blanco la membrana mitocondrial, puede inducir su daño y las células mueren aún cuando las caspasas sean desactivadas. Tales observaciones experimentales, sostienen la existencia de un mecanismo independiente de las caspasas que dispone a las células a morir.

Al menos se han propuesto tres mecanismos cuyos efectos pueden estar correlacionados.

## **FASES DE LA APOPTOSIS**

El proceso apoptótico puede ser dividido en tres etapas: la primera fase es la de iniciación, en la cual la célula recibe el estímulo que la conduce a la muerte; en la segunda o fase de ejecución, se dan la mayor parte de los cambios morfológicos y bioquímicos característicos de la apoptosis; y por último en la etapa de eliminación, los restos celulares son degradados por los macrófagos y células adyacentes.

### ***Fase de iniciación o efectora;***

La muerte apoptótica puede ser desencadenada por diferentes señales intra o extracelulares. Las primeras son, en muchos casos, originadas por estrés biológico, el cual provoca la liberación de citocromo C de la mitocondria (vía intrínseca), mientras que algunas de las señales extracelulares desencadenan el proceso apoptótico al unirse a su ligando presente en la membrana plasmática de la célula blanco (vía extrínseca). La naturaleza de los inductores puede ser fisiológica ( hormonas, citosina), biológica (bacterias, virus, parásitos), química (fármacos) o física (radiaciones), pudiendo un mismo estímulo generar efectos diferentes y opuestos en distintos tipos celulares, e incluso en células del mismo tipo pero que se encuentren en diferente etapa de desarrollo.

Es por lo tanto la adopción sin retorno del compromiso hacia la muerte. Se caracteriza por el aumento en el contenido de  $Ca^{++}$  intracelular, que origina la activación de ciertos grupos enzimáticos (endonucleasas y proteasas -caspasas), junto con cambios en el citoesqueleto celular produciendo cambios en el tamaño y forma celular.

### ***Fase de ejecución o degradativa:***

La célula que ha recibido una señal que le induce apoptosis, pierde contacto con las células vecinas y el citoplasma se contrae provocando una disminución en el tamaño celular. Los organelos citoplasmáticos permanecen intactos, sin embargo en la mitocondria se dan cambios como la reducción del potencial transmembranal, el desacoplamiento de la cadena de transporte de electrones para la síntesis de ATP y el incremento en la generación de especies reactivas del oxígeno.

En etapas posteriores la cromatina se condensa y se fragmenta. Finalmente la célula genera un número variable de vesículas de diferentes tamaños (cuerpos apoptóticos) rodeados de membrana plasmática íntegra, que contienen parte de la cromatina y de las organelas celulares.

A nivel bioquímico, cuando un inductor llega a su célula blanco, avanza a través de ella gracias a intermediarios que dirigen dicha señal hacia la maquinaria enzimática responsable de los cambios. Esta maquinaria la constituyen principalmente las caspasas, tanto la apoptosis vía intrínseca como la vía extrínseca, provoca la activación de estas enzimas. Las caspasas activadas dependen del estímulo. Las caspasas constituyen una familia de proteasas de cisteína que muestran similitud en la secuencia de aminoácidos, en estructura y en especificidad; sus sustratos deben contener una molécula de ácido aspártico y requieren del reconocimiento de al menos otros cuatro aminoácidos en el sitio de ruptura. Además de específica, la ruptura es muy eficiente. De hecho algunas caspasas

pueden ser sustrato de otras, así como de sí mismas, vía auto procesamiento. Las caspasas son sintetizadas como zimógenos, por lo que requieren de un procesamiento proteolítico para volverse activas. Los precursores de las caspasas están constitutivamente expresadas en las células vivas, y su actividad está regulada por una combinación de proteasas regulatorias, cofactores, umbrales y mecanismos de retroalimentación.

Dentro de las funciones de las caspasas, destacan la inactivación de proteínas que normalmente protegen a la célula de la muerte apoptótica, de aquellas involucradas en la reparación de DNA y de las encargadas de la organización del cito esqueleto; participan en la destrucción de la lámina nuclear, en la activación de CAD, e inducen a la célula a expresar señales, que la marcan para ser fagocitadas. Uno de los eventos característicos es la fragmentación del DNA por la nucleasa CAD.

La vía extrínseca puede ejemplificarse con la señal pro apoptótica que se desencadena por la unión de Fas con su ligando. FasL (CD95L) es un trímero, que al unirse con Fas (CD95 o APO-1) induce la trimerización de este. Esta unión provoca el reclutamiento del complejo DISC al dominio citoplasmático de Fas. DISC contiene proteínas adaptadoras que permiten la unión de la pro-caspasa 8 favoreciendo su auto activación, la caspasa 8 puede entonces activar a las caspasas efectoras 3, 6 y 7, además puede activar a Bid y esta inducir la liberación del citocromo C y Apaf-1 de la mitocondria para formar el apoptosoma y activar también la vía intrínseca.

La vía intrínseca o mitocondrial se activa por estrés, y otras señales que provocan la translocación a la mitocondria de miembros pro apoptóticos. Lo anterior provoca la liberación de citocromo C al citosol, lo cual se acompaña de pérdida del potencial de membrana mitocondrial y desestabilización de la membrana externa de la mitocondria. En el citosol el citocromo C se une a Apaf-1 en presencia de ATP y forma el complejo conocido como apoptosoma, el cual activa a la pro-caspasa 9, la cual puede activar a las caspasas 3, 6 y 7, estas son las principales responsables de los cambios morfológicos y bioquímicos que ocurren en la célula apoptótica ya que entre sus sustratos se encuentran proteínas del cito esqueleto, de la membrana nuclear y las encargadas de la reparación del DNA entre otras.

En otras palabras, se degradan los ácidos nucleicos, pero hay más cambios en la membrana celular. Los cuerpos apoptóticos son fagocitados por macrófagos impidiendo la salida del contenido celular al exterior y evitando inflamación. En esta fase se activan las endonucleasas que se encargan de fragmentar el DNA; además se producen cambios marcados en el citoesqueleto, y se condensa la cromatina

### ***Fase de eliminación:***

Aunque la muerte celular ocurre de manera constante en un organismo, las células que están muriendo por apoptosis son rara vez vistas in situ debido a que son rápida y eficientemente removidas por células fagocíticas. Los responsables de esto son los fagocitos profesionales, pero existen evidencias de que fagocitos no profesionales, como las células dendríticas, epiteliales y fibroblastos también participan en la remoción.

Son varios los mecanismos de reconocimiento de las células apoptóticas, lo cual parece ser un evento conjunto que involucra varios receptores, que pueden funcionar aislada, simultánea o secuencialmente. La existencia de más de un mecanismo de reconocimiento asegura la remoción eficiente, disminuyendo la posibilidad de que estas células liberen su contenido citoplasmático y causen daño. Es posible que sea el estímulo que causó la muerte de la célula, el tipo de célula apoptótica y la naturaleza del fagocito involucrado, lo que pueda regular el o los mecanismos utilizados para remover la célula. El requerimiento esencial para que las células sean reconocidas y fagocitadas, es la expresión de un ligando adecuado en la superficie celular y de su contraparte en el fagocito.

Se ha observado que varias moléculas de superficie en las células fagocíticas median el reconocimiento y la internalización de las células apoptóticas. Entre ellas se puede citar algunas lectinas, integrinas, receptores “scavenger”, ABC transportadores, CD14 y receptores del complemento. En algunos casos la presencia o ausencia de estas moléculas dependen del origen del fagocito, de su distribución anatómica y de su estado de activación.

Uno de los mecanismos más estudiados y que al parecer es una señal que siempre está presente en los linfocitos apoptóticos, es la pérdida de la asimetría de la membrana celular, la cual tiene como consecuencia la exposición en la membrana externa de moléculas de fosfatidilserina (FS), que de manera normal están restringidas a la parte interna. Se ha expuesto que la exposición de la FS es una señal suficiente para inducir la fagocitosis de las células que la expresan.

**Fig V-V** Características morfológicas de la apoptosis



La apoptosis es un proceso activo, que implica síntesis proteica, en el cual la célula sufre una condensación nuclear y citoplasmática, Sus características morfológicas revelan

condensación de la cromatina nuclear, desintegración nucleolar, disminución del tamaño nuclear, compactación del citoplasma y de la organela (excepto mitocondrias y ribosomas), alteraciones del citoesqueleto y aspecto de burbuja de la membrana, aunque no se rompa. Durante el proceso final, ocurre fragmentación del DNA, debido a una ruptura internucleosomal del DNA, y se forman fragmentos nucleares recubiertos de membrana (cuerpos apoptóticos), que son fagocitados sin evidencia de reacción inflamatoria.

### **Cambios celulares durante la apoptosis**

Uno de los aspectos más estudiados y conocidos respecto de la apoptosis, se refiere a los cambios morfológicos y bioquímicos que ocurren en la célula (Figura V-V). Los primeros signos consisten en la separación de las

células pre-apoptóticas de sus vecinas, con lo cual adquieren una forma más redondeada. En el núcleo, inicialmente la cromatina (ADN + proteínas) se agrupa o condensa en grandes masas, y luego el ADN se fragmenta debido a la acción de enzimas (endonucleasas).

A nivel citoplasmático se forman vacuolas y el citoplasma se fragmenta, manteniéndose la membrana plasmática intacta. Los fragmentos citoplasmáticos se denominan cuerpos apoptóticos y juegan un papel importante en la estimulación de la fagocitosis de estas células por parte de células vecinas y/o macrófagos. En estos casos no existe respuesta inflamatoria, ya que la eliminación de los fragmentos se realiza sin que haya liberación del contenido celular hacia la matriz extracelular, además la célula apoptótica induce en el fagocito la síntesis y secreción de moléculas antiinflamatorias celulares.

### **RECEPTORES DE MEMBRANA CELULAR QUE MEDIAN LA APOPTOSIS**

Un avance importante para la investigación de la apoptosis se logró cuando se identificó un antígeno (Ag) de membrana celular capaz de inducir señales de apoptosis. Este receptor se denominó Fas o Apo-1, cluster de diferenciación (CD) 95, y es una proteína transmembrana tipo II glicosilada que se expresa constitutivamente en gran variedad de tejidos normales y líneas tumorales.

El interés en este receptor aumentó cuando se demostró, en modelos murinos, que las mutaciones en el gen que codifica a este receptor, se relacionan con trastornos linfoproliferativos, por la incapacidad de producir apoptosis.

El Fas/Apo-1 es miembro de la superfamilia de los Factores de Necrosis Tumoral (TNF), entre los que se encuentran los Receptores TNF tipo I y II, el receptor del factor de crecimiento neuronal (NGF), CD40 y CD27.

El ligando del Fas/Apo-1 es una proteína de membrana tipo II miembro de la familia del TNF que está altamente expresado en linfocitos activados. La unión del Ag de membrana Fas/Apo-1 con su ligando y con anticuerpos antagonistas, es una de las vías de inicio de señales para la apoptosis. Existe una relación estrecha entre la participación del ligando Fas y la cito toxicidad mediada por los linfocitos T CD8+, mecanismo efector de gran importancia en la respuesta inmune antitumoral.

El papel de la interacción Fas/Apo-1 y su ligando en el cáncer no está bien establecido; sin embargo, su papel en la apoptosis, sugiere su participación como supresores del tumor. Por ejemplo, la inactivación de las señales vía Fas debido a la baja expresión de este Ag en la membrana, puede llevar a la célula a una supervivencia anormal y contribuir al desarrollo y progresión de malignidades.

### **MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE LA APOPTOSIS**

Las vías bioquímicas involucradas en la apoptosis se encuentran actualmente en investigación. Se conoce que los linfocitos y la mayoría de las células nucleadas experimentan ruptura internucleosomal del DNA mediante endonucleasas Ca<sup>2+</sup> Mg<sup>2+</sup> dependiente, entre las que se encuentran la NUC-18, la DNAsa I y la DNAsa II.

Sin embargo, existen múltiples evidencias de apoptosis en células enucleadas, por tanto el

mecanismo apoptótico puede no interesar al núcleo. Ciertos experimentos realizados en células enucleadas de nemátodos que sufren apoptosis, han evidenciado la existencia de más de una vía de apoptosis, donde los cambios citoplasmáticos pueden ser decisivos. En esta especie se han definido varios genes que codifican proteínas citoplasmáticas relacionadas con la apoptosis, como la Ced-3 (ICE-enzima convertidora de IL1 b), Ced-4 y la Ced-9. En los mamíferos existe la proteasa "ICE like" que forma una familia de proteasas suicidas y es homóloga a la proteína Ced-3 de nemátodos, también se observa homología entre los genes Ced-9 nemátodos y bcl-2 de mamíferos, ambos inhibidores de la apoptosis.

### ***Importancia de la Interrupción del mecanismo de transporte de electrones y el metabolismo energético.***

Por décadas, la interrupción del transporte de electrones, ha sido reconocida como una característica temprana de la muerte celular. La irradiación-g induce apoptosis en timocitos y una interrupción de la cadena de electrones, probablemente en el paso de citocromo b-c1 / citocromo C (cito C). La ceramida, (un segundo mensajero, implicado en el señalamiento apoptótico) interrumpe el transporte electrónico en el mismo paso tanto en células como en mitocondrias aisladas. La unión a Fas también conduce a la interrupción de la función de cito C en el transporte de electrones. Una consecuencia de la pérdida del transporte electrónico debería conducir a una caída en la de producción de ATP. Aunque una caída de ese tipo puede observarse durante la apoptosis, esta ocurre en una fase relativamente tardía del proceso. Además el ATP parece ser requerido por eventos *downstream* en apoptosis. Así, aunque la

carencia de ATP mitocondrial puede matar una célula, es poco probable que este sea un mecanismo de inducción de apoptosis. Liberación de proteínas activadoras de caspasas. La importancia de las mitocondrias en apoptosis fue sugerida por estudios con sistemas de células libres en los que se encontró que la condensación nuclear y la fragmentación del DNA, inhibible por Bcl-2, son dependientes de la presencia de mitocondrias. Subsecuentemente, otros sistemas de células libres, mostraron que la inducción de activación de caspasas por adición de desoxi-adenosina trifosfato depende de la presencia de citocromo C, liberado de las mitocondrias durante la preparación del extracto. Durante la apoptosis (in vivo e in vitro) el cito C es liberado por las mitocondrias y es inhibido por la presencia de Bcl-2 en estas organelas. El cito C citosólico, forma una parte esencial del apoptosoma de vertebrados, el cual está formado por cito C, Apaf-1 y procaspasa-9. El resultado es la activación de caspasa-9, la que es luego procesada y activa otras caspasas para orquestar la ejecución bioquímica de las células.

Un hecho significativo es que los inhibidores de caspasas no previenen la liberación de cito C inducida por varios agentes apoptogénicos incluyendo la radiación UV, la staurosporina y la sobreexpresión de Bax. Una excepción es la liberación del cito C por parte de las mitocondrias, inducida por los miembros de la familia de los receptores del TNF: Fas, en el que la liberación del cito c se previene por la inhibición de caspasas (primariamente caspasa-8) reclutada por el dominio citosólico de Fas ligado. No obstante, la liberación del cito C puede algunas veces contribuir a la apoptosis mediada por Fas, amplificando el efecto de la activación de caspasa-8 en la

activación de caspasas downstream. La visión emergente es que, una vez que el cito c es liberado, éste predispone a la célula a morir tanto por un mecanismo apoptótico rápido, que involucra la activación de caspasas por el Apaf-1, o un proceso necrótico más lento debido al colapso del transporte de electrones, que ocurre cuando el cito C es depletado de las mitocondrias, resultando en una variedad de secuelas deletéreas incluidas la generación de radicales de oxígeno libres y una disminución de la producción de ATP.

Otros mediadores de apoptosis son también liberados desde las mitocondrias.

Las mitocondrias de algunas células contienen procaspasa-3 que es liberada en el citosol durante la apoptosis, a pesar que aún no está claro si se activa antes de ser liberado. La

posibilidad de que un pool intramitocondrial de procaspasa-3 participe en apoptosis de algunas células primarias es un intrínquilis y su prevalencia en neuronas podría proveer la explicación del profundo impacto específico de la interrupción del gene de la caspasa-3 sobre la apoptosis neuronal pero no en otras formas celulares. Otra proteína activadora de caspasas que es liberada por las mitocondrias es el Factor Inductor de Apoptosis (AIF), que aparentemente procesa la procaspasa-3 *in vitro*. El que su actividad sea bloqueada por zVAD-fmk, un inhibidor general de caspasas, aumenta la posibilidad que el AIF sea en realidad otra caspasa.

Las mitocondrias además son la mayor fuente de producción del anión superóxido. Se ha estimado que durante la transferencia de electrones al oxígeno molecular en la cadena respiratoria, entre 1 y 5% se pierden, la mayoría de estos electrones participan en la formación de O<sub>2</sub>. Todo factor que disminuye la eficiencia en el acoplamiento de la cadena de transporte de electrones, incrementa la producción de superóxidos. Tanto los superóxidos como la peroxidación de lípidos se ven notablemente incrementados durante la apoptosis inducida por una miríada de estímulos. Sin embargo, la generación de ROSs constituiría un evento relativamente tardío, que ocurre cuando las células se han embarcado en un proceso de activación de caspasas. En este sentido, los intentos por estudiar la apoptosis bajo condiciones de anoxia han demostrado que al menos algunos estímulos proapoptóticos, funcionan en ausencia de oxígeno. Esto demuestra que los ROSs no son condición *sine qua non* de la apoptosis. Sin embargo, los ROSs pueden ser generados bajo condiciones de virtual anaerobiosis, por lo que su rol en apoptosis no puede ser excluido.

### **PORO PT:**

En la mayoría de los escenarios de apoptosis, el potencial de la membrana mitocondrial interna (D y m) colapsa, indicando la apertura de un canal de conductividad conocido como el poro PT. La estructura y composición de este poro han sido parcialmente definidos pero los constituyentes incluyen tanto proteínas de la membrana interna tales como la translocadora del nucleótido adenina, como proteínas de la membrana externa, como la porina (canal aniónico dependiente de voltaje, VDAC), las que presumiblemente operan concertadamente en puntos de contacto, creando

un canal a través del cual pasan moléculas de 1.5 kD. La apertura de este canal no selectivo, permitido por el equilibrio de iones de la matriz y el espacio intermembrana de las mitocondrias, disipa el gradiente  $H^+$  a través de la membrana interna desacoplando la cadena respiratoria. Quizás más importante sea el hecho que, la apertura del poro resulta en una desregulación del volumen de las mitocondrias debida a la hiperosmolaridad de la matriz, lo que causa la expansión del espacio de la matriz. Debido a que la membrana interna con sus pliegues posee mayor área que la membrana externa, esta expansión del volumen de la matriz puede ocasionar la ruptura de la membrana externa, liberando las proteínas activadoras de las caspasas localizadas en el espacio intermembrana hacia el citosol.

Los inhibidores de la apertura de los poros como las ciclosporinas, [que se unen a la ciclofilina D, asociada con la adenine nucleotide translocator (ANT)] y el ácido bongkreico (que inhibe la ANT), parecen bloquear la apoptosis en algunos sistemas, proveyendo soporte a la idea que el PT es central en el proceso apoptótico. La *Bcl-2* puede prevenir el PT mientras el activador de ANT: antractiloso y la *Bax* inducen tanto apoptosis como PT. Otros estímulos que afectan el poro PT directamente, tales como los oxidantes y la elevación patológica del  $Ca^{2+}$ , pueden inducir la ruptura de la membrana mitocondrial externa y liberar las proteínas activadoras de caspasas. Así en muchos casos el PT parece ser el cerebro que orquesta la apoptosis.

Los inhibidores farmacológicos del poro PT previenen la inducción de apoptosis por varios estímulos directos, implicando un rol general. Sin embargo, algunos estudios han provisto evidencias que la liberación de cito c y la activación de caspasas pueden ocurrir antes de producirse ninguna pérdida detectable del D y m, implicando que la apertura del poro PT puede ocurrir *downstream* de la activación de caspasas mediada por apoptosomas. La capacidad de las caspasas para inducir la apertura de poro PT, que puede conllevar a la inducción de la activación de las caspasas (por liberación de cito c y AIF), generando un *loop* de amplificación de retroalimentación (Fig. 1) y complica los intentos por diseccionar la secuencia de eventos de muerte celular normales.

La liberación de cito C antes, o en ausencia de una caída del D y m en algunas células, sugiere la intervención de diferentes eventos regulatorios que controlan la permeabilidad de las membranas mitocondriales interna y externa. La apertura y cierre rápidos de las membranas mitocondriales, restableciendo su estado de baja conductividad reversible, puede permitir un restablecimiento del D y m conducido por la respiración, de tal manera que la interrupción o la perturbación de la membrana externa y la liberación del cito c, podrían ocurrir antes del colapso de la D y m.

Otro mecanismo de perturbación de la membrana externa es la hiperpolarización de la membrana mitocondrial interna (en nítido contraste con la hiperpolarización asociada con la apertura del poro PT). Esta ha sido observada en varios tipos celulares bajo una variedad de condiciones y es suprimida por el *Bcl-xL*. El porqué de la ocurrencia de esta polarización es oscura, sin embargo, el incremento de la exportación de los protones hacia el espacio intermembrana podría resultar en la protonización de los ácidos débiles. Estos pueden luego difundir libremente a través de la membrana interna y son atrapados cuando los protones se pierden. Al acumularse estos metabolitos, se

incrementa la osmolaridad y el agua tiende a entrar, resultando en la expansión del espacio de la matriz y eventualmente provocando la ruptura de la membrana externa, liberándose el contenido del espacio intermembrana.

Aunque la ruptura de la membrana externa cause la liberación del cito c, caspasas, AIF y algunas veces formación de ROSs, solo un subconjunto de mitocondrias parecen estar afectadas. En contraste, los estudios han sugerido que la mayoría (si no todo) el cito c es liberado durante la apoptosis, lo que sugiere tanto que, o los métodos para detectar la ruptura de la membrana externa son poco sensibles o la liberación de cito c involucra otros mecanismos.

Una alternativa es que, la perturbación grosera de la membrana externa teóricamente podría inducir la apertura de un gran canal en la misma, capaz de liberar el **Cito C** u otras proteínas desde el espacio intermembrana.

Aunque especulativa, la idea del canal proteico es atractiva debido a que de esta forma se evita postular el hinchamiento mitocondrial, lo que resulta más acorde al hecho que *in vivo* la morfología mitocondrial permanece intacta durante la apoptosis.

### **CONTROL DE LA APOPTOSIS**

Los mecanismos que regulan la muerte celular son esenciales para el normal desarrollo y mantenimiento de la homeostasia. Las células crecen controladamente gracias a la expresión de genes que inducen señales de muerte en estadios definidos de diferenciación y en respuesta a estímulos fisiológicos determinados.

La apoptosis se desencadena por diversas señales, las cuales pueden ser fisiológicas, o por estimulaciones exógenas ambientales. Estas señales pueden actuar sobre receptores de superficie y causar la activación en cascada de proteínas citoplasmáticas; ello trae como resultado la activación de un programa genético que conduce, generalmente, a la nucleólisis por la acción de las endonucleasas.

Actualmente se admite que existen una serie de elementos que pueden ser comunes en la apoptosis y se han señalado como: inductores, reguladores y efectores.

Los inductores son aquellas señales que inducen a la célula a entrar en apoptosis y pueden provenir desde dentro de la célula o desde el exterior. Algunos inductores poseen la capacidad de unirse a receptores en la membrana celular (proteínas o péptidos) y otros se unen a receptores en el citoplasma (esteroides). Factores externos como radiación ultravioleta o sustancias químicas pueden actuar como potentes inductores de apoptosis.

Dentro de los reguladores existen genes que codifican para proteínas que pueden inhibir o promover la muerte celular. Los genes de la familia Bcl-2 son los que están mejor estudiados. Estos genes

codifican para proteínas que pueden inhibir o permitir la apoptosis. La proporción en que se expresan unas proteínas respecto de otras, puede determinar que la célula muera o no.

Los efectores son los responsables, en última instancia, de los cambios estructurales que conducen a la muerte celular programada. Estos cambios son bastante parecidos en los distintos tipos de células. Los efectores son principalmente enzimas (endonucleasas y proteasas). Se cree que la activación de endonucleasas dependientes de calcio y magnesio, son las responsables de la fragmentación del ADN y de los cambios que ocurren en el núcleo de la célula. Entre las proteasas más estudiadas se encuentran las caspasas, que son consideradas como las moléculas efectoras más importantes de la apoptosis. Cabe destacar que las caspasas están inactivas en las células sanas. En muchos casos la activación de un tipo de caspasa produce la activación de otras, generando una "cascada irreversible de caspasas" que amplifican notablemente la señal.

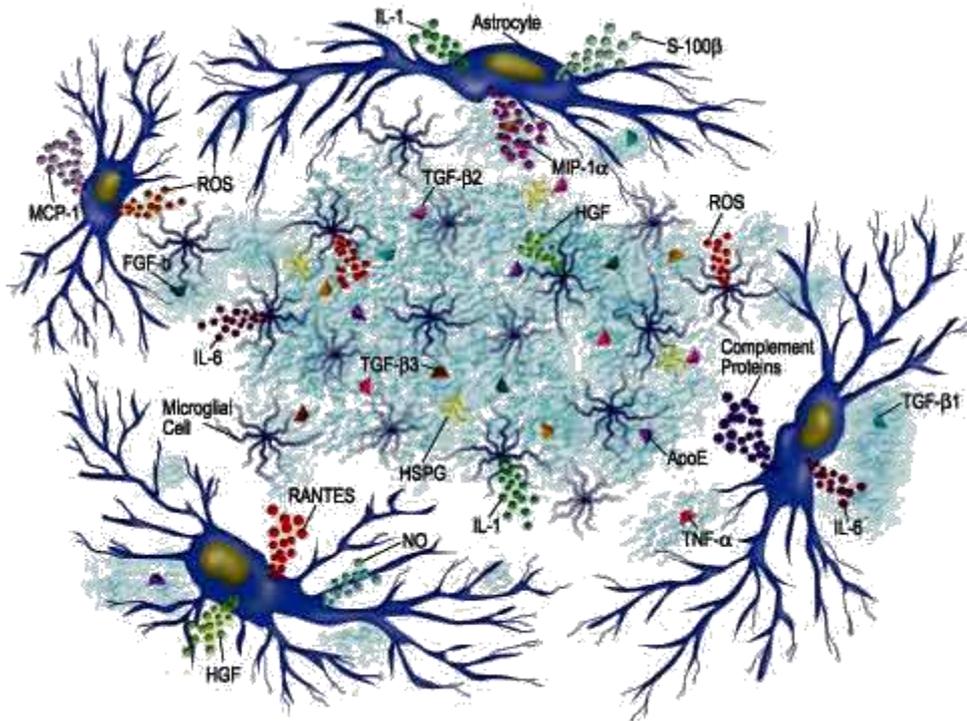
#### **4.-Citoquinas Asociadas con E.A.**

Las citoquinas también juegan un papel crítico en el desarrollo y progresión de E.A.<sup>47</sup> Las células asociadas con placas extracelulares dentro de los cerebros de pacientes con E.A. pueden producir una variedad de citoquinas y otras proteínas relacionadas que pueden influir íntimamente en la formación de placas u ovillos. Adicionalmente,  $\beta$ -A por sí misma puede estimular la microglia, astrocitos y oligodendrocitos para secretar citoquinas pro-inflamatorias, quimoquinas y especies reactivas al oxígeno (ROS), las cuales pueden conducir al daño neuronal.

Las citoquinas asociadas con desarrollo y progresión de E.A son: IL-1, IL-6, TGF- $\beta$  y TNF $\alpha$ . Por ejemplo un perfil de expresión diferencial de varios isotipos TGF- $\beta$  puede observarse dentro de las placas de E.A. *ovillos neuronales* y células asociadas con placas seniles, sugiriendo un papel para estas citoquinas que promueve el desarrollo de la lesión. La expresión de una citoquina adicional, HGF, dentro de las placas seniles, potencia la función de gliosis y proliferación microglial.<sup>48</sup>

Las asociadas típicamente con placas amiloides (por ejemplo IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ ) pueden influir en la expresión de factores adicionales asociados con la patogénesis de E.A. Por ejemplo, IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  pueden estimular cultivos de células neuronales y gliales *in vitro*, para secretar proteínas del complemento.

Niveles elevados de IL-1 presentes en tejido cerebral de enfermos de Alzheimer pueden también influir en la expresión del factor de extensión S100 $\beta$  de la neurona por astrocitos activados. La sobrerregulación de S-100 $\beta$  puede conducir finalmente, a la estimulación del crecimiento de neuronas y formación de placas neuríticas. La IL-1 $\alpha$  también juega un papel en la regulación de la síntesis de proteoglicano heparan sulfato (HSPG) en E.A. La HSPGs está también asociada con  $\beta$ -A y pueden ser importantes para la agregación de péptidos  $\beta$ -A dentro de los cerebros de pacientes con E.A. <sup>49</sup>



**Fig. VI** Los Astrocitos y células microgliales asociadas con placas AB pueden dar lugar a una variedad de citoquinas y otros factores. (AB por sí misma puede también estimular las células asociadas con placas para dar lugar a citoquinas, quimoquinas y especies reactivas al oxígeno (ROS)). Estas citoquinas pueden iniciar un complejo de interacciones tales como sobreexpresión de expresión y procesos de APP, inducción de sobreexpresión de citoquinas (por ejemplo, giro autocrina y/o paracrina) y reclutamiento de células inmunes lo cual puede conducir a la degeneración de las poblaciones neuronales específicas dentro del cerebro afectado de EA ([www.rndsystems.com](http://www.rndsystems.com)).<sup>17</sup>

### 5. Factores ambientales y otros. <sup>50, 51, 52, 53, 54, 55</sup>

Virus y bacterias: los virus lentos del tipo del kuru y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob causan enfermedades degenerativas del cerebro. Aunque no se ha podido demostrar la relación causal entre virus específicos y E.A., algunos investigadores piensan que las personas con una susceptibilidad genética frente a esta enfermedad, podrían ser especialmente sensibles a la acción de ciertos virus, sobre todo en circunstancias en que la inmunidad esté disminuida. Entre estos virus, se encontraría el herpesvirus tipo 1 (HSV 1) o la bacteria *Chlamidia pneumoniae*, causante de ciertas infecciones respiratorias.

**Metales:** Algunos estudios de laboratorio muestran la formación de placas de  $\beta$ -A en presencia de niveles altos de iones metálicos como zinc, cobre, hierro y aluminio. Parece que esta acción se incrementa en un medio ligeramente ácido. Se ha observado además que precisamente estas condiciones de elevado nivel de zinc o cobre en un medio acidificado, forman parte de la respuesta inflamatoria local frente a la lesión.

**Campos electromagnéticos:** Algunos estudios parecen mostrar que las personas expuestas a campos electromagnéticos intensos tendrían una alta incidencia de E.A.

Es controvertido el mecanismo por el que se produciría este efecto, para algunos autores sería a través de cambios en la concentración de calcio dentro de las células, mientras que para otros sería a través de un incremento directo de la producción de  $\beta$ -A.

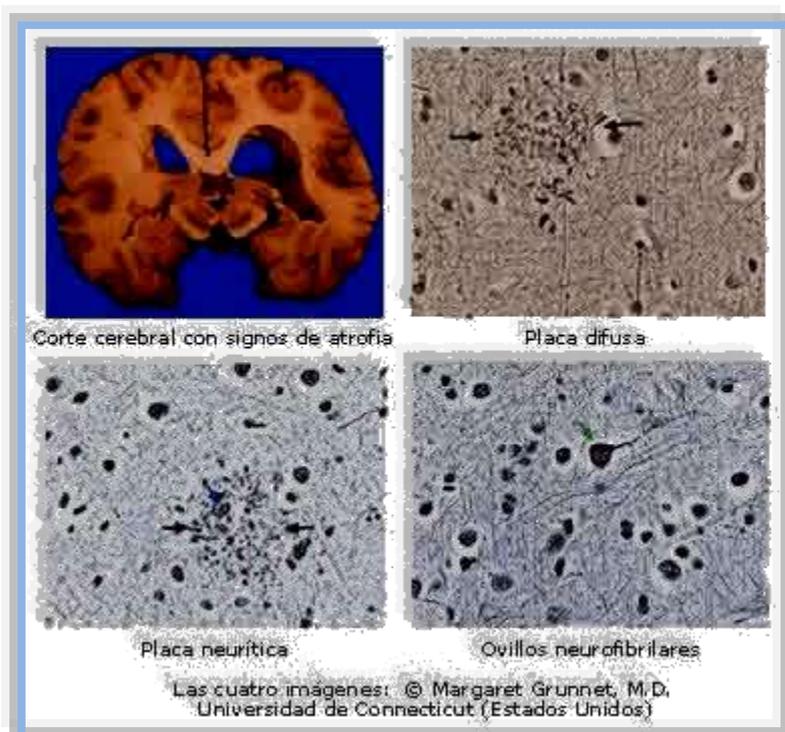
**Traumatismos cráneo-encefálicos:** Se ha señalado una asociación entre este tipo de traumatismos en los comienzos de la edad adulta y el desarrollo de *E.A.* No obstante, no está claro si esto se debería a un desencadenamiento directo de la enfermedad o, más bien, a un aceleramiento en la presentación de la enfermedad en personas que ya son susceptibles a ella.

**Malnutrición infantil:** Una nutrición deficiente en la infancia pudiera hacer al cerebro más susceptible al deterioro mental en edades avanzadas, incluyendo *E.A.*

**Vitamina B:** Parece que la deficiencia de B<sub>12</sub> y ácido fólico, relacionadas con la protección del tejido nervioso, podría tener algún papel en la aparición de *E.A.*

## **Anatomía patológica de la Enfermedad de Alzheimer**

**Fig. VII** Cortes histológicas del cerebro de un paciente diagnosticado de EA (macro-micro)



El cerebro de los pacientes con *E.A.* se atrofia, lo que se traduce en una pérdida de peso y una disminución de la superficie de las circunvoluciones con aumento de los surcos. El cerebro de estos pacientes pesa entre 1.000g a 1.100g, aunque suele ser variable, en un rango entre 900g a 1.400g, existiendo solapamiento con el rango de peso de los cerebros normales.

La atrofia cortical, que se evidencia mejor al retirar las leptomeninges, suele ser difusa, con preservación relativa de las regiones occipitales. Microscópicamente, las lesiones fundamentales son las placas seniles y

la degeneración neurofibrilar con pérdida neuronal secundaria a estas alteraciones.

Además, existen otras lesiones microscópicas de importancia secundaria como la degeneración granulovacuolar de las neuronas, los cuerpos de Hirano o el depósito de amiloide en la pared de los vasos de pequeño y mediano calibre de las leptomeninges y la corteza o *Angiopatia Amiloide*.<sup>56, 57, 58</sup>

Las placas seniles, son cúmulos extracelulares de proteínas, constituidos por una proteína fundamental ( $\beta$ A) y otras proteínas menos constantes o en menor concentración (ApoE). Según las características tintoriales y morfológicas se distinguen dos tipos de placas: las placas difusas y placas neuríticas. Las placas difusas son depósito de material amiloide (proteína  $\beta$ A de 42 residuos) no fibrilar, lo que hace que no se tiñan con rojo Congo o tioflavina T, visualizándose sólo mediante

tinciones inmunohistoquísticas con anticuerpo contra la proteína  $\beta$ A de 42 residuos. Se asocian a envejecimiento normal y se considera que no son tóxicas sobre las células del sistema nervioso. Por el contrario, las placas neuríticas están constituidas por proteína  $\beta$ A de 40 y 42 residuos, presentan una estructura fibrilar, por lo que se tiñen con tinciones para material amiloide, como el rojo Congo o la tioflavina T, con los que presentan birrefringencia bajo luz polarizada, además de con tinciones de plata y con inmuno-histoquímica con anticuerpos anti proteína  $\beta$ A de 40 y 42 residuos.<sup>59, 60</sup> Fig. VII

Las placas neuríticas pueden a su vez diferenciarse en placas primitivas y placas clásicas según su grado de evolución. Las placas primitivas están constituidas por un núcleo de material amiloide y una serie de dendritas (prolongaciones nerviosas) distróficas que las atraviesan, en cambio, las placas clásicas presentan una estructura similar a las placas primitivas pero asocian una corona de astrocitos y microglía reactiva que las rodea.

El grado extremo de desarrollo lo constituyen las placas quemadas formadas sólo por el núcleo de amiloide. La degeneración neurofibrilar u ovillos neurofibrilares está formada por agregados intracelulares de proteína tau anormalmente fosforilada.

La relación entre el número de placas seniles y los ovillos neurofibrilares no es lineal existiendo variaciones con un gran número de placas seniles y escasos ovillos y viceversa.

Las alteraciones anatómicas de *E.A.* no se localizan por igual en todo el cerebro ni aparecen al mismo tiempo en todas las zonas afectadas. Los ovillos neurofibrilares aparecen inicialmente en el cortex entorinal, afectándose luego el hipocampo y el núcleo basal de Meynert, y finalmente las áreas de asociación del neocortex. Por el contrario, las placas seniles son más precoces y frecuentes en el neocortex.

Contra lo que cabe esperarse para el diagnóstico anatomopatológico de *E.A.*, no basta con la existencia de las alteraciones descritas, y ello se debe fundamentalmente a que con el envejecimiento normal aparecen también un cierto grado de estas alteraciones (placas seniles y ovillos neurofibrilares) con lo que las lesiones de *E.A.* no siguen un patrón de todo o nada, siendo la cuestión el conocer cuál es en cada caso el número de lesiones necesarias para justificar la presencia de una alteración cognitiva.

Se invocan diversos criterios diagnósticos con unos determinados puntos de corte, inicialmente consideraba la presencia de placas seniles corregidas para la edad del sujeto (criterios de Khachaturian) señalándose como patológico la existencia de 8 o más placas/mm<sup>2</sup> para pacientes de 50-65 años, 10 o más placas/mm<sup>2</sup> para pacientes de 66-75 años y de 15 o más para pacientes mayores de 75 años, sin considerar el tipo de placa ni la localización.

Posteriormente se modificaron estos criterios, señalándose que las placas debían de teñirse mediante tinciones de Gallyas (tinción de plata que no tiñe las placas difusas), y así mismo que debía

considerarse la presencia de degeneración neurofibrilar y sobre todo considerarse que el sujeto presentase clínica de demencia (criterios de CERAD)<sup>61</sup>.

Recientemente, se ha señalado que la degeneración neurofibrilar se correlaciona con el grado de demencia del sujeto.

Braak y Braak, establecieron una gradación en la adaptación de los ovillos neurofibrilares (desde el cortex entorinal a hipocampo y luego a neocortex)<sup>62</sup>, considerando lo anterior, se han establecido unos nuevos criterios de diagnóstico que unifican los criterios del CERAD con la clasificación que establecen los Braak, y los del Reagan Institute.<sup>63 64</sup>

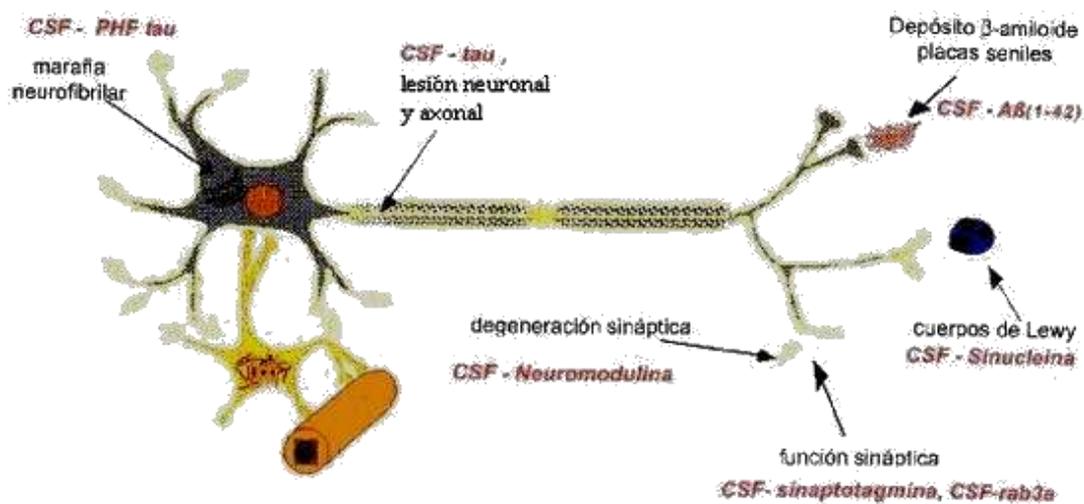
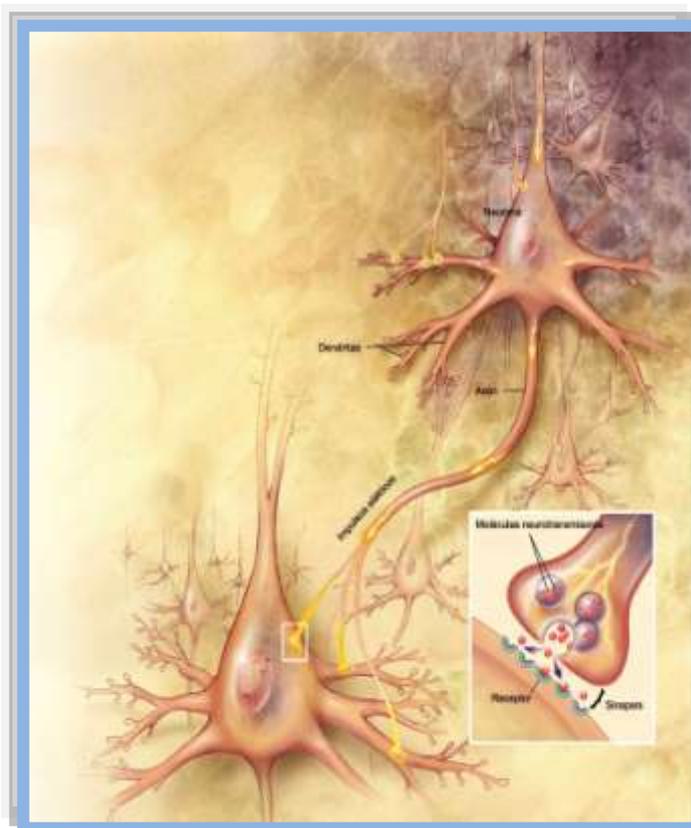


Fig. VIII Marcadores biológicos en LCR utilizados en la EA y su localización (Tomada de Kaj Blennow. CSF protein markers for Alzheimer's disease. 8th International Conference on Alzheimer's disease, Estocolmo, julio 2002 (Innogenetics)).<sup>17</sup>

## Neurotransmisión.<sup>65</sup>

A medida que una neurona recibe mensajes de las células que la rodean, una carga eléctrica, o impulso nervioso, se acumula. Esta descarga se desplaza hacia la parte baja del axón hasta que llega al final. Aquí, se desencadena la liberación de mensajeros químicos llamados neurotransmisores, que se mueven desde el axón hacia las dendritas o los cuerpos de otras neuronas a través de un espacio diminuto. Una neurona típica tiene hasta 15 mil de estos espacios diminutos o sinapsis. Después de que pasan a través de las sinapsis, los neurotransmisores se unen a receptores específicos en el extremo receptor de las dendritas de las neuronas vecinas. También pueden unirse directamente a los cuerpos de las células.

**Fig. IX** Sistema de transmisión neuronal



Algunos neurotransmisores inhiben la función de las células nerviosas, es decir, hacen que sea menos probable que la célula envíe una señal eléctrica hacia el axón.

Otros tipos de neurotransmisores en cambio, estimulan las células nerviosas; y preparan a las células receptoras para ser activadas o envían una señal eléctrica a través del axón a otras neuronas que se encuentran en el mismo camino.

En cualquier momento, millones de estas señales pasan rápidamente por las vías cerebrales, permitiéndole recibir y procesar la información, hacer ajustes y dar instrucciones a diversas partes del cuerpo. Si las neuronas se desconectaran, entonces, enfermarían y morirían.

## ***El sistema colinérgico en la Enfermedad de Alzheimer***

La pérdida de memoria es la alteración más precoz y notable en *E.A.* y generalmente el síntoma más importante.<sup>66 67</sup>

La base biológica de este fenómeno, se supone que esté basada en la intensa y temprana lesión de los circuitos neuronales implicados en el aprendizaje y la memoria. Dos circuitos neuronales involucrados en las diversas facetas de la memoria, son los que presentan la principal afectación: la conexión del hipocampo y el cortex entorinal con el resto del cortex y la del sistema colinérgico del cerebro basal anterior con el cortex.

Una de las principales y más consistentes anomalías en la neurotransmisión que acaecen en *E.A.*, es la pérdida de marcadores colinérgicos corticales. Existe una amplia evidencia experimental de que en *E.A.*, la pérdida colinérgica es la más importante, generalizada y precoz de todos los sistemas aferentes corticales.

Sin embargo, la pérdida de axones colinérgicos no es uniforme, existen diferencias regionales. Las áreas con mayor inervación colinérgica son las que sufren mayores disminuciones, seguidos de las áreas intermedias como las áreas de asociación frontal o parietal, así como la ínsula y el polo temporal. Las zonas primarias motoras, somato-sensoriales y visuales, y el *Gyrus cinguli* son las que presentan menor pérdida colinérgica.

Las consecuencias de la afectación de las estructuras colinérgicas basales es la depleción de la corteza de su inervación colinérgica. Existen múltiples evidencias clínicas y experimentales del papel de la inervación colinérgica en la memoria y aprendizaje. Así, la interferencia farmacológica de esta inervación colinérgica o la lesión experimental de las estructuras colinérgicas basales, producen una alteración en la memoria y aprendizaje, que puede revertirse mediante agonistas colinérgicos, y por otra parte el trasplante intracerebral de células colinérgicas fetales o tejidos animales modificados genéticamente permite corregir los efectos adversos producidos por la lesión de los núcleos colinérgicos basales.<sup>68</sup>

Estudios experimentales realizados en primates apuntan a que el sistema colinérgico interviene en el aprendizaje y memoria a través de la capacidad del individuo de fijar la atención en estímulos relevantes al resto de los estímulos ambientales.

Respecto a otros neurotransmisores, el principal neurotransmisor implicado en el circuito hipocampo cortical, es el glutamato. Además, el hipocampo y el cortex entorinal contienen una alta densidad de diversos receptores glutamatérgicos.

En *E.A.* se han descrito alteraciones en los niveles de glutamato y de receptores glutamatérgicos en las estructuras y vías anteriormente reseñadas. Sin embargo, a la hora de considerar el abordaje farmacológico de *E.A.*, hay que tener en cuenta que el glutamato y los agonistas glutamatérgicos son altamente tóxicos, lo que constituye un importante freno a su utilización.

La reversión del déficit de glutamato en pacientes con *E.A.* puede ocurrir, a través de compuestos que inhiban la degradación de acetilcolina aumentando los niveles de este neurotransmisor en el espacio intersticial.

Ensayos clínicos realizados con diferentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, han demostrado que a pesar de los efectos secundarios y la toxicidad que presentan, se logra alguna eficacia. En estos pacientes, en los que existe una importante pérdida de la función colinérgica, se conservan un número importante de receptores muscarínicos post-sinápticos así como una cierta producción de Acetil Colina, lo que pudiera explicar algunos de los efectos positivos logrados con este tipo de fármacos.

La pérdida de la función colinérgica en *E.A.* no debe interpretarse de forma simplista como la de neuronas colinérgicas formando sinapsis con receptores nicotínicos y muscarínicos post sinápticos, sino que presentan una acción más compleja, siendo un importante componente de la amplificación de las sinapsis en el sistema nervioso central.<sup>69</sup>

En particular, los receptores nicotínicos pre-sinápticos controlan la liberación de aminoácidos excitatorios en el hipotálamo y la médula espinal. Además, se ha documentado una modulación nicotínica de la liberación de catecolaminas y neurotransmisores peptídicos.

La afectación funcional de otros neurotransmisores producida por el déficit colinérgico puede explicar el hipometabolismo cortical evidenciado en las pruebas de imagen y su reversión mediante tratamiento con inhibidores de las colinesterasas. De este modo, el déficit colinérgico va a influir en procesos intrínsecos de otros neurotransmisores y receptores y puede jugar un papel neuroprotector o neurotrófico. Así se ha descrito un papel protector neuronal producido por el estímulo del receptor nicotínico y por otra parte el estímulo del receptor muscarínico origina un aumento de los factores neurotróficos NGF y BDNF.

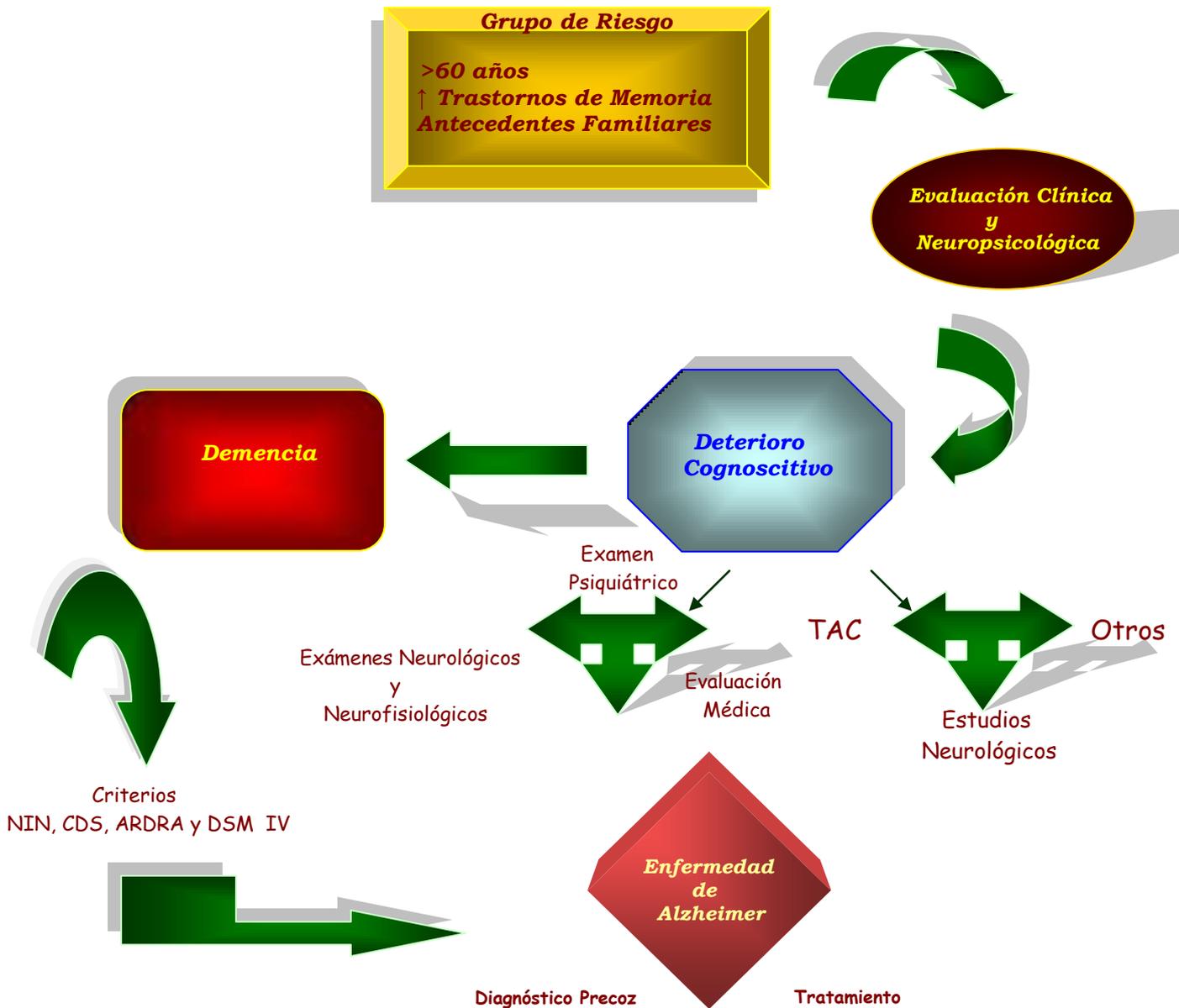
Además de su capacidad de revertir los déficits colinérgicos corticales, los anticolinesterásicos pueden ser eficaces en *E.A.*, por otros mecanismos, con menor evidencia experimental. El primero es que el estímulo muscarínico potencia el procesamiento no amiloidogénico de la proteína precursora de amiloide. Un efecto similar es la existencia de menos fosforilación de la *tau* mediante el estímulo muscarínico, en células en cultivo a las que se transfectó el receptor muscarínico M<sub>1</sub>. Otros mecanismos son a través de las llamadas funciones no colinérgicas de las colinesterasas que tienen funciones adicionales no relacionadas con la transmisión colinérgica.

En ciertas regiones cerebrales existen niveles altos de colinesterasas, con niveles bajos de marcadores como son acetilcolinatransferasa o la misma acetilcolina, o incluso existen niveles altos de acetilcolinesterasa en tejido no neuronales como los linfocitos y hematíes. La

acetilcolinesterasa se ha encontrado depositada en placas seniles, junto a la proteína  $\beta$ A y a otras proteínas. Dado que existe un procesamiento de la proteína  $\beta$ A en la placa senil, es posible que las colinesterasas participen en este procesamiento, y que por tanto la inhibición de estas enzimas pueda prevenir la maduración de la placa y por tanto, la toxicidad que esta origina.

### ***Diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer***

**Fig. X** *Secuencia Diagnóstica de la Enfermedad de Alzheimer.*



El examen neurológico en el envejecimiento, en la demencia y en cualquier persona, comprende además de la exploración del estado mental, el examen de los pares craneales, la motilidad, la sensibilidad y reflectividad, así como la marcha.

El más importante propósito de la evaluación médica es descartar una causa reversible o potencialmente curable de demencia, así como identificar cualquier condición tratable que cause o agrave ésta. Es el caso de: la hidrocefalia normotensa, el hematoma subdural crónico, los tumores cerebrales, la parálisis general progresiva y otras infecciones crónicas

del sistema nervioso central, causas nutricionales (alcoholismo, pelagra, déficit de vitamina B<sub>12</sub>, el lupus eritematoso sistémico, el hipotiroidismo, el hipertiroidismo y los tóxicos exógenos.<sup>2, 70</sup>

La mejor prueba diagnóstica es sin lugar a dudas, una cuidadosa historia clínica y un examen físico y psicológico realizado por un médico con conocimientos e interés en las enfermedades demenciales. Las pruebas de laboratorio deben individualizarse basados en la historia clínica del paciente.

El examen psiquiátrico del paciente con demencia comprende la evaluación y tratamiento, de las manifestaciones conductuales reportadas en el 52% de pacientes con *E.A.* en estadios iniciales, la cual se eleva hasta el 80% en los estadios avanzados.<sup>2</sup>

Los síntomas más comunes son: agitación, depresión, apatía, trastornos del sueño, ideas paranoides, alucinaciones e ilusiones y labilidad afectiva.

Otro aspecto importante de la evaluación psiquiátrica es el diagnóstico diferencial entre la depresión, *delirium* o estado confusional y demencia.

En la evaluación neuropsicológica, las pruebas que han demostrado una mayor sensibilidad en el diagnóstico temprano, son las que exploran:

- Memoria episódica o memoria para sucesos recientes y remotos.
- Lenguaje, particularmente fluencia verbal.
- Funciones ejecutivas.

### ***Diagnóstico diferencial.***

No existe actualmente una prueba definitiva para el diagnóstico de *E.A.*, incluso en pacientes con signos evidentes de demencia. Por lo tanto, el primer objetivo será descartar aquellas otras situaciones que pueden producir pérdida de memoria o demencia. En general, hay tres causas principales de demencia en las personas ancianas: *E.A.*, la *demencia vascular* (por trastornos en los vasos sanguíneos cerebrales) y la *enfermedad de los cuerpos de Lewy*. A menudo es bastante difícil distinguir estas tres formas de demencia, y por otra parte, hay multitud de enfermedades, algunas muy frecuentes, que pueden producir determinados síntomas muy parecidos a los de *E.A.*<sup>71</sup>

- ***Enfermedad de los cuerpos de Lewy:*** Los *cuerpos de Lewy* son lesiones cerebrales típicas que se encuentran tanto en *E.A.* como en la enfermedad de Parkinson. Pero también puede presentarse en personas sin ninguna de estas enfermedades. En

cualquier caso, su presencia se suele asociar con la existencia de una demencia, que muchas veces ha sido erróneamente diagnosticada como *E.A.*, de la que se diferenciaría por una mayor tendencia a las alucinaciones y delirios y mejor habilidad para comprender órdenes, pero más dificultad manipulativa. <sup>72</sup>

- **Demencia vascular:** Es normalmente producida por múltiples y pequeños infartos cerebrales (*demencia multinfarto*) o por una enfermedad de las pequeñas arterias cerebrales llamada *enfermedad de Binswanger*. La memoria verbal suele ser mejor que en *E.A.*, pero con una capacidad para integrar y organizar generalmente más pobre. En general, se considera hoy en día que el 60% de los casos de demencia se deben a *E.A.*, el 15% a causas vasculares y el resto a una mezcla de ambas. <sup>73</sup>
  
- **Otras enfermedades que conducen a un Diagnóstico Diferencial :**
  - ❖ *Enfermedad de Parkinson:* Es una enfermedad neurológica muy común en personas mayores, que puede producir demencia y que con frecuencia coexiste con *E.A.*, lo que dificulta el diagnóstico de ambas.
  - ❖ *Depresión severa.*
  - ❖ *Fármacos o drogas de abuso.*
  - ❖ *Enfermedades de la glándula tiroides*
  - ❖ *Deficiencia severa de vitamina B-12.*
  - ❖ *Coágulos sanguíneos “Microembolias”*
  - ❖ *Hidrocefalia:* Aumento de volumen del Líquido Céfalo Raquídeo (LCR).
  - ❖ *Sífilis.*
  - ❖ *Enfermedad de Huntington.*
  - ❖ *Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob:* últimamente asociada con la llamada *enfermedad de las vacas locas* o *encefalopatía espongiiforme bovina* <sup>74</sup>

## **2.- Tests psicológicos.**

Existen múltiples exámenes para medir las dificultades de atención, percepción, memoria y resolución de problemas y habilidades sociales y verbales, como el Mini-Mental State o el llamado *test del reloj*, consistente en dibujar un reloj marcando las once y diez, en el que se puntúa según una escala la correcta colocación de los números y la posición de las manecillas. Una puntuación de 8 en dicho test detecta al 72% de los enfermos de Alzheimer y descarta la enfermedad en el 82% de los pacientes sanos. Por otro lado, se asegura que los

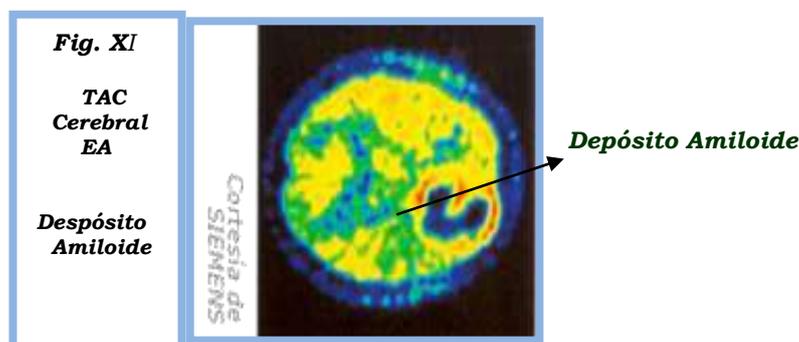
resultados de este examen están menos influidos que otros por el nivel cultural previo del sujeto.<sup>75</sup>

### 3.- Electroencefalografía (EEG).

La electroencefalografía muestra la actividad de las ondas cerebrales. En algunos enfermos de Alzheimer esta prueba muestra las llamadas *ondas lentas*. Aunque estas ondas son comunes en otras patologías, sirven, por ejemplo, para distinguir un posible Alzheimer de una depresión severa, en la que el trazado del EEG no mostraría anomalías.<sup>76</sup>

### 3.- Diagnóstico por imagen.

La TAC (*tomografía axial computarizada*), *resonancia magnética nuclear (RMN)* y, sobre todo, la *tomografía por emisión de positrones (PET)* pueden utilizarse para confirmar *E.A.* en pacientes con otros indicios. Además, estas pruebas permiten detectar o descartar la presencia de una demencia multifarcto, embolia cerebral, tumores e hidrocefalias.<sup>77</sup> Fig. XI



### 4.- Analítica Hematológica.

Se ha postulado que los niveles elevados en sangre de una proteína llamada **p97** podrían ayudar a detectar *E.A.*, pero se necesitaría una investigación más completa para poder probar este hecho. Sí que está clara la utilidad de estos análisis para descartar otras enfermedades, sobre todo trastornos metabólicos.<sup>78</sup>

### 5.- Test olfativos.

Según un estudio realizado en personas con un deterioro mental moderado, haciéndoles percibir y diferenciar 40 olores distintos, aproximadamente el 40% de los que mostraron dificultad para distinguirlos, aún manifestando poseer un buen sentido del olfato, desarrollaron *E.A.* en los 20 meses siguientes. Sin embargo, ninguno de los que distinguió los olores perfectamente desarrolló la enfermedad.<sup>79</sup>

Los criterios para el diagnóstico de *E.A.* de uso más actual son los criterios del National Institute of Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer Disease and Related Disorders Association-(NINCDS-ADRDA).<sup>80</sup>

### ***Enfermedad de Alzheimer según evolución diagnóstica***

#### ▪ ***Enfermedad de Alzheimer probable***

1. Demencia establecida por el examen clínico y documentada por el mini examen del estado mental u otras pruebas similares.
2. Evidencia de déficits en 2 ó más áreas de la cognición.
3. Deterioro progresivo de la memoria y otras funciones cognoscitivas.
4. No hay trastornos de la conciencia.
5. Comienzo entre los 40 y 90 años, más frecuentemente después de los 65.
6. Ausencia de enfermedad sistémica y de otras enfermedades cerebrales que pudieran producir los trastornos mencionados.

#### ▪ ***Enfermedad de Alzheimer posible***

1. Demencia establecida.
2. Variaciones en el comienzo o en el curso clínico.
3. Presencia de enfermedad sistémica o de otra enfermedad cerebral capaz de producir demencia, pero que no se considere causa de la misma.

#### ▪ ***Enfermedad de Alzheimer definida***

1. Presencia además del cuadro clínico típico, de evidencia histopatológica obtenida por biopsia o autopsia.

## ***TRATAMIENTO***

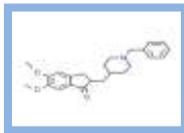
La mayoría de los fármacos utilizados actualmente o en fase de desarrollo para el tratamiento de *E.A.* tienen como objetivo intentar ralentizar la progresión de la enfermedad, y la mejoría y prolongación de la calidad de vida de estos pacientes, ya que hasta ahora no existe un tratamiento capaz de curar.<sup>81</sup>

Los avances en el estado de los pacientes son tan sutiles que ni siquiera las personas de su entorno, son capaces de percibirlos. Sin embargo, incluso en estos casos, los fármacos, parece que sirven al menos, para retrasar por un tiempo también bastante limitado, (6 meses) el momento en que se hace necesario internar al paciente. Por eso es importante llevar a cabo estudios no sólo con pacientes que presentan la enfermedad en su forma moderada o severa, sino ya desde que es en un principio diagnosticada.

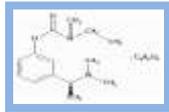
## 1.- Fármacos que protegen el sistema colinérgico:

Son los fármacos de elección para el tratamiento de *E.A.*, y actúan sobre la colinesterasa. Sin embargo, sus efectos no son precisamente espectaculares. Aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad de moderada a severa muestran una ligera mejoría, mientras que el deterioro continúa cuando se deja de tomar el fármaco. Todos estos fármacos tienen efectos secundarios sobre el tracto digestivo, incluyendo náuseas<sup>82</sup>.

**Tacrina**  (COGNEX™), primer fármaco desarrollado con efectos beneficiosos moderados, no efectivo en

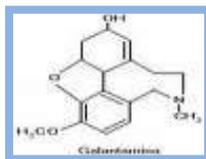


**Donepezilo** (ARICEPT™), es quizás la más utilizada, sus efectos son también modestos, pero ayuda a ralentizar la progresión de la



**Rivastigmina:** (EXELÓN™), es el otro fármaco más utilizado. Parece ser especialmente beneficioso en pacientes con

**Metrifonato:** puede mejorar el estado físico y mental de pacientes con la enfermedad de moderada a severa.



**Galantamina:** Además de actuar sobre el sistema colinérgico, actúa también sobre los receptores nicotínicos, que están afectados en *E.A.* Los ensayos han demostrado que puede mejorar tanto la memoria como alargar el periodo de tiempo hasta la pérdida de la funcionalidad o la aparición de síntomas conductuales.

pacientes portadores del gen ApoE4. Suele ser hepatotóxico, por lo que se prefieren los fármacos más actuales.<sup>83</sup>

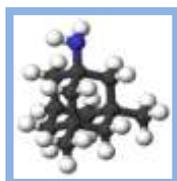
enfermedad y reduce la necesidad de supervisión por parte de los cuidadores. Es igual de efectiva en los pacientes portadores del gen ApoE4.<sup>84</sup>

enfermedad de progreso rápido, y puede mejorar el estado del paciente incluso en casos de enfermedad avanzada.

Todavía faltan estudios que demuestren cuál de estos agentes es el más beneficioso y presenta la menor cantidad de efectos secundarios.<sup>85, 86, 87</sup>

## 2.- **Fármacos que protegen el sistema glutamatérgico:** <sup>88</sup>

- **Memantina** es un fármaco introducido en la terapéutica de ciertas enfermedades mentales, desde hace años. En especial, ha sido utilizada en enfermos de Parkinson.



Este medicamento es un antagonista de los receptores tipo NMDA (N-Metil-D-Aspartato) para el glutamato.

Los receptores NMDA son llamados así, porque farmacológicamente se caracterizan por su alta capacidad de unión a esta sustancia. El neurotransmisor-exitador glutamato, es el mediador químico fisiológico que mayoritariamente emplean las neuronas para mandar señales excitatorias, y para recibir la señal excitadora. Existe una gran cantidad de subtipos de receptores,

tanto NMDA como no NMDA. Los subtipos NMDA permiten el paso de iones a través de las membranas de las neuronas, lo que da lugar al desencadenamiento de las respuestas neuronales. Estas respuestas fisiológicas están relacionadas con la comunicación neuronal en fenómenos muy importante como las funciones cognitivas (memoria, aprendizaje) y las capacidades adaptación de las neuronas ante ciertas circunstancias adversas (falta de riego sanguíneo, trauma, etc). Pero la hiper-excitación por el exceso de glutamato o la hiper-activación por otras causas de los receptores NMDA, hace que penetre en las neuronas una sobrecarga de iones calcio que ya es tóxica para las neuronas.

**3.- Anti-inflamatorios no esteroideos:** Se han propuesto estos fármacos tanto para la prevención como para el tratamiento de *E.A.* Se sabe que estos fármacos, del tipo de la *aspirina*, *ibuprofeno*, etc., actúan bloqueando las *prostaglandinas*, que son factores de la respuesta inflamatoria que parecen tener una contribución importante en el Alzheimer. Sin embargo, estos agentes mejoran las facultades mentales en personas mayores pero no detienen la progresión de la enfermedad en sí misma. <sup>89</sup>

**4.- Ginkgo Biloba:** Es una hierba medicinal con propiedades antioxidantes y de mejora del flujo sanguíneo cerebral. Algunos pequeños estudios muestran que podría mejorar ligeramente la memoria de los pacientes con *E.A.*, con resultados incluso comparables a los de tacrina y donepezilo y sin sus efectos secundarios. No obstante, faltan estudios más completos al respecto, y se necesita un adecuado control médico, por el riesgo de hemorragias, sobre todo cuando se usa al mismo tiempo que algunos fármacos anticoagulantes. <sup>90</sup>

**5.- Nicotina:** La nicotina actúa sobre el sistema colinérgico y mejora la concentración y la memoria a corto plazo. Algunos estudios sugieren que protege las células nerviosas y ayuda a prevenir la formación de  $\beta$ -A. <sup>91</sup>

**6.- Otros fármacos en investigación:** En la actualidad se están estudiando, con resultados más o menos prometedores, otros fármacos como la *propentofilina*, *citicolina*, *factor de crecimiento nervioso*, *melatonina*, etc. <sup>92</sup>

**7. Procedimientos experimentales:** La *TENS*<sup>93</sup> (*estimulación eléctrica nerviosa transcutánea*), utiliza impulsos eléctricos de baja intensidad y algunos estudios sugieren que puede producir una mejora de la depresión, sueño, memoria, etc, en la *E.A.* en sus etapas iniciales, pero no así en las avanzadas.

Algunos estudios en fase muy inicial han mostrado como prometedora la *derivación ventrículo-peritoneal de bajo flujo*, es decir, un cortocircuito que desvía el líquido cefalorraquídeo (LCR) hacia la cavidad abdominal, con lo que, en teoría, se conseguiría eliminar o "lavar" al menos parte de la  $\beta$ -A. <sup>94</sup>

**8.- Tratamiento sintomático del Alzheimer. Tratamiento de las alteraciones de la conducta y de la depresión** <sup>95</sup>

- **Tratamiento de la agitación**

La agitación tiene enorme interés en el curso de *E.A.* por su alta prevalencia y por los trastornos que genera al paciente y a sus cuidadores.

Además, la agitación de estos pacientes, hay particularidades que la diferencian de la agitación por otras causas. Se da habitualmente en individuos seniles, con déficit de memoria y otras alteraciones cognitivas, y tiene unos desencadenantes particulares. Habitualmente ocurre de forma crónica y se mantiene durante largo tiempo. Por ello, su tratamiento difiere del tratamiento de la agitación por otras causas. <sup>96</sup>

En general, la primera aproximación al paciente con *E.A.* agitado debe ser conductual, mediante modificaciones del entorno del paciente. Se buscarán causas orgánicas que puedan desencadenarlas, como incomodidad secundaria a infección urinaria, deshidratación, desnutrición o estreñimiento, otras enfermedades intercurrentes, alteraciones del entorno, alteraciones del ritmo de sueño. <sup>97</sup>

El tratamiento no farmacológico se mantendrá en agitación leve o en cuadros de agitación no agresiva. Sin embargo, en cuadros de agitación moderada o severa o cuando existe agresividad, es preciso introducir el tratamiento farmacológico por el riesgo de lesión física del

propio paciente o de sus cuidadores, o para permitir hábitos necesarios de cuidado del paciente como el baño o incluso la alimentación. <sup>98</sup>

Finalmente, dado el papel fundamental del cuidador y su implicación en el control de la agitación de estos pacientes, es importante la valoración de éste último, a fin de detectar alteraciones como la depresión, ansiedad, tensión, o simplemente cansancio, e intentar una corrección de estos trastornos.

La agitación agresiva puede ser dividida en relacionada o no con ciertos acontecimientos, como el baño o la comida. Las primeras responden a la disminución del estímulo ambiental causal apoyada con tratamientos farmacológicos como el uso de benzodiazepinas unos minutos previos al evento que origina la alteración. Las segundas son subsidiarias de terapia conductual, y si no hay mejoría, de tratamiento con antidepresivos o neurolépticos sedantes.

En general, se preferirán los antidepresivos sedantes, a los neurolépticos por su menor toxicidad. Sin embargo, su eficacia es menor, por lo que en caso de agitación importante en los que no pueda esperarse varios días para ver la respuesta, o en ausencia de respuesta, se utilizarán los neurolépticos aislados o asociados a antidepresivos.

Las conductas de agitación verbales y la agitación no agresiva no tienen que considerarse patológicas en todos los casos, sino que a veces son solo la expresión de una alteración ambiental, una infección urinaria u otra molestia orgánica, que deberá investigarse y tratarse. Solo si no hay respuesta al tratamiento, o no se encuentra la alteración causal, puede utilizarse una de estas medicaciones.

Para el tratamiento de las alteraciones conductuales se seguirán los siguientes principios:

- ❖ Examinar el tipo de alteración presente.
- ❖ Eliminar los fármacos que puedan causar, contribuir o participar en estos síntomas.
- ❖ Eliminar la poli-medicación, para evitar el abuso de sedantes o interacciones medicamentosas.
- ❖ Identificar factores médicos (dolor, deshidratación, etc) o ambientales.
- ❖ Establecer una jerarquía de síntomas basada en la clínica y el impacto que generan.
- ❖ Identificar el fármaco apropiado según el diagrama siguiente:
  - a) Usar la dosis más baja posible inicialmente.
  - b) Verificar el seguimiento del tratamiento.
  - c) Cambiar un solo fármaco cada vez.

- d) Evaluar periódicamente la necesidad de tratamiento y su reducción o retirada.

#### ▪ **NEUROLÉPTICOS**

Los neurolépticos son los fármacos más usados para el tratamiento de la agitación en pacientes seniles, y diferentes ensayos clínicos han encontrado que producen una mejoría, si bien incompleta, de las alteraciones de la conducta. <sup>99</sup>

Hay estudios que demuestran que *“los neurolépticos tienen un efecto consistente y reproducible en el control de la agitación de pacientes con demencia”*, pero este efecto es modesto y sin que exista un neuroléptico de elección. <sup>100</sup>

El principal inconveniente para el uso de neurolépticos en pacientes con demencia, son los efectos secundarios que su administración crónica invariablemente produce: deterioro cognitivo y motor, secundario a excesiva sedación, perdiendo el paciente habilidades como comer, control de esfínteres o generan la aparición de babeo. Pero son sobre todo los síntomas extrapiramidales los que impiden su uso generalizado.

Además, de emplearse de forma crónica, pudiera generar después de un tiempo variable, desde uno o dos meses a años, parkinsonismo con temblor, rigidez y alteraciones posturales, que empeoran la movilidad y pueden favorecer las caídas. Además, hay que tener en cuenta que los neurolépticos tienen un efecto anticolinérgico, lo que agrava las dificultades de memoria en pacientes con demencia, o incluso pueden llevar a tener un efecto paradójico de incremento de la agitación.

#### ▪ **NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS** <sup>101, 102</sup>

Presentan un efecto antipsicótico, pero un perfil distinto de efectos secundarios, lo que ha hecho que se esté extendiendo su uso entre pacientes con lesiones neurológicas.

La **clozapina** (*Leponex*) a dosis bajas no presenta efectos secundarios de tipo extrapiramidal, lo que ha llevado a utilizarse en cuadros de delirio, alucinaciones y agitación en pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Sin embargo, por la mayor probabilidad de producir agranulocitosis que otros neurolépticos, su uso está actualmente muy restringido, exigiendo realizar analíticas de sangre mensuales, lo que impide su aplicación a pacientes con demencias. Otros dos neurolépticos atípicos, la

olanzapina (*Zyprexa*) y la risperidona (*Risperdal*), no presentan riesgo de agranulocitosis y tienen menos efectos secundarios extrapiramidales que otros neurolepticos.

La **olanzapina** es poco sedativa, pero puede estar indicada en el control del paciente agitado con delirio. La **risperidona**, aún cuando no está exenta de efectos secundarios de tipo parkinsoniano y tener menos efectos anticolinérgico, es útil para el control de la agitación, siendo posiblemente el neuroleptico más utilizado en nuestro entorno para este fin. Produce sedación a dosis bajas y tiene menos efecto parkinsonizante que otros neurolepticos como el *Haloperidol*.

En sujetos con agitación importante, puede comenzarse con 2-3 mg/día en dos dosis y reducirse en 1-2 semanas si se comienzan a controlar los síntomas. En agitación moderada o nocturna puede bastar con 1-2 mg en dosis única nocturna.

En general, en cualquier tratamiento contra la agitación, debe valorarse de forma periódica la utilidad de este tratamiento y la aparición de efectos secundarios, evitándose su uso prolongado si se ha corregido la agitación. En caso de que aparezca empeoramiento cognitivo o motor al introducirlo o tras un tiempo de tratamiento, se valorará retirarlo o disminuir la dosis.

#### ▪ **BENZODIACEPINAS** <sup>103</sup>

Existe una gran experiencia con las benzodiazepinas para el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia, con los que generalmente se obtienen unos resultados inferiores a los neurolepticos.

Los síntomas que mejor responden a estos fármacos son la ansiedad, tensión, irritabilidad e insomnio. El efecto secundario más importante es la sedación excesiva, especialmente al introducirlos, por existir una susceptibilidad individual. Otros efectos adversos que deben tenerse en cuenta es que pueden empeorar la atención y la memoria, y favorecer la inestabilidad y por lo tanto las caídas, en pacientes ya predispuestos por su patología de base.

Se recomienda el uso en períodos cortos, para evitar el fenómeno de habituación y están especialmente indicados en pacientes con conductas agresivas relacionadas con estímulos específicos, como por ejemplo el baño, administrados 45 minutos antes del episodio.

## ▪ **FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA SEROTONINÉRGICO**

**Trazodona** (*Deprax*) es un antidepresivo que puede utilizarse por su efecto sedante. Exento de efectos adversos extrapiramidales o de causar agravamiento del deterioro cognitivo, es una alternativa al uso de neurolépticos o benzodiazepinas para el control de la agitación moderada o alteraciones del sueño.

**Buspirona** es un agonista 5-HT<sub>1A</sub> parcial que disminuye la agresividad en animales y la ansiedad en humanos. Aunque la experiencia en pacientes con demencia es limitada, puede usarse como medicación coadyuvante en casos de agitación no controlada con los fármacos clásicos o de forma aislada en caso de mala tolerancia a los neurolépticos.

## ▪ **OTROS FÁRMACOS**

**βbloqueantes.** Aún cuando hay base teórica para su uso y existen descripciones de pacientes con conductas repetitivas como palmoteo o con acatisia que se han beneficiado de tratamiento con βbloqueantes, a dosis de tratamiento presenta importantes efectos secundarios como hipotensión con síncope, bradicardia o depresión, que hace que se utilicen excepcionalmente.

104

**Inhibidores de la colinesterasa.** Mejoran las alteraciones cognitivas y los síntomas conductuales, por lo que en algunas ocasiones también puede utilizarse estos fármacos.

**Anticonvulsivantes.** **carbamacepina** (*Tegretol*) o **Valproato** (*Depakine*) se han utilizado ocasionalmente para el control de la agitación en pacientes con demencia. Aún cuando existen datos positivos en algunos ensayos clínicos, en la práctica diaria su uso está muy limitado por los efectos secundarios que presentan, no compensados por la escasa eficacia que tienen en la mayoría de los casos.

## ▪ **Terapias no farmacológicas del paciente con E.A.** <sup>105 106</sup>

El uso de terapias no farmacológicas presenta dos indicaciones fundamentales:

- ✓ Cuidado diario de pacientes con demencia.
- ✓ Intención de una reversión parcial de la sintomatología.
- ✓ Control de la agitación mediante terapias de modificación de la conducta.

Algunas de estas terapias son:

- **Terapia de Orientación**

Comenzaron a utilizarse en los Estados Unidos a principio de los años 60, siendo la forma básica de rehabilitación de personas con ciertas limitaciones de memoria, confusión y desorientación en tiempo y espacio. Estas terapias tienen dos formatos: terapia puntual y la terapia de 24 horas.

La **terapia puntual** es un programa de entrenamiento intensivo sobre orientación realizado diariamente durante media hora al día.

La **terapia de 24 horas** requiere orientación activa y aporte de pistas de orientación en cualquier momento del día. Este tipo de terapia puede ser útil en pacientes que retienen todavía cierto grado de capacidad para orientarse, pero debe evitarse si los problemas son más severos, por cuanto pueden inducir la aparición de agitación.

- **Terapia de Validación**

Consiste en la focalización sobre el contenido emocional de los actos y verbalización, respecto al contenido objetivo de éstos. El terapeuta valida lo que la persona dice mediante la evaluación de la emoción que lleve asociada, lo que se ha llamado la *realidad subjetiva*.

- **Reminiscencias y Revisión Biográfica**

Constituye una forma de reactivar el pasado personal y de ayudar a mantener la propia identidad. Constituye el recuerdo sistemático de memorias antiguas: recordar hechos personales en toda su amplitud, olores, imágenes, emociones. Se trata de centrar el recuerdo en los aspectos personales de los acontecimientos más que en la perfección del recuerdo y su correcta localización en el tiempo, obteniéndose en muchos casos una reducción de la ansiedad y la depresión y un aumento de la autoestima.

- **Terapia de artes creativas**

Se incluyen en este apartado la música, artes plásticas, drama y biblioterapia para la rehabilitación, educación y terapia de alteraciones emocionales. La música puede utilizarse de forma ambiental, en uso aislado o en uso asociado a otras terapias como las mencionadas anteriormente, con lo que se ha descrito la reducción de la agitación, emisión de gritos, ansiedad, etc.

### ▪ **Terapia de aproximación ambiental a la conducta**

Consiste en examinar el ambiente que rodea al paciente agitado, en busca de factores que estén agravando la agitación que presenta. Este tipo de terapia conlleva el examen cuidadoso del ambiente habitual y la conducta del paciente con *E.A.* Esto lleva implícito el examen de personas que interaccionan con el paciente de un modo regular, como familiares, amigos y cuidadores.

Una terapia de aproximación ambiental<sup>107</sup> pudiera consistir en eliminar estímulos ambientales excesivos innecesarios o entrenar al cuidador sobre las capacidades exigibles del paciente. El extremo de este tipo de terapia llega a considerar que los comportamientos agresivos del paciente, no son actos aleatorios, sino que están determinados por elementos ambientales que desencadenan, mantienen o extinguen conductas de agitación. Estos elementos varían de unos individuos a otros, así como en un mismo individuo de una conducta a otra.

La Universidad de Columbia dispone de un formulario on-line ([www.cpmned.columbia.edu](http://www.cpmned.columbia.edu)) que permite calcular la esperanza de vida y el tiempo que transcurrirá hasta que sea necesario ingresar a un paciente..

### **PREVENCIÓN**<sup>108, 109</sup>

El último propósito de la investigación sobre la epidemiología de una enfermedad, es la promoción de su prevención. Para prevenir una enfermedad es necesario entender su etiología. Sin embargo, incluso sin una completa comprensión de la misma, la prevención puede desarrollarse a través de modificaciones de los factores de riesgo.

Esta estrategia sin embargo, tiene sus limitaciones por el hecho de que algunos factores de riesgo son por su naturaleza no modificables (ej. Historia familiar de una enfermedad, o los patrones digitales). Es más, un factor de riesgo es, estrictamente hablando, sólo un correlato de la incidencia en la enfermedad.

Si la asociación entre factor de riesgo y la enfermedad no es causal, la modificación del factor de riesgo no tendrá ningún efecto. Dado que las etiologías de *E.A.* no son completamente conocidas, la estrategia de modificar los factores de riesgo es actualmente la opción más viable para la prevención.

### **Prevención de Enfermedad de Alzheimer por modificación de los factores de riesgo**

Dado que la etiología de *E.A.* continúa siendo desconocida, y que algunas teorías etiológicas tienen una implicación conflictiva para la prevención, la estrategia de la modificación de los

factores de riesgo, parece la más factible en seguir, sin embargo, hay estudios que evalúan la incidencia de *E.A.* a lo largo del tiempo.

### ***Efectos preventivos del tratamiento con antiagregantes plaquetarios***

Un enfoque alternativo en la prevención es la utilización de medicaciones que alteren los procesos asociados con la enfermedad. El uso de anti-agregantes plaquetarios para prevenir las enfermedades vasculares ha sido el objetivo de un importante número de estudios. En Gran Bretaña, Peto et. Al. (1988) describieron un ensayo clínico randomizado de Aspirina diaria profiláctica en 5000 médicos varones. A lo largo de un período de 6 años no hubo diferencias significativas en la incidencia de enfermedades vasculares fatales o no fatales. De hecho, la incidencia de *ictus* importantes fue marginalmente mayor en el grupo que recibió la aspirina.

Un estudio preventivo similar ha sido llevado a cabo en 20000 médicos estadounidenses varones usando un diseño randomizado doble ciego y placebo controlado. Durante un período de seguimiento promedio de 5 años, la incidencia de infarto de miocardio disminuyó significativamente en los tratados, pero el *ictus* tuvo una mayor incidencia, aunque no significativa. Los resultados de estos estudios indican que no existe beneficio en la utilización de la aspirina para la prevención primaria del *ictus* y, por consiguiente, para la demencia vascular.

Aparecen resultados bastante difíciles de interpretar, sin embargo, cuando el tratamiento con anti-agregantes plaquetarios se usa para la prevención secundaria del *ictus* en individuos con una historia de enfermedad vascular. En un meta-análisis de 25 ensayos randomizados con este tratamiento se encontró que los *ictus* no fatales se reducían en una cuarta parte y que las muertes vasculares (debidas al *ictus* o al infarto de miocardio) en una sexta parte. Este análisis aglutinó diversos medicamentos (aspirina, sulfipirazona) pero no encontró diferencias en la efectividad entre ambos, es más, se utilizaron distintas dosis de aspirina en varios estudios (300mg - 325mg frente a 900mg - 1500mg) pero no tuvieron ningún efecto sobre la evolución. En la actualidad, el tratamiento antiplaquetario más barato y más conveniente parece ser la aspirina, quizás en una dosis no mayor que 300mg-350mg/día. El tratamiento con anti-agregantes plaquetarios podría tener además un efecto similar preventivo secundario sobre la demencia vascular.

Los estudios realizados muestran que la utilización del tratamiento con anti agregantes plaquetarios para la prevención secundaria de demencia vascular puede ser útil. Sin embargo, un empleo generalizado de este tratamiento podría tener el efecto de incrementar la supervivencia en casos de demencia vascular y, por consiguiente, de aumentar la prevalencia de este trastorno.

## **TRATAMIENTOS PREVENTIVOS CONTRA LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD**

El aumento del número de individuos con riesgo de padecer *E.A.* implica un enorme reto en el desarrollo de tratamientos preventivos.

Al ser tratamientos preventivos, implica que tienen que ser tratamientos seguros, que pueden utilizarse en un gran número de individuos en riesgo, algunos de los cuales nunca desarrollarían la enfermedad.

Estos tratamientos preventivos son potencialmente aplicables a pacientes con *E.A.* ya desarrollada, si bien en este caso la reversión de las deficiencias establecidas es más problemática siendo entonces el objeto de evitar la progresión de la enfermedad.

Los tratamientos preventivos existentes en la actualidad incluyen la terapia con estrógenos sustitutivos, los antioxidantes y los antiinflamatorios. A esto se añaden tratamientos de reciente aparición como los factores neurotróficos o la vacuna contra el péptido  $\beta A$ . Sin embargo, hasta la fecha no hay estudios que permitan la indicación de estos tratamientos por no estar esclarecida la eficacia, seguridad y adherencia al tratamiento durante años.

### **▪ ESTRÓGENOS**

Sus efectos en la mejoría y prevención del deterioro de pacientes con *E.A.* no han sido demostrados, por lo que se necesitan más estudios que prueben su eficacia en esta enfermedad.

La decisión de tratar a un paciente con *E.A.*, deberá considerarse individualmente, valorando los posibles riesgos y sobretodo teniendo en cuenta la posibilidad de beneficios en otras áreas, las anomalías vasculares o la osteoporosis.

### **▪ ANTINFLAMATORIOS**

Debido al componente inflamatorio que se encuentra en las placas seniles y a los resultados de los estudios de casos y controles, que muestran una menor incidencia de *E.A.* entre sujetos a los que se les suministra de forma crónica *AINEs*.

Los ensayos clínicos en pacientes con *E.A.* leve con tratamientos con aspirina o indometacina, no han sido capaces de contrarrestar las complicaciones que aparecen por el consumo crónico

de estos medicamentos, especialmente hemorragia digestiva alta. Sin embargo ensayos con nuevos inhibidores de la COX-2 como el rofecoxib, demuestran que están exentos de este riesgo.

#### ▪ **ANTIOXIDANTES**

El  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E) limita la formación de radicales libres, el estrés oxidativo y la peroxidación de los lípidos y es capaz de aumentar la supervivencia de las neuronas en medios de cultivo que contienen  $A\beta^{110,111}$ . La selegilina es un inhibidor de la monoaminooxidasa (MAO) que tiene propiedades antioxidantes.

Existe un ensayo clínico con 341 pacientes con *E.A.* en el que se randomizaron para seguir el tratamiento con vitamina E (2000 UI/día), selegilina (10mg/día), ambas drogas o placebo, examinándose como variable el tiempo hasta el ingreso en institución o fallecimiento.

El tiempo medio en que el 50% de los pacientes llegaron a este punto fue de 450 días en el grupo placebo, 670 días en el grupo de vitamina E, 670 en el grupo de selegilina y 581 días en el grupo de ambos medicamentos. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el ADAS-cog y los pacientes tratados tuvieron una incidencia mayor de caídas o síncope que los del grupo con placebo, lo que obliga a realizar más estudios sobre estos tratamientos.

#### ▪ **FACTORES NEUROTRÓFICOS**

El factor de crecimiento nervioso (NGF) está muy relacionado con el mantenimiento de la función del sistema colinérgico basal. Las neuronas colinérgicas de los núcleos basales son las únicas células del cerebro del adulto que expresan el receptor p75 del NGF. El NGF aumenta los niveles de acetilcolina del hipocampo y previene la pérdida de células colinérgicas que se produce tras lesión del fórnix, lo que apunta un papel protector del NGF.

La vía de administración del NGF más usual es la intraventricular, y esto dificulta grandemente su uso habitual, por ello se ha ensayado además la vía intranasal, pero con resultados poco satisfactorios. Es por ello, que actualmente se desarrollan fármacos activos por la vía oral (NGF-miméticos, como el Neotrofin) que potencia diversos factores neurotróficos.

#### ▪ **VACUNAS**

La utilidad de los anticuerpos<sup>112</sup>, puede aprovecharse en el tratamiento del Alzheimer, ya que actúan reduciendo las principales señas de identidad de esta patología y aumentan las esperanzas para encontrar una vacuna contra la enfermedad.

Los investigadores han usado cultivos de células murinas y han demostrado que los anticuerpos se sitúan en la superficie de las células y se conectan entre sí. (PPA)<sup>113, 114</sup> después, ambas proteínas se introducen en las células y, una vez allí, la PPA se divide en piezas. Si los anticuerpos no están presentes, las proteínas comienzan a agruparse y terminan matando la célula.

Esta investigación ha demostrado que los anticuerpos previenen que esto suceda mediante la reducción de la acumulación de proteínas  $\beta$ -A en las vesículas internas de los endosomas.

Se han realizado muchas investigaciones sobre grupos de proteínas en el exterior de las neuronas, y por primera vez se ha podido determinar qué ocurre dentro de las células y cómo los anticuerpos pueden ayudar a prevenir la formación de grupos.

En *E.A.*, las proteínas agrupadas, alteran la sinapsis; a consecuencia de ello, los impulsos nerviosos no se transmiten, la memoria se altera y el nuevo aprendizaje se dificulta. También se ha descubierto que los anticuerpos ayudan a restaurar la comunicación neuronal.

Los resultados logrados con esta vacuna son esperanzadores; en los próximos dos o tres años, si su eficacia se confirma en pruebas clínicas, esta técnica podría convertirse en una estrategia eficaz para el tratamiento y la prevención de *E.A.* y varios grupos de riesgo podrían beneficiarse enormemente con este tratamiento.

A pesar de los resultados favorables de estos avances, los autores advierten que podrían surgir efectos secundarios y que, aunque los ensayos clínicos necesitan realizarse lo antes posible para ayudar a aliviar el sufrimiento del creciente número de pacientes con Alzheimer, son necesarios más ensayos que permitan comprender cómo actúa la  $\beta$ A en el cerebro y al mismo tiempo, para mejorar los fármacos existentes.

También las víctimas del Síndrome de Down, que suelen padecer un deterioro progresivo de sus facultades cognitivas debido a una acumulación de la proteína  $\beta$ A en el cerebro, podrían recibir esta vacuna, así como otros ancianos que se encontrasen en las fases iniciales del Alzheimer, y comenzarían a dar muestra de las primeras pérdidas de memoria, como una forma de bloquear el avance de la enfermedad.

La investigación en las estrategias de la inmunización en *E.A.* que implican modelos de ratones transgénicos, ha estado enfocada en la determinación de los mecanismos por los

cuales se logra la separación de la placa y el déficit reducido de la memoria, y para establecer acercamientos terapéuticos más seguros que pueden reducir la inflamación potencialmente dañina del cerebro.

Las investigaciones internacionales sobre la inmunoterapia para *E.A.* proporciona una esperanza significativa dentro de un arsenal terapéutico fuerte para el número de extenso de individuos que desarrollarán esta condición, de otra manera incurable.<sup>115</sup>

## ***MENSAJES CLAVE***

**Fig XI**

1. Si se aplican todos los medios disponibles, la fiabilidad del diagnóstico de Alzheimer es aproximadamente del 95%.
2. Utilizar el término de demencia senil es asumir con mucha pobreza científica el diagnóstico de la enfermedad. Siempre y de forma inexcusable se debe intentar llegar al diagnóstico etiológico del síndrome demencial (*E.A.*, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia asociada a enfermedad de Parkinson, demencia fronto-temporal, etc).
3. Al llegar al diagnóstico, se debe informar a familiares y cuidador(es), sobre la naturaleza de la enfermedad, su curso, síntomas, complicaciones y el manejo del paciente en cada etapa evolutiva.
4. Recomendar a los familiares que compartan el diagnóstico con otros familiares y amigos; para ayudarles a establecer con tiempo planes acerca del cuidado, incluso para la etapa final, así cómo aprender a conocer al enfermo y cómo comunicarse con él.
5. En la fase ligera y moderada de la enfermedad, el enfermo puede y debe recibir terapia cognitiva.

6. Dar orientaciones precisas al cuidador(es), evita que puedan enfermar psíquica y físicamente (Evita en Síndrome del Cuidador quemado o agotado).

7. El tratamiento medicamentoso para cada fase de la enfermedad debe ser supervisado, por personal médico, evitando la polifarmacia e indicar medicación imprescindible (intentar retirar un fármaco innecesario, por cada nuevo que se introduzca al tratamiento).

## **BIBLIOGRAFIA**

---

- <sup>1</sup> Cacabelos R. Enfermedad de Alzheimer. Epidemiología y etiopatología. FOMECD 1995; 3(4):212-20.
- <sup>2</sup> Llibre Rodríguez J. Epidemiology of dementia and Alzheimer's diseases. Ann Psychiatr Basic Clin Neurosci 1997; 7:2-7.
- <sup>3</sup> De Figuereido JM. Epidemiology of Alzheimer diseases. Research trends in the United States. Intern J Geriatr Psychiatr 1993; 8:59-65.
- <sup>4</sup> Barry R. Alzheimer Disease. En: Comprehensive review of geriatric psychiatry. New York: J American Association for Geriatric Psychiatry, 1996:401-58.
- <sup>5</sup> Ron Brookmeyer, II Conferencia Internacional sobre Prevención de la Demencia de la Asociación de Alzheimer Universidad Johns Hopkins Baltimore 10.06.07 Sábado 7, Julio / 2007.
- <sup>6</sup> [www.AlzheimerEurope.org](http://www.AlzheimerEurope.org).
- <sup>7</sup> Fleisher AS, Sowell BB, Taylor C, Gamst AC, Petersen RC, Thal LJ. Clinical predictors of progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. Neurology. 2007 May 8;68(19):1588-95.
- <sup>8</sup> Ferlisi A, Dominguez LJ, Vernuccio L, Sutera L, Bue AL, Di Prima A, Picciolo V, Giambartino T, Barbagallo M. Current therapeutic approach in patients with Alzheimer disease. Recent Prog Med. 2007 May;98(5):293-301.
- <sup>9</sup> Janet M. Torpy; Cassio Lynm; Richard M. Glass. Dementia. *JAMA*. 2007; 297:2436.
- <sup>10</sup> Bandyopadhyay B, Li G, Yin H, Kuret J. Tau aggregation and toxicity in a cell culture model of tauopathy. J Biol Chem. 2007 Jun 1; 282(22):16454-64.
- <sup>11</sup> Christensen MD, White HK. Dementia assessment and management. J Am Med Dir Assoc. 2007. Mar; 8(3 Suppl 2):e89-98.
- <sup>12</sup> Rudy J Castellani, Xiongwei Zhu, Hyoung-gon Lee, Paula I Moreira, George Perry, Mark A Smith. Neuropathology and treatment of Alzheimer disease: did we lose the forest for the trees?. Expert Review of Neurotherapeutics, May 2007, Vol. 7, No. 5, Pages 473-485.
- <sup>13</sup> [www.circunvalación del hipocampo.org](http://www.circunvalación del hipocampo.org).
- <sup>14</sup> El médico interactivo. Diario electrónico de la sanidad.
- <sup>15</sup> Alberca R, Montes-Latorre E, Gil-Néciga E, Mir-Rivera P, Lozano-San Martín P. Alzheimer's disease and women. Rev Neurol. 2002 Sep 16-30; 35(6):571-9.
- <sup>16</sup> Jellinger KA. Alzheimer 100 - highlights in the history of Alzheimer research. J Neural Transm. 2006 Nov;113(11):1603-23. Epub 2006 Oct 13.
- <sup>17</sup> Feldman HH, Jacova C. Primary prevention and delay of onset of AD/dementia. Can J Neurol Sci. 2007 Mar; 34 Suppl 1:S84-9.
- <sup>18</sup> A. San Miguel, M.J. Rodríguez-Barbero, R. San Miguel, N. Alonso, B. Calvo, FJ Martín-Gil. ESTUDIO DE MARCADORES BIOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2006; 1:88-99.
- <sup>19</sup> Bailey P. Biological markers in Alzheimer's disease. Can J Neurol Sci. 2007 Mar; 34 Suppl 1:S72-6.

- 
- <sup>20</sup> Jalbert JJ, Daiello LA, Lapane KL. Dementia of the Alzheimer Type. *Epidemiol Rev.* 2008 Jul 16.
- <sup>21</sup> DeKosky ST. Taking the next steps in the diagnosis of Alzheimer's disease: the use of biomarkers. *CNS Spectr.* 2008 Mar;13(3 Suppl 3):7-10.
- <sup>22</sup> Kapaki E, Kilidireas K, Paraskevas GP, Michalopoulou M, Patsouris E. Highly increased CSF tau protein and decreased beta-amyloid (1-42) in sporadic CJD: a discrimination from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001.Sep; 71(3):401-3.
- <sup>23</sup> Mao JJ, Katayama S, Watanabe C, Harada Y, Noda K, Yamamura Y, Nakamura S. The relationship between alphaB-crystallin and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2001 Jun; 27(3):180-8.
- <sup>24</sup> Garcia-Sierra F, Wischik CM, Harrington CR, Luna-Munoz J, Mena R. Accumulation of C-terminally truncated tau protein associated with vulnerability of the perforant pathway in early stages of neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *J Chem Neuroanat.* 2001 Jul; 22(1-2):65-77.
- <sup>25</sup> Shen Y, Lue L, Yang L, Roher A, Kuo Y, Strohmeyer R, Goux WJ, Lee V, Johnson GV, Webster SD, Cooper NR, Bradt B, Rogers J. Complement activation by neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2001 Jun 15; 305(3):165-8.
- <sup>26</sup> Delatour B, Mercken L, El Hachimi KH, Colle MA, Pradier L, Duyckaerts C. FE65 in Alzheimer's disease: neuronal distribution and association with neurofibrillary tangles. *Am J Pathol.* 2001 May; 158(5):1585-91.
- <sup>27</sup> Imamura K, Sawada M, Ozaki N, Naito H, Iwata N, Ishihara R, Takeuchi T, Shibayama H. Activation mechanism of brain microglia in patients with diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a comparison with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2001 Jan-Mar; 15(1):45-50.
- <sup>28</sup> Chen M, Fernandez HL. Where do Alzheimer's plaques and tangles come from? Aging-induced protein degradation inefficiency. *Front Biosci.* 2001 Mar 1; 6:E1-E11. Review.
- <sup>29</sup> Suzuki T, Nakaya T. Regulation of APP by phosphorylation and protein interactions. *J Biol Chem.* 2008
- <sup>30</sup> Frackowiak J, Mazur-Kolecka B, Kaczmarek W, Dickson D. Deposition of Alzheimer's vascular amyloid-beta is associated with decreased expression of brain L-3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (ERAB). *Brain Res.* 2001 Jul 13; 907(1-2):44-53.
- <sup>31</sup> Lippa CF, Schmidt ML, Nee LE, Bird T, Nochlin D, Hulette C, Mori H, Lee VM, Trojanowski JQ. AMY plaques in familial AD: comparison with sporadic Alzheimer's disease. *Neurology.* 2000 Jan 11; 54(1):100-4.
- <sup>32</sup> Schmidt ML, Saido TC, Lee VM, Trojanowski JQ. Spatial relationship of AMY protein deposits and different species of Abeta peptides in amyloid plaques of the Alzheimer disease brain. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999 Dec; 58(12):1227-33.
- <sup>33</sup> Lemere CA, Grenfell TJ, Selkoe DJ. The AMY antigen co-occurs with abeta and follows its deposition in the amyloid plaques of Alzheimer's disease and down syndrome. *Am J Pathol.* 1999 Jul; 155(1):29-37.
- <sup>34</sup> Oppermann UC, Salim S, Tjernberg LO, Terenius L, Jornvall H. Binding of amyloid beta-peptide to mitochondrial hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (ERAB): regulation of an SDR enzyme activity with implications for apoptosis in Alzheimer's disease. *FEBS Lett.* 1999 May 28;451(3):238-42.

- 
- <sup>35</sup> Hansis C, Jahner D, Spiess AN, Boettcher K, Ivell R. The gene for the Alzheimer-associated beta-amyloid-binding protein (ERAB) is differentially expressed in the testicular Leydig cells of the azoospermic w/w(v) mouse. *Eur J Biochem.* 1998 Nov 15; 258(1):53-60.
- <sup>36</sup> Guo Q, Fu W, Xie J, Luo H, Sells SF, Geddes JW, Bondada V, Rangnekar VM, Mattson MP. Par-4 is a mediator of neuronal degeneration associated with the pathogenesis of Alzheimer disease. *Nat Med.* 1998 Aug; 4(8):957-62.
- <sup>37</sup> Coon KD, Myers AJ, Craig DW, Webster JA, Pearson JV, Lince DH, Zismann VL, Beach TG, Leung D, Bryden L, Halperin RF, Marlowe L, Kaleem M, Walker DG, Ravid R, Heward CB, Rogers J, Papassotiropoulos A, Reiman EM, Hardy J, Stephan DA. A high-density whole-genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry.* 2007 Apr; 68(4):613-8.
- <sup>38</sup> Mauri M, Sinforiani E, Bono G, Cittadella R, Quattrone A, Boller F, Nappi G. Interaction between Apolipoprotein epsilon 4 and traumatic brain injury in patients with Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment. *Funct Neurol.* 2006 Oct-Dec; 21(4):223-8.
- <sup>39</sup> Panegyres PK, Toufexis K. Presenilin immunoreactivity in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2005 Sep; 12(9):700-6.
- <sup>40</sup> Rocchi A, Pellegrini S, Siciliano G, Murri L. Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review. *Brain Res Bull.* 2003 Jun 30; 61(1):1-24.
- <sup>41</sup> Blacker D, Lee H, Muzikansky A, Martin EC, Tanzi R, McArdle JJ, Moss M, Albert M. Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline. *Arch Neurol.* 2007 Jun; 64(6):862-71.
- <sup>42</sup> Kashani A, Lepicard E, Poirel O, Videau C, David JP, Fallet-Bianco C, Simon A, Delacourte A, Giros B, Epelbaum J, Betancur C, El Mestikawy S. Loss of VGLUT1 and VGLUT2 in the prefrontal cortex is correlated with cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging.* 2007 May 23; [Epub ahead of print]
- <sup>43</sup> Wadsworth TL, Bishop JA, Pappu AS, Woltjer RL, Quinn JF. Evaluation of coenzyme q as an antioxidant strategy for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2008 Jun; 14(2):225-34.
- <sup>44</sup> Hauptmann S, Scherping I, Dröse S, Brandt U, Schulz KL, Jendrach M, Leuner K, Eckert A, Müller WE. Mitochondrial dysfunction: An early event in Alzheimer pathology accumulates with age in AD transgenic mice. *Neurobiol Aging.* 2008 Feb 21.
- <sup>45</sup> Moreira PI, Santos MS, Oliveira CR, Shenk JC, Nunomura A, Smith MA, Zhu X, Perry G. Alzheimer disease and the role of free radicals in the pathogenesis of the disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2008 Feb; 7(1):3-10. Review.
- <sup>46</sup> Maria Manczak, Thimmappa S. Anekonda, Edward Henson, Byung S. Park, Joseph Quinn and P. Hemachandra Reddy. Mitochondria are a direct site of Ab accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. *Human Molecular Genetics*, 2006, Vol. 15, No. 9
- <sup>47</sup> Lemere CA. A beneficial role for IL-1 beta in Alzheimer disease? *J Clin Invest.* 2007 Jun; 117(6):1483-5.
- <sup>48</sup> Román GC. Vascular dementia. Advances in nosology, diagnosis, treatment and prevention. *Panminerva Med.* 2004 Dec; 46(4):207-15.
- <sup>49</sup> Liu L, Li Y, Van Eldik LJ, Griffin WS, Barger SW. S100B-induced microglial and neuronal IL-1 expression is mediated by cell type-specific transcription factors. *J Neurochem.* 2005 Feb; 92(3):546-

---

53.

<sup>50</sup> Lahiri DK, Maloney B, Basha MR, Ge YW, Zawia NH. How and when environmental agents and dietary factors affect the course of Alzheimer's disease: the "LEARn" model (latent early-life associated regulation) may explain the triggering of AD. *Curr Alzheimer Res.* 2007 Apr; 4(2):219-28.

<sup>51</sup> Hug K, Röösl M, Rapp R. Magnetic field exposure and neurodegenerative diseases--recent epidemiological studies. *Soz Praventivmed.* 2006; 51(4):210-20.

<sup>52</sup> Mauri M, Sinforiani E, Bono G, Cittadella R, Quattrone A, Boller F, Nappi G. Interaction between Apolipoprotein epsilon 4 and traumatic brain injury in patients with Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment. *Funct Neurol.* 2006 Oct-Dec; 21(4):223-8.

<sup>53</sup> Calderón-Garcidueñas L, Franco-Lira M, Torres-Jardón R, Henriquez-Roldán C, Barragán-Mejía G, Valencia-Salazar G, González-Maciel A, Reynoso-Robles R, Villarreal-Calderón R, Reed W. Pediatric respiratory and systemic effects of chronic air pollution exposure: nose, lung, heart, and brain pathology. *Toxicol Pathol.* 2007; 35(1):154-62.

<sup>54</sup> Itzhaki RF, Wozniak MA. Viral infection and cognitive decline. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Jan; 55(1):131.

<sup>55</sup> Itzhaki RF, Wozniak MA, Appelt DM, Balin BJ. Infiltration of the brain by pathogens causes Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2004 May-Jun; 25(5):619-27.

<sup>56</sup> Rosano C, Aizenstein HJ, Wu M, Newman AB, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH. Focal atrophy and cerebrovascular disease increase dementia risk among cognitively normal older adults. *J Neuroimaging.* 2007 Apr; 17(2):148-55.

<sup>57</sup> Smith CD, Chebrolu H, Wekstein DR, Schmitt FA, Jicha GA, Cooper G, Markesbery WR. Brain structural alterations before mild cognitive impairment. *Neurology.* 2007 Apr 17; 68(16):1268-73.

<sup>58</sup> Wang L, Beg F, Ratnanather T, Ceritoglu C, Younes L, Morris JC, Csernansky JG, Miller MI. Large deformation diffeomorphism and momentum based hippocampal shape discrimination in dementia of the Alzheimer type. *IEEE Trans Med Imaging.* 2007 Apr; 26(4):462-70.

<sup>59</sup> Baumketner A, Shea JE. The structure of the Alzheimer amyloid beta 10-35 peptide probed through replica-exchange molecular dynamics simulations in explicit solvent. *J Mol Biol.* 2007 Feb 9; 366(1):275-85. Epub 2006 Nov 10.

<sup>60</sup> Fryer JD, Simmons K, Parsadanian M, Bales KR, Paul SM, Sullivan PM, Holtzman DM. Human apolipoprotein E4 alters the amyloid-beta 40:42 ratio and promotes the formation of cerebral amyloid angiopathy in an amyloid precursor protein transgenic model. *J Neurosci.* 2005 Mar 16; 25(11):2803-10.

<sup>61</sup> Guimerà, A., Jirones, X., Cruz-Sánchez, F.F. Actualización sobre la patología de la enfermedad de Alzheimer. *REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA.* Vol. 35, n.º 1, 2002.

<sup>62</sup> Koepsell TD, Kurland BF, Harel O, Johnson EA, Zhou XH, Kukull WA. Education, cognitive function, and severity of neuropathology in Alzheimer disease. *Neurology.* 2008 May 6; 70

<sup>63</sup> Newell KL, Hyman BT, Growdon JH, Hedley-Whyte ET. Application of the National Institute on Aging (NIA)-Reagan Institute criteria for the neuropathological diagnosis of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999 Nov; 58(11):1147-55.

<sup>64</sup> Standridge JB. Vicious cycles within the neuropathophysiological mechanisms of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2006 Apr; 3(2):95-108.

- 
- <sup>65</sup> Manzano-Palomo S, De la Morena-Vicente MA, Barquero MS. Neurotransmitters in Alzheimer's disease. *Rev Neurol*. 2006 Mar 16-31;42(6):350-3
- <sup>66</sup> Mikiciuk-Olasik E, Szymański P, Zurek E. Diagnostics and therapy of Alzheimer's disease. *Indian J Exp Biol*. 2007 Apr; 45(4):315-25.
- <sup>67</sup> García-Alloza M, Zaldúa N, Díez-Ariza M, Marcos B, Lasheras B, Javier Gil-Bea F, Ramirez MJ. Effect of selective cholinergic denervation on the serotonergic system: implications for learning and memory. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006 Nov; 65(11):1074-81.
- <sup>68</sup> Lee J, Monette J, Sourial N, Monette M, Bergman H. The use of a cholinesterase inhibitor review committee in long-term care. *J Am Med Dir Assoc*. 2007 May;8(4):243-7.
- <sup>69</sup> Ikonovic MD, Mufson EJ, Wu J, Cochran EJ, Bennett DA, DeKosky ST. Cholinergic plasticity in hippocampus of individuals with mild cognitive impairment: correlation with Alzheimer's neuropathology. *J Alzheimers Dis*. 2003 Feb; 5(1):39-48.
- <sup>70</sup> Toepper M, Beblo T, Thomas C, Driessen M. Early detection of Alzheimer's disease: a new working memory paradigm. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Jul 10; [Epub ahead of print]
- <sup>71</sup> Boeve BF. A review of the non-Alzheimer dementias. *J Clin Psychiatry*. 2006 ec; 67(12):1985-2001; discussion 1983-4.
- <sup>72</sup> Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Saturno E, Profice P, Marra C, Daniele A, Ranieri F, Quaranta D, Gainotti G, Tonali PA. Functional evaluation of cerebral cortex in dementia with Lewy bodies. *Neuroimage*. 2007 May 10; [Epub ahead of print].
- <sup>73</sup> Corzo L, Zas R, Rodríguez S, Fernández-Novoa L, Cacabelos R. Decreased levels of serum nitric oxide in different forms of dementia.. *Neurosci. Lett*. 2007 Jun 15; 420(3):263-7. Epub 2007 May 10.
- <sup>74</sup> de Jong D, Jansen RW, Pijnenburg YA, van Geel WJ, Borm GF, Kremer BP, Verbeek MM. CSF neurofilament proteins in the differential diagnosis of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Feb 21; [Epub ahead of print]
- <sup>75</sup> Jervis LL, Beals J, Fickenscher A, Arciniegas DB. Performance on the Mini-Mental State Examination and Mattis Dementia Rating Scale among older American Indians. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007 Spring; 19(2):173-8.
- <sup>76</sup> Petrosian AA, Prokhorov DV, Lajara-Nanson W, Schiffer RB. Recurrent neural network-based approach for early recognition of Alzheimer's disease in EEG. *Clin Neurophysiol*. 2001 Aug; 112(8):1378-87.
- <sup>77</sup> Meguro K, LeMestric C, Landeau B, Desgranges B, Eustache F, Baron JC. Relations between hypometabolism in the posterior association neocortex and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a PET/MRI correlative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Sep; 71(3):315-21.
- <sup>78</sup> Liang J, Yin C, Doong H, Fang S, Peterhoff C, Nixon RA, Monteiro MJ. Characterization of erasin (UBXD2): a new ER protein that promotes ER-associated protein degradation. *J Cell Sci*. 2006 Oct 1; 119(Pt 19):4011-24. Epub 2006 Sep 12.
- <sup>79</sup> Bacon Moore AS, Paulsen JS, Murphy C. A test of odor fluency in patients with Alzheimer's and Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1999 Jun; 21(3):341-51.
- <sup>80</sup> Hogervorst E, Bandelow S, Combrinck M, Irani SR, Smith AD. The validity and reliability of 6 sets of clinical criteria to classify Alzheimer's disease and vascular dementia in cases confirmed post-mortem: added value of a decision tree approach. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003; 16(3):170-80.

- 
- <sup>81</sup> Bianchetti A, Ranieri P, Margiotta A, Trabucchi M. Pharmacological treatment of Alzheimer's Disease. *Aging Clin Exp Res*. 2006 Apr; 18(2):158-62.
- <sup>82</sup> Geldmacher DS. Treatment guidelines for Alzheimer's disease: redefining perceptions in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007; 9(2):113-21.
- <sup>83</sup> Alexopoulos GS, Jeste DV, Chung H, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. The expert consensus guideline series. Treatment of dementia and its behavioral disturbances. Introduction: methods, commentary, and summary. *Postgrad Med*. 2005 Jan;Spec No:6-22.
- <sup>84</sup> Brodaty H, Sachdev P, Berman K, Gibson L, Kemp NM, Cullen B, Burns A. Do xtrapyramidal features in Alzheimer patients treated with acetylcholinesterase inhibitors predict disease progression? *Aging Ment Health*. 2007 Jul; 11(4):451-6.
- <sup>85</sup> Gonzalez-Gutierrez JL, Gobartt AL. [Rivastigmine solution prescribing habits in patients with Alzheimer-type dementia in Spain (RIVASOL study).] *Rev Neurol*. 2007 Jun 16-30; 44(12):705-10.
- <sup>86</sup> López-Arrieta JM, Schneider L. Metrifonate for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19; (2):CD003155.
- <sup>87</sup> Cusi C, Cantisani TA, Celani MG, Incorvaia B, Righetti E, Candelise L; Cochrane Neurological Network. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroepidemiology*. 2007; 28(2):116-7. Epub 2007 Apr 4.
- <sup>88</sup> Schmitt F, Ryan M, Cooper G. A brief review of the pharmacologic and therapeutic aspects of memantine in Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007 Feb; 3(1):135-41.
- <sup>89</sup> Ferencik M, Novak M, Rovensky J, Rybar I. Alzheimer's disease, inflammation and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *ratisl Lek Listy*. 2001; 102(3):123-32. Review.
- <sup>90</sup> DeFeudis FV, Drieu K. Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr Drug Targets*. 2000 Jul; 1(1):25-58. Review.
- <sup>91</sup> López-Arrieta JM, Rodríguez JL, Sanz F. Nicotine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (2):CD001749.
- <sup>92</sup> Cooper JD, Salehi A, Delcroix JD, Howe CL, Belichenko PV, Chua-Couzens J, Kilbridge JF, Carlson EJ, Epstein CJ, Mobley WC. Failed retrograde transport of NGF in a mouse model of Down's syndrome: reversal of cholinergic neurodegenerative phenotypes following NGF infusion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Aug 28;98(18):10439-44.
- <sup>93</sup> Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Todos los derechos reservados.
- <sup>94</sup> Scherder EJ, Van Someren EJ, Bouma A, v d Berg M. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on cognition and behaviour in aging. *Behav Brain Res*. 2000 Jun 15; 111(1-2):223-5.
- <sup>95</sup> Carson S, McDonagh MS, Peterson K. A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Feb;54(2):354-61.
- <sup>96</sup> Sharp SI, Ballard CG, Chen CP, Francis PT. Aggressive behavior and neuroleptic medication are associated with increased number of alpha1-adrenoceptors in patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 May; 15(5):435-7.

- 
- <sup>97</sup> Robert PH, Verhey FR, Byrne EJ, Hurt C, De Deyn PP, Nobili F, Riello R, Rodriguez G, Frisoni GB, Tsolaki M, Kyriazopoulou N, Bullock R, Burns A, Vellas B. Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *Eur Psychiatry*. 2005 Nov; 20(7):490-6. Epub 2005 Jan 27.
- <sup>98</sup> Roper JM, Shapira J, Beck A. Nurse caregiver feelings about agitation in Alzheimer's disease. *J Gerontol Nurs*. 2001 Dec; 27(12):32-9.
- <sup>99</sup> Angelini A, Bendini C, Neviani F, Neri M. Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in elderly demented subjects: is the long lasting use of atypical antipsychotic drugs useful and safe? *Arch Gerontol Geriatr*. 2007; 44 Suppl 1:35-43.
- <sup>100</sup> Salzman C. Treatment of the agitation of late-life psychosis and Alzheimer's disease. *Eur Psychiatry*. 2001 Jan; 16 Suppl 1:25s-28s.
- <sup>101</sup> Moretti R, Torre P, Antonello RM, Pizzolato G. Atypical neuroleptics as a treatment of agitation and anxiety in Alzheimer's disease: risks or benefits. *Expert Rev Neurother*. 2006 May; 6(5):705-10.
- <sup>102</sup> Jockers-Scherübl MC, Hellweg R. Atypical antipsychotic drugs and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2007 Jan 25; 356(4):416-7.
- <sup>103</sup> Ellul J, Archer N, Foy CM, Poppe M, Boothby H, Nicholas H, Brown RG, Lovestone S. The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Mar; 78(3):233-9.
- <sup>104</sup> Rosin RA, Raskind MA. Gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment of aggression in Alzheimer's disease: a case report. *Int Psychogeriatr*. 2005 Jun; 17(2):313-8.
- <sup>105</sup> Cotelli M, Calabria M, Zanetti O. Cognitive rehabilitation in Alzheimer's Disease. *Aging Clin Exp Res*. 2006 Apr; 18(2):141-3.
- <sup>106</sup> Abraham IL. Dementia and Alzheimer's disease: a practical orientation. *Nurs Clin North Am*. 2006 Mar; 41(1):119-27.
- <sup>107</sup> Monsalve, R. A. M. , Rozo, R. C. M. Aproximación conceptual al uso de la integración sensorial en personas con demencia tipo Alzheimer Rev. Colomb. Psiquiat., vol. XXXVI / No. 2 / 2007
- <sup>108</sup> Cevasco AM, Grant RE. Comparison of different methods for eliciting exercise-to-music for clients with Alzheimer's disease. *J Music Ther*. 2003 Spring; 40(1):41-56.
- <sup>109</sup> Feldman HH, Jacova C. Primary prevention and delay of onset of AD/dementia. *Can J Neurol Sci*. 2007 Mar; 34 Suppl 1:S84-9.
- <sup>110</sup> Farlow MR, Miller ML, Pejovic V. Treatment options in Alzheimer's disease: maximizing benefit, managing expectations. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 25(5):408-22. Epub 2008 Apr 3. Review.
- <sup>111</sup> Gray SL, Anderson ML, Crane PK, Breitner JC, McCormick W, Bowen JD, Teri L, Larson E. Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer's disease in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Feb; 56(2):291-5.
- <sup>112</sup> Tampellini D, Magrané J, Takahashi RH, Li F, Lin MT, Almeida CG, Gouras GK. Internalized Antibodies to the Aβ Domain of APP Reduce Neuronal Aβ and Protect against Synaptic Alterations. *J Biol Chem*. 2007 Jun 29; 282(26):18895-906. Epub 2007 Apr 27.
- <sup>113</sup> McConlogue L, Buttini M, Anderson JP, Brigham EF, Chen KS, Freedman SB, Games D, Johnson-Wood K, Lee M, Zeller M, Liu W, Motter R, Sinha S. Partial reduction of BACE1 has

---

dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP transgenic mice. *J Biol Chem.* 2007 Jul 6;

<sup>114</sup> Tabira T. [Vaccination therapy for Alzheimer's disease] *Brain Nerve.* 2007 Apr; 59(4):375-82.

<sup>115</sup> Woodhouse A, Dickson TC, Vickers JC. Vaccination strategies for Alzheimer's disease: A new hope? *Drugs Aging.* 2007; 24(2):107-19.