

11233 4
2ej.

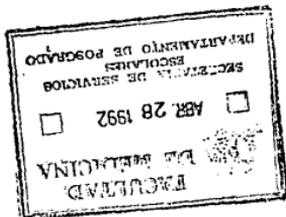
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TESIS DE POSTGRADO EN LA ESPECIALIDAD
DE NEUROLOGIA CLINICA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

"ENFERMEDAD DE ALZHEIMER"
EXPERIENCIA CLINICA Y AVANCES RECIENTES



DRA. GLORIA DEL CARMEN ESTRADA CORREA



1992

Uobu

DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
C. M. LA RAZA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

INTRODUCCION

PRESENTACION DE CASO

EPIDEMIOLOGIA

CUADRO CLINICO

DIAGNOSTICO

HALLAZGOS PATOLOGICOS

ANORMALIDADES BIOQUIMICAS

GENETICA

CONSIDERACIONES TERAPEUTICAS

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

**"ENFERMEDAD DE ALZHEIMER"
EXPERIENCIA CLINICA Y AVANCES RECIENTES.**

INTRODUCCION.

A partir de la segunda mitad del siglo XIX, la población humana ha experimentado uno de los cambios más dramáticos e importantes en la historia de las especies, que es una casi duplicación de la expectativa de vida al nacimiento, de 40 a 80 años. Esto ha llevado a un aumento de la población senil mayor de la esperada.

El número de personas por arriba de los 65 años en los Estados Unidos de Norteamérica aumenta en 1600 por día, o aproximadamente en 600 000 por año; de tal manera que se proyecta que el 20% de la población en esa nación rebasará los 65 años en el año 2020.(1)

Estimaciones realizadas en el Reino Unido sugieren que el 10% de las personas por arriba de los 65 años de edad tienen un trastorno intelectual importante, siendo en la mitad de ellos (5%) severo.

Algunas funciones intelectuales se modifican con la edad, lo mismo que ocurre con otras funciones fisiológicas como parte del proceso de envejecimiento. Sin embargo, alteraciones intelectuales severas, con confusión, alucinaciones o depresión, no son parte de un proceso de envejecimiento normal. Tales síntomas son indicativos de una enfermedad concomitante, o secuelas de la misma, por lo que hacen necesario un diagnóstico y tratamiento apropiados.

Este grupo de enfermedades cerebrales que se manifiestan por un deterioro global de las funciones intelectuales y adaptativas constituyen las demencias.

Alzheimer publicó en 1907 los hallazgos de autopsia de una mujer de 55 años con demencia progresiva en quien las recién disponibles tinciones argénticas demostraron la presencia de neuronas anormales que contenían marañas neurofibrilares y placas neuríticas en la corteza cerebral. Dicha condición fue aceptada como Enfermedad de Alzheimer, una causa de demencia presenil.(2) Pero fue hasta 1955 que se demostró que los cambios mentales podían ser causados por una variedad de enfermedades "funcionales" y orgánicas, iniciándose el estudio de las demencias y la Enfermedad de Alzheimer.(3)

Aun hace diez o quince años se consideraba que la demencia de Alzheimer era una condición rara sólo presente en personas menores de 55 años de edad, mientras que en la actualidad es reconocida como una causa común de mortalidad en los Estados Unidos de Norteamérica.(4)

Se conocen más de 60 causas de demencia, correspondiendo más de la mitad de los casos a la Enfermedad de Alzheimer.(5)

Enfermedad de Alzheimer ha llegado a ser un término popular, y en gran medida, el aumento de interés en la enfermedad es el resultado del reconocimiento de su importancia en salud pública. En Estados Unidos de Norteamérica se calcula que hay tres millones de personas

afectadas por la enfermedad, siendo la cuarta causa de muerte en dicho país, muriendo 100 mil personas por año.(6,7) El costo de la sociedad americana en el diagnóstico y manejo de la Enfermedad de Alzheimer se estima actualmente en más de 80 mil millones de dólares anualmente.(8) .Se proyecta que para el año 2050 existirán 10.3 millones de personas afectadas por la enfermedad en la Union Americana.

El presente trabajo tiene como objetivo dar a conocer los síntomas y signos que caracterizan la Enfermedad de Alzheimer, así como los avances en su estudio, dada la importancia creciente de la misma. Se presenta un caso para ilustrar los hallazgos tanto clínicos como patológicos de la que ha sido llamada "La epidemia silenciosa".(1)

CASO CLINICO

Paciente masculino de 61 años de edad, con antecedente de alcoholismo positivo, moderado, desde los 18 hasta los 40 años de edad. Sin otros antecedentes de importancia para su padecimiento actual.

Inició su padecimiento 5 años antes de su ingreso al hospital, caracterizado por trastornos de la memoria que interferían con sus actividades diarias, lo cual le generaba angustia y posteriormente depresión. Este déficit fue progresando lentamente en el curso de los años posteriores, de tal manera que al momento de su estudio olvidaba a las personas que había conocido el día anterior, así como lo que había platicado minutos antes.

El paciente se quejaba de dolores menores, por lo que acudía frecuentemente con diversos médicos, refiriendo la esposa que se había vuelto hipocondríaco. Cursaba con periodos de agresividad e irritabilidad, y en el último año había cursado con insomnio. Se había vuelto muy inquieto y extraviado en la calle en varias ocasiones; últimamente se perdía incluso en su domicilio. Presentó cambios en sus hábitos personales, siendo renuente a bañarse y afeitarse. La queja principal del paciente en los últimos meses era la impotencia sexual, idea que era perseverante.

Presentaba alteraciones del lenguaje, que se habían acentuado en el último mes, con dificultad importante para nombrar los objetos.

A la exploración física se encontró alerta y cooperador. Desorientado en tiempo, orientado en lugar y persona. Con lenguaje concreto y perseverante, afasia nominal. Trastorno importante de la memoria tanto reciente como remota; incapacidad de abstracción. Disminución de la capacidad de juicio y análisis, y alteraciones visoespaciales.

Pares craneales, sistema motor y sensitivo normales. Los reflejos miotáticos simétricos. Función cerebelosa y marcha normal.

Los exámenes de laboratorio practicados (B.H., Q.S., VSG, Pruebas de Coagulación, Electrolitos Séricos, PFH, VDRL, Vit B12 y ác. fólico, Pruebas de Función Tiroidea, EGO) fueron normales, lo mismo que los exámenes de gabinete: EEG, Rx de cráneo, Rx de Tórax. La TAC de cráneo mostró atrofia cortico-subcortical (Fig. 1). Los exámenes neuropsicológicos se reportaron: M.M.P.I. conclusiones no confiables; W.A.I.S. escala verbal normal, escala de ejecución subnormal.

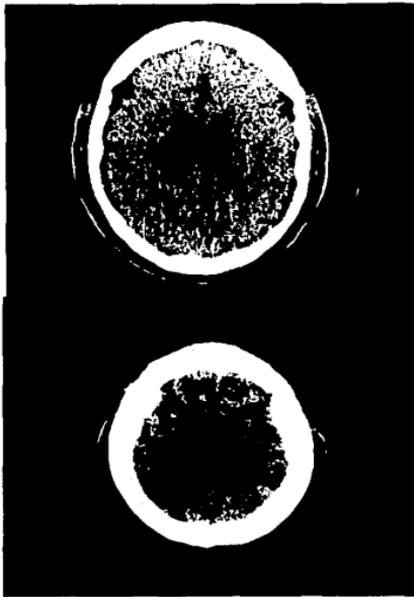


Fig.1. TAC de cráneo que muestra la atrofia cortico-subcortical en el paciente, más marcada en el espacio subaracnoideo.

EPIDEMIOLOGIA.

La enfermedad de Alzheimer es un compendio de un trastorno dependiente de la edad. Su incidencia aumenta de 0.1% a la edad de 60-65 años hasta 47% en la población por arriba de 85 años.(9) La prevalencia aumenta logarítmicamente con la edad.(10)

De esta manera, el envejecimiento constituye el factor de riesgo más importante para la enfermedad. Los otros dos factores de riesgo conocidos son: una historia familiar positiva (11), y el síndrome de Down (12).

En los estudios de mortalidad se ha observado un incremento de la misma en los pacientes con Alzheimer de 2 a 3 veces mayor de la esperada en la población general.(13) No obstante, el promedio de vida del paciente con enfermedad de Alzheimer, que en 1950 era de 3 años, se ha incrementado en la actualidad a 9 años.(14)

CUADRO CLINICO.

El curso clínico de la enfermedad comprende 3 etapas, dependiendo los signos y síntomas del estadio en que se encuentre.

La fase inicial tiene una duración de 2 a 4 años, con pocos datos tanto clínicos como paraclínicos, siendo lo característico el trastorno de la memoria, del cual el paciente se percata, por lo que le genera angustia y depresión. Existe falta de interés por el trabajo y el paciente se torna hipocondriaco, habiéndose referido en la literatura que la hipocondriasis reciente en un paciente anciano debe tomarse como dato de Enfermedad de Alzheimer.

La segunda etapa tiene una duración de 3 a 6 años, con una acentuación de los cambios antes descritos, apareciendo aquí las alteraciones del lenguaje, el cual se vuelve concreto, perseverante, y con una carencia importante de sustantivos. En esta etapa es característico que el paciente se vuelva inquieto, perdiéndose frecuentemente, incluso en su misma casa.

La tercera etapa, la final, tiene una duración variable. El deterioro cognitivo es severo, entrando en un estado apráctico y agnósico. El paciente se vuelve incommunicativo, y la muerte sobreviene por enfermedades intercurrentes.(15)

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se centra esencialmente en los hallazgos clínicos, ya que aunque el diagnóstico de certeza requiere confirmación histopatológica, la biopsia cerebral es un procedimiento invasivo que tiene poca probabilidad de alterar el manejo, motivo por el que raramente forma parte del protocolo de estudio del paciente con demencia.(16)

Para maximizar la certeza diagnóstica, así como para unificar criterios, el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y de la Comunicación, y la Asociación de EVC, Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados (NINCDS-ADRDA) propusieron los criterios para Enfermedad de Alzheimer, utilizados hasta la fecha, con los que se da un diagnóstico de Probable Enfermedad de Alzheimer con un 80 a 100 % de confiabilidad.(16,17,18,19)

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

- 1.- DEMENCIA ESTABECIDA CLINICAMENTE.
- 2.- INICIO ENTRE LOS 40 Y 90 AÑOS DE EDAD.
- 3.- DEFICIT EN DOS O MAS ESFERAS COGNITIVAS.
- 4.- DETERIORO PROGRESIVO DE LA MEMORIA Y OTRAS FUNCIONES COGNITIVAS.
- 5.- AUSENCIA DE TRASTORNOS DE LA CONCIENCIA.
- 6.- AUSENCIA DE OTRAS ENFERMEDADES QUE PUEDAN EXPLICAR EL DEFICIT COGNITIVO PROGRESIVO.

NINCDS/ADRDA (20)

Se reconocen dos formas clínicas de la Enfermedad de Alzheimer, una de inicio temprano que afecta a la persona alrededor de los 50 años (conocida anteriormente como Demencia Presentil), con un curso clínico abrupto, y con alteraciones neuroquímicas severas; y una de inicio tardío que se hace aparente hasta los 70-80 años (llamada anteriormente Demencia Senil), con curso clínico insidioso, y alteraciones neuroquímicas moderadas.(21)

HALLAZGOS PATOLOGICOS.

Macroscópicamente el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer muestra una marcada atrofia, con una corteza muy adelgazada, que refleja la pérdida neuronal. Esto ocasiona un espacio subaracnoideo anormalmente ensanchado, y un agrandamiento simétrico de los ventrículos.

La pérdida neuronal es difusa, pero no uniforme, siendo más marcada en el hipocampo y estructuras parahipocampales,

incluyendo la corteza entorrinal, olfatoria y bulbo olfatorio.(22)

Dentro de las áreas neocorticales de asociación, hay una pérdida marcada de las neuronas piramidales, que son las mayores, y las que proveen conexión cruzada dentro de las áreas de asociación.

Por otra parte, la corteza somatosensorial primaria visual y auditiva, motora, cerebelo, ganglios basales y tallo cerebral están relativamente respetados.

Recientemente, algunos estudios han reportado una pérdida marcada de sinapsis en la neocorteza de asociación en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, con una disminución marcada de sinaptofisina (proteína que está en la membrana de las vesículas que contienen los neurotransmisores), y que la densidad de ésta correlaciona con la calificación del estado mental. De esta manera, la pérdida de sinapsis y neuronas conduce a la pérdida de las funciones cognitivas y desarrollo de la demencia.

Dentro de los componentes histopatológicos característicos de la enfermedad tenemos a la degeneración granulo-vacuolar que consiste en la formación de vacuolas intracitoplásmicas únicas o múltiples, con un gránulo denso central formado por tubulina, y la degeneración neurofibrilar, que es la acumulación de material fibrilar intracitoplásmico que convierte a la neurona en una estructura rígida, perdiendo su contorno normal y su afinidad tintorial. La degeneración neurofibrilar es un evento tardío y de alguna manera inespecífico en el curso de la degeneración neuronal en el humano, ya que se ha encontrado en otras patologías como la Enfermedad de Parkinson, la demencia pugilística y otras. (23)(Fig.2)

Cuando se observa este material fibrilar con microscopía electrónica se ve que son agregados de fibras muy pequeñas, que a mayor aumento muestran estar constituidas por dos filamentos dispuestos de manera helicoidal con constricciones periódicas, por lo que se han llamado filamentos helicoidales en par (PHF), compuestos fundamentalmente por dos proteínas: Proteína TAU y Ubiquitina.(24) Otros componentes de estas Marañas Neurofibrilares son: Proteínas del Neurofilamento, Proteínas asociadas a Microtúbulos (MAP-2 y MAP-5)

Pero el componente histopatológico distintivo de la enfermedad es la denominada Placa Senil, llamada así ya que se encuentra como parte del envejecimiento normal, siendo su distinción en la enfermedad de Alzheimer más cuantitativa que cualitativa.(25)(Fig.3)

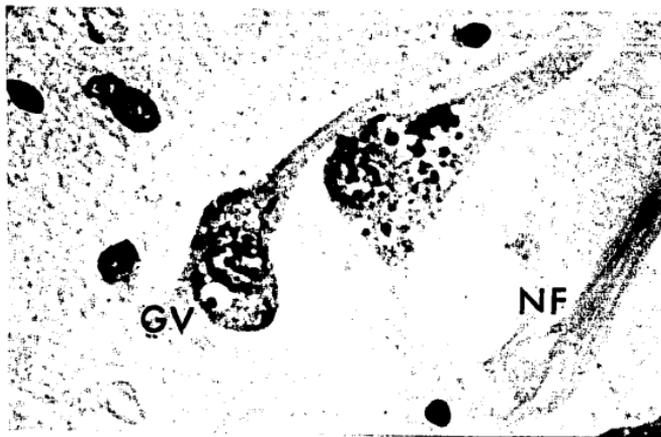


Fig.2. Micrografia que muestra la degeneración granulovacuolar (GV) y la degeneración neurofibrilar (NF). (Cortesía de la Dra.M. Becerra, HECMR).

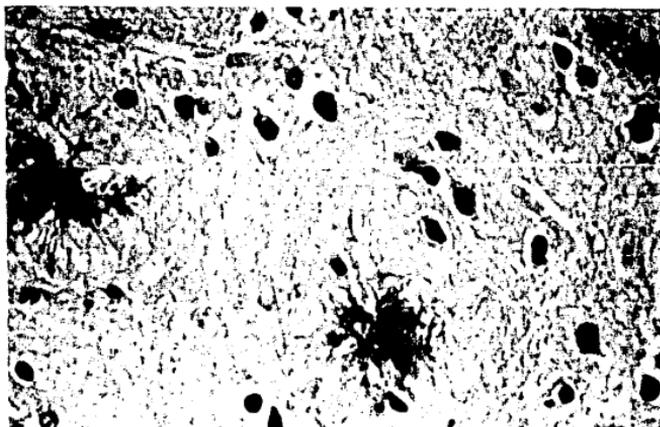


Fig. 3. Micrografia de paciente con Enfermedad de Alzheimer que muestra un acercamiento de las placas seniles, rojo congo positivas, lo que denota su composición de amiloide. (Cortesía de la Dra. M. Becerra)

La placa senil madura consiste en un acúmulo de amiloide extracelular en el centro de una red de terminaciones nerviosas (axones y dendritas) anormalmente dilatadas, con numerosos lisosomas y mitocondrias anormales. (Fig.4)

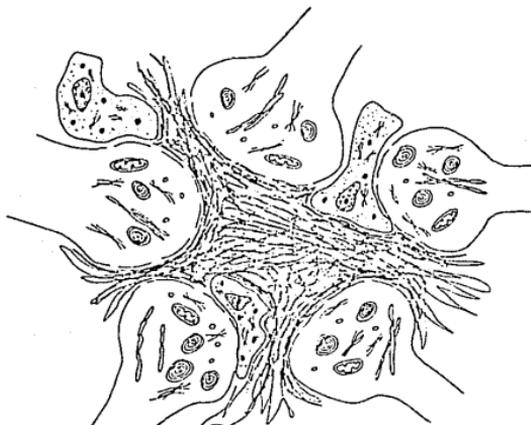


Fig. 4. Diagrama que muestra la conformación de una placa senil madura. El núcleo central está constituido por numerosas fibrillas de amiloide, rodeadas por axones y dendritas anormalmente dilatadas (neuritis). Tomado de: Pathology of Dementia.Pag.153.

Las neuritis individuales contienen marcadores de neurotransmisores, de tal manera que en una placa neurítica dada, un grupo de terminaciones degeneradas pueden teñirse con anticuerpos para somatostatina, otro grupo con anticuerpos para colinacetyltransferasa (CAT), otro con anticuerpos para dopamin-beta-hidroxilasa, etc., indicando que neuronas que representan varios sistemas de neurotransmisores diferentes contribuyen al proceso de formación de la placa. (26)

ANORMALIDADES BIOQUÍMICAS.

En 1976 se describió la primera anomalía bioquímica asociada con la Enfermedad de Alzheimer, que fue la reducción del 40 al 90% de la enzima CAT, que cataliza la síntesis de la acetilcolina (ACh).(3) Esta deficiencia ha sido atribuida a pérdida neuronal en el núcleo basal de Meynert (nbM), que se encuentra ventral al globo pálido, de donde surgen las proyecciones colinérgicas corticales.(27) La extensión de la pérdida de la actividad de CAT correlaciona tanto con el grado de demencia como con la densidad de placas seniles.

La reducción de CAT ha sido el aspecto más ampliamente estudiado de la patología colinérgica en la Enfermedad de Alzheimer. Puede ocurrir aún en ausencia de signos clínicos evidentes, en etapas muy iniciales, sin embargo existe un pequeño grupo de pacientes con CAT normal. Así mismo se ha observado reducción de CAT en otras patologías, como la Enfermedad de Parkinson.

La acetilcolinesterasa se ha encontrado dramáticamente reducida en todos los casos de enfermedad de Alzheimer, particularmente en la forma molecular G-4.(28)

Inicialmente se pensó que la afección era selectiva de las neuronas colinérgicas, sin embargo posteriormente se encontró disminución de las células del locus ceruleus, un pequeño núcleo en el tallo cerebral que da origen a las terminaciones noradrenérgicas, y que interviene también en la consolidación de la memoria y del aprendizaje.(29)

Sin embargo, la anomalía peptidérgica más consistente es la pérdida de somatostatina en la corteza cerebral.(30,31)

La somatostatina se encuentra en concentraciones relativamente altas en la neocorteza, hipocampo y amígdala. Así mismo, el neuropéptido Y se ha visto que colocaliza con la somatostatina con concentraciones elevadas en las regiones mencionadas, lo que sugiere su implicación en las funciones cognitivas superiores.(32,33)

Otros neuropéptidos, como péptido intestinal vasoactivo (VIP) y colecistoquinina (CCK) se han encontrado normales. La presencia de VIP normal es de interés, ya que al menos 80% de las neuronas vipérgicas son también colinérgicas, lo que puede indicar un respeto relativo de las neuronas colinérgicas intrínsecas, no así de las de proyección.(30)

La vasopresina se ha observado reducida únicamente a nivel del hipocampo, lo que pudiera explicar los cambios de conducta y labilidad emocional en estos pacientes.(34), aunque la disminución de serotonina encontrada podría ser también la explicación de estos cambios conductuales.(35)

Así pues, la Enfermedad de Alzheimer es una degeneración multisistémica, que afecta muchos tipos diferentes de neuronas y de neurotransmisores, lo que hace que sea difícil de tratar con el simple reemplazo del neurotransmisor.

El conocer el tipo de neuronas que disfuncionan ayuda a

entender los síntomas del paciente.

Hace un par de años las investigaciones sobre Enfermedad de Alzheimer se enfocaban a los sistemas neuronales específicos que degeneran en la enfermedad. Sin embargo, en el último año se han centrado en el posible papel de la proteína beta-amiloide en la etiología de la enfermedad.

Además del amiloide presente en la placa senil, se encuentra un depósito de amiloide en la pared de los vasos sanguíneos, debilitándolos, pudiendo causar hemorragia cerebral. Esto constituye la denominada Angiopatía Congofílica. Y fue este amiloide de los vasos sanguíneos, en un paciente con la Angiopatía Amiloide Cerebral Hereditaria (HCHWA-D) el que aisló y secuenció obteniendo un péptido de aproximadamente 4 kilodaltons, que se conoce como Proteína-beta-amiloide o proteína A4, en quien se ha concentrado la atención durante los últimos años. (36,37)

El término "amiloide" se usa en la actualidad para definir a agregados de filamentos de proteínas, de 6 a 10 nm, que comparten las siguientes propiedades: congofilia y birrefringencia verde bajo luz polarizada, estructura secundaria beta-plegada y estructura cuaternaria fibrilar que en el microscopio electrónico se observa que consiste en filamentos de 6-10 nm. Las proteínas que pueden agregarse en fibras de amiloide se denominan "amiloidogénicas", y a la fecha incluyen 9 clases bioquímicas diferentes:

- 1.-Proteína AL (de origen de cadena ligera de Inmunoglobulina) en la amiloidosis asociada a Mieloma.
- 2.-SAA (Serum Amiloid A) de la amiloidosis reactiva.
- 3.-Amiloide AF, de la polineuropatía amiloidótica familiar.
- 4.-Precalcitonina, subunidad amiloide del carcinoma medular de tiroides.
- 5.-Amiloide gamma, de la amiloidosis de la hemorragia cerebral hereditaria tipo Islandia (HCHWA-I).
- 6.-Beta-dos-microglobulina, de la amiloidosis asociada a hemodialisis.
- 7.-Proteínas amiloides del insulinooma.
- 8.-PrP (Protease-resistant-protein), subunidad amiloide de infecciones de virus no convencionales.
- 9.-Proteína amiloide A-4 (o beta-proteína). (38)

La proteína beta-amiloide, que contiene 42 aminoácidos, es sintetizada como parte de una gran molécula llamada Proteína Precursora de Amiloide (APP), la cual ha cambiado poco durante la evolución filogenética, lo que sugiere que APP tiene una función específica en el organismo, y que la interrupción de esa función es lo que puede causar la enfermedad. (39)

La APP es ampliamente sintetizada en las neuronas y muchas otras células del organismo, entre ellas las plaquetas, en donde se encuentra en cantidades relativamente grandes, siendo liberada cuando las plaquetas son activadas. Esto ocurre normalmente en los sitios lesionados, por lo que la forma secretada de APP podría tener actividad de factor de crecimiento.

Existen por lo menos 4 formas diferentes de APP, codificadas por cuatro moléculas distintas de RNAm. Estas proteínas contienen 714, 751 y 770 aminoácidos, mientras que

la forma sin dominio de inhibidor de proteasa contiene sólo 695 aminoácidos.(10) Este dominio de inhibidor de proteasas es un inserto que va en el aminoácido 289 de la APP (39) y tiene una fuerte homología con los inhibidores de proteasas del tipo Kunitz I (KPI).

La mayoría de las células periféricas producen APP-751 o APP-771, pero en el cerebro la mayor parte de APP-695 es producida como una forma con el inserto KPI.

Inicialmente se pensó que APP era un receptor celular de superficie, o una proteína glicosilada transmembrana (38), sin embargo, ahora se sabe que la APP está enclavada en la membrana celular, con un segmento carboxi-terminal proyectado en el interior de la célula, y el grueso de la proteína, incluyendo el inserto, por fuera de la misma. La porción externa puede ser cortada y secretada, teniendo este segmento secretado una secuencia idéntica a otro inhibidor de proteasas llamado protein-nexin II, el cual es secretado por los fibroblastos y regula su crecimiento a través de la inhibición de proteasas. La región carboxi-terminal puede ser neurotóxica para las neuronas (induciendo mitosis en células no neuronales) en tanto que la amino-terminal aumenta la sobrevida de las mismas.(39)

La APP es, pues, una proteína importante implicada en la regulación del crecimiento celular y desarrollo neuronal; pero para ser biológicamente activa debe ser secretada y procesada normalmente, y si esto no sucede, puede producirse una proteína no funcional o aun citotóxica. Es probable que un procesamiento anormal de APP en la Enfermedad de Alzheimer lleve a una alteración importante en la regulación del crecimiento celular y esto lleve a la pérdida neuronal.

El dominio de 42 aminoácidos de la molécula correspondiente a la proteína-beta-amiloide está parcialmente dentro de la membrana y parcialmente fuera de la célula. Los aminoácidos 1 a 28 de la proteína A4 están localizados por fuera, mientras que los aminoácidos 29 a 42 están en la membrana.(Fig.5)

Normalmente no se produce amiloide ya que el corte de APP es dentro del dominio de la proteína-beta-amiloide. Así, la formación de la proteína A4 implica que, en condiciones patológicas, esta ruptura de APP está alterada.(10,38)

Pero ¿cómo tiene lugar el procesamiento anormal de APP? Algunas evidencias sugieren que la adición de un grupo fosfato a la proteína precursora de amiloide unida a la membrana, estimula la captación celular de la proteína y su degradación subsecuente. Esta adición de fosfato se realiza mediante una de las enzimas reguladoras más importante de las células que es la proteína-quinasa C (PKC).

La PKC es una enzima clave para mediar la acción de factores neurotróficos y mantener la sobrevivencia neuronal. Su concentración se ha encontrado disminuida en la enfermedad de Alzheimer, siendo un cambio específico no observado en otros trastornos neurodegenerativos.(40)

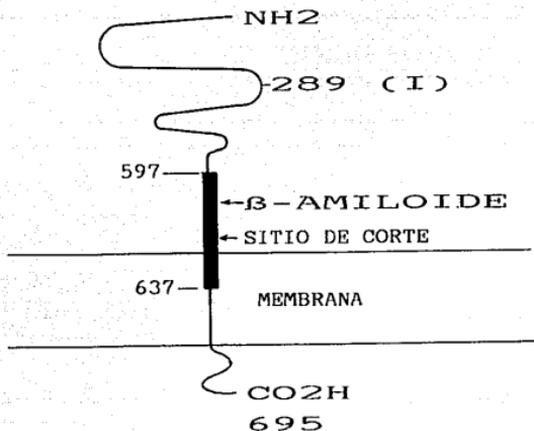


Fig. 5. Representación esquemática de la Proteína Precursora de Amiloide (APP), y del dominio de la Proteína-beta-Amiloide. (39)

La fosforilación de las proteínas representa la vía final común en la acción de los neurotransmisores; de hecho es la vía final común para muchas respuestas biológicas. El equilibrio entre la fosforilación y la defosforilación de las proteínas es importante para mantener la homeostasis celular y la expresión de genes. Un cambio en el balance normal de estas reacciones puede llevar a una disfunción celular con la formación de marañas neurofibrilares y placas seniles, y una exacerbación consiguiente de la muerte celular. (40)

Muchas proteínas cerebrales asociadas con Enfermedad de Alzheimer han mostrado estar anormalmente fosforiladas, como son: TAU, proteínas de los neurofilamentos, MAP 5, P 60 y P 86. También varias protein-quinasas han mostrado tener una actividad anormal y/o localización neuronal anormal en la enfermedad. Estas incluyen PKC, CK II, Ca/calmodulin-dependiente II quinasa. (10)

Hasta este punto, resulta difícil identificar cuáles anomalías cerebrales representan la causa subyacente, y cuáles son el proceso de la enfermedad. Dicho de otra manera, el depósito de proteína-beta-amiloide ¿precede la patología de la enfermedad de Alzheimer o la sigue?

En 1989 varios investigadores encontraron en el tejido cerebral de pacientes con enfermedad de Alzheimer depósitos amorfos, no filamentosos, de proteína-beta-amiloide, de manera difusa, formando lo que llamaron "placas pre-amiloideas", más abundantes, de hecho, que las placas seniles clásicas. Utilizando anticuerpos contra las mismas,

detectaron dichas placas no sólo en las áreas cerebrales afectadas por la enfermedad, como la corteza cerebral, sino también en zonas aparentemente respetadas, como el tálamo y el cerebelo. Es importante mencionar que estas placas pre-amiloides no contienen (o son escasas) células gliales reactivas o neuritis degeneradas. Por otra parte, con microscopía electrónica se ha observado que son prácticamente indistinguibles del tejido cerebral normal que le rodea.(7)

Estas observaciones sugieren que sólo una minoría de estos depósitos gradualmente progresa para involucrar las terminaciones nerviosas adyacentes y la glía. De aquí que sea probable que el depósito de la proteína-beta-amiloide preceda la alteración de las neuronas y otras células cerebrales. Este hecho está también apoyado por el hecho de haber detectado que el depósito de amiloide no está restringido al tejido cerebral, ya que se ha encontrado en otros tejidos como vasos sanguíneos de la piel, intestino y otros, reaccionando específicamente con anticuerpos contra la proteína-beta-amiloide.(7,41)

Una observación interesante es la presencia en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer de una proteína, con peso molecular de 68000, denominada A68 que es reconocida por el anticuerpo monoclonal ALZ50.(42,43)

La proteína A68 no se encuentra en el cerebro de adultos normales, y sí en neuronas de feto normal y neonatal. De la misma manera, la inoculación de homogeneizado de cerebelo de ratas neonatales al cerebro de ratas adultas, ocasiona anomalías ultraestructurales en la membrana neuronal como las observadas tempranamente en las enfermedades degenerativas. Esto nos hace preguntar ¿hasta qué punto nuestra percepción de la senectud como una reversión a la niñez refleja la recrudescencia de la bioquímica neonatal?

Se han reportado, además, anomalías en los fibroblastos, como son una concentración intracelular libre de calcio, una adhesividad reducida y una secreción disminuida del factor de diferenciación colinérgica. Las anomalías no están limitadas a los fibroblastos, sino que incluyen a otras células, como plaquetas, linfocitos y eritrocitos.(10)

GENETICA.

La presencia de cambios histopatológicos idénticos a los de la enfermedad de Alzheimer, en los pacientes con Síndrome de Down llevó a estudiar el cromosoma 21.(44,45)

Se han identificado familias con mayor incidencia de Enfermedad de Alzheimer donde efectivamente se encuentra un marcador en el cromosoma 21, denominado locus FAD.(37,46) Este marcador se encontraba en relación con la Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano.

Posteriormente se encontró que el gen que codifica para la proteína precursora de amiloide se encuentra también en

el cromosoma 21, en una región más distal al centrómero que el locus FAD.(47,48,49) La síntesis y procesamiento de APP parece ser regulada por varios factores de crecimiento incluyendo el factor de crecimiento neural, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor epidérmico y la interleucina-1.

Todo lo anterior había dado la esperanza de haber encontrado el cromosoma responsable de la enfermedad, sin embargo, se han identificado recientemente un grupo de familias con Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, con un marcador en el cromosoma 19.(10)

Se había descrito anteriormente un grupo de familias con un marcador en el cromosoma 14, y recientemente se ha encontrado en este mismo cromosoma un gen que codifica para la alfa-1-antiquimotripsina, que es otro componente del amiloide de las placas, y que se encuentra persistentemente elevado en Alzheimer, por lo que se ha propuesto como marcador de la enfermedad.(50,51)

Ciertamente existe un factor genético importante en la Enfermedad de Alzheimer, mostrando algunas familias una transmisión autosómica dominante.(52,53) Estudios de análisis genéticos recientes en un gran número de familias con Enfermedad de Alzheimer muestran que la enfermedad es heterogénea. Así mismo, estos estudios mostraron que existe una mutación en el gene APP. Esta mutación causa una sustitución de un aminoácido cercano a la porción carboxi-terminal de la proteína-beta-amiloide. Esto sugiere que algunos casos de Enfermedad de Alzheimer pueden ser causados por mutaciones en el gene APP.(54,55,56)

Estas mutaciones podrían explicar la presencia de defectos en el procesamiento del amiloide, que lleva a la formación de las placas. Se ha encontrado que las células tienen, además de la reacción de "secretasa" normal para su procesamiento, una vía alternativa que deja intactos los fragmentos de la proteína-beta-amiloide, que se ha mostrado que son formados en los lisosomas. Una posibilidad sería que la acumulación anormal de beta-amiloide en los lisosomas cause daño celular o aún la muerte, con la consiguiente liberación del contenido lisosomal.(57)

Uno de los problemas en el estudio de la Enfermedad de Alzheimer es la carencia de modelos animales experimentales adecuados. Hasta el año de 1990 el único modelo animal era el mono senil, y un ratón que expresa el beta-APP751 humano, con depósitos de la proteína A4 en el hipocampo y la neocorteza, pero que, sin embargo, no tiene marañas neurofibrilares ni otras alteraciones patológicas de la enfermedad de Alzheimer.(56)

En 1991 Kawabata reportó su modelo de ratón transgénico que expresa la región beta-A4, más el fragmento carboxi-terminal de APP. Este desarrolló a los 8 meses numerosas placas en hipocampo y neocorteza, positivas para beta-amiloide, así como degeneración neurofibrilar reactiva a Alz50. Aunque tiene sus limitaciones, es a la fecha el mejor modelo experimental de la enfermedad, que podría ayudar en la búsqueda de la etiología de la misma.(58)

CONSIDERACIONES TERAPEUTICAS.

Terapia Colinérgica.-

El objetivo de la investigación en la Enfermedad de Alzheimer es el desarrollo de una terapia efectiva.

Desde 1976 en que se encontró la deficiencia de la Ach en la corteza cerebral de los pacientes, y el posible papel de la misma en la explicación de los trastornos de memoria, se pensó que existían suficientes bases teóricas para una terapia de reemplazo colinérgico.

Los agentes que producen mejoría farmacológica de la actividad colinérgica pueden agruparse en 3 categorías:

- 1.-Agentes presinápticos que pueden aumentar la síntesis de Ach y su liberación.
- 2.-Agentes sinápticos que aumentan la disponibilidad de Ach limitando su degradación.
- 3.-Agentes postsinápticos que estimulan directamente los receptores de Ach.

Dentro de los agentes presinápticos se hicieron estudios con colina, lecitina, piracetam, 4-AP (59), sin embargo, los ensayos con los mismos no dieron buen resultado, lo cual es explicable si pensamos que las neuronas necesarias para la conversión del precursor a un agonista activo están ausentes.(60) El agente presináptico DuP 996 se está utilizando en la actualidad en estudios multicéntricos y aún no se tienen conclusiones de su efectividad, sin embargo parece prometedor.(61)

Los agentes sinápticos más estudiados han sido los inhibidores de la acetilcolinesterasa, específicamente la fisostigmina, habiéndose encontrado mejoría moderada y transitoria de la memoria. Sin embargo su aplicabilidad clínica es limitada debido a su corta duración, cuando se aplica por vía endovenosa, y a su variabilidad de absorción por vía oral. Complicando su uso, se encuentra que la dosis óptima para cada paciente debe ser cuidadosamente seleccionada, ya que una dosis por arriba o por debajo del nivel óptimo puede alterar la memoria, aún en sujetos normales. Por otra parte, el tratamiento continuo por varios meses no previene una declinación posterior en la función intelectual global, ya que no altera el desgaste progresivo de las neuronas colinérgicas en la enfermedad de Alzheimer. Así, conforme continúa la pérdida celular, la fisostigmina es menos efectiva, ya que requiere terminaciones presinápticas funcionales que puedan sintetizar y liberar Ach. (62,63,64,65,66)

Lo mismo podría aplicarse a la tetrahidroaminoacridina (THA), potente anticolinesterásico de acción central. La duración de acción de la THA es más prolongada que la de la fisostigmina, sin embargo, como la anterior, su uso se ha visto limitado.(65,66,67,68)

La galantamina, heptilfisostigmina, sulfonilfluoruros y huperzinas A y B son anticolinesterásicos que tampoco han probado su eficacia.(61)

Los agentes colinérgicos postsinápticos parecen

resolver el problema de las estrategias presináptica y sináptica, que se basan en la integridad de la neurona colinérgica para su eficacia, ya que al parecer el número de los receptores muscarínicos postsinápticos no está afectado en la enfermedad de Alzheimer.

Se han utilizado en este sentido agonistas como la arecolina, RS86, betanecol, oxotremorina y L-670,548 sin embargo nuevamente los ensayos clínicos han fracasado en demostrar un efecto consistente en las funciones cognitivas en los pacientes. (60,61,69)

Los ensayos más recientes en relación a la terapéutica colinérgica, se están llevando a cabo con: HP-029 (inhibidor de acetilcolinesterasa); CI-979 (agonista de Ach); HP-749 (amplificador de la señal de Ach) y DUP-996 (estimulador de liberación de Ach, dopamina y serotonina). No se tienen aún conclusiones al respecto.

Factores de Crecimiento.-

Se ha pensado que los factores neurotróficos tienen implicaciones en las enfermedades neurodegenerativas. Se ha hipotetizado que la falta de dichos factores es responsable de la degeneración de poblaciones neuronales selectivas en la Enfermedad de Parkinson, Alzheimer y Esclerosis Lateral Amiotrófica, y que la aplicación del factor correspondiente pueda prevenir la degeneración neuronal.

Se ha demostrado que el Factor de Crecimiento Neural aumenta la actividad de la colinacetyltransferasa, así como de la acetilcolinesterasa, promoviendo el crecimiento de las neuronas colinérgicas septales. Sin embargo, éstas son las neuronas colinérgicas más pequeñas, no pudiendo aún demostrarse este crecimiento en las neuronas colinérgicas mayores, como son las del núcleo basal de Meynert.

Es decir, existen dos poblaciones de neuronas colinérgicas que responden de manera diferente al Factor de Crecimiento Neural.

El Factor de Crecimiento Neural previene la degeneración de las neuronas colinérgicas, sin embargo, no actúa en las células ya dañadas. Eleva, por otra parte, el RNAm que codifica para el precursor de la proteína-beta-amiloide, lo que implicaría un efecto indeseable del mismo. (59,70)

Vasodilatadores.-

Se han hecho estudios clínicos con sustancias vasodilatadoras, tratando de mejorar la función en un cerebro deficiente, para facilitar el suministro de sangre.

Se han utilizado dos tipos de vasodilatadores: 1) vasodilatadores primarios, que no parecen tener un efecto directo en el metabolismo, como el ciclandelato; y 2) sustancias que se piensa que mejoran el metabolismo neuronal a través de su influencia en sistemas enzimáticos y que incrementan el flujo sanguíneo cerebral, como efecto secundario, como el mesilato de co-dergocrina.

El mesilato de co-dergocrina es un bloqueador alfa-

adrenérgico, que compite con ligandos por la ocupación de sitios específicos captadores de noradrenalina, dopamina y serotonina cerebral, lo que resulta en la aceleración del recambio de noradrenalina y enlentecimiento del recambio de dopamina y de serotonina. Es decir, es un antagonista de la captación de noradrenalina y agonista de los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos.

Algunos estudios indican mejoría en la actitud y el ánimo, cuidado personal y alivio de síntomas físicos como anorexia, mareo e incoordinación. Sin embargo estos hallazgos no son consistentes, reportándose en otros estudios su falta de efectividad.(66,71,72)

Calcio-Antagonistas.-

La terapia con este tipo de compuestos en Enfermedad de Alzheimer se encuentra aún bajo estudio. Existen evidencias crecientes que muestran que el influjo excesivo de calcio es un mecanismo probable de muerte neuronal; muchas de las alteraciones conocidas que matan la célula nerviosa en el mamífero trabajan mediante la elevación de concentraciones de iones de calcio dentro de la célula. En la enfermedad de Alzheimer se ha encontrado un aumento de calcio intraneuronal.

Se han reportado sólo leves mejorías en Alzheimer con el tratamiento de nimodipina. Se requieren mayores estudios.(61)

Hoy por hoy, el manejo del paciente con Enfermedad de Alzheimer sigue dirigido básicamente al cuidado del mismo, tratando de minimizar las incapacidades y mantener la función en lo posible, así como dar apoyo moral e información a los familiares.

El primer paso es tener una amplia conversación con aquellos involucrados en el caso, escuchando al paciente y familiares y detectar sus preocupaciones. El segundo paso es tomar las medidas pertinentes para dar respuesta a estos problemas (lo que puede ser farmacoterapia de trastornos concomitantes como agitación, agresividad, ansiedad o depresión); y en tercer lugar hay que tomar en consideración los aspectos administrativos y legales.

Los aspectos éticos en la Enfermedad de Alzheimer merecen una consideración especial, ya que en fases iniciales el paciente todavía conserva una relativa capacidad de introspección, y puede decidir sobre su propia vida. Pero ¿qué ocurre cuando la demencia progresa a tal punto que esta capacidad está totalmente perdida y el paciente no puede tomar la decisión sobre los procedimientos que se llevarán a cabo en el curso de la enfermedad, tales como biopsia cerebral, etc.?

CONCLUSIONES.

Es importante modificar nuestro punto de vista de incrementar la expectativa de vida, sin pensar en la morbilidad e incapacidad que estas personas experimentarán.

La población que más rápidamente está creciendo es la mayor de 85 años, y se espera un aumento del 80% para el año 2000.

Tenemos entonces una población que vive más, pero que sus años adicionales de vida pueden ser dominados por enfermedades no fatales pero altamente incapacitantes, como la Enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, la acción más prudente de la comunidad médica sería, no prolongar los años de deterioro, sino posponer el inicio de las enfermedades degenerativas. De lo contrario, resultaría en una vida más larga, pero con empeoramiento de la salud.

Citando a Ruy Pérez Tamayo:

"Las enfermedades crónicas son un recordatorio de lo poco que hemos aprendido los médicos sobre los mecanismos íntimos de los procesos patológicos, son una exhibición lastimosa y pública de nuestra incapacidad profesional, son la condena definitiva de la actitud equivocada de la profesión médica, que ha puesto todo su interés y su énfasis en la terapéutica curativa.

"El objetivo de la Medicina -dice Wynder- es lograr que el hombre muera joven y sano, lo más tarde que sea posible.

"...Es un error pensar que la lucha de la Medicina es contra la muerte. NO, la lucha de la Medicina es a favor de la vida, pero la vida sana y plena, libre de enfermedades tanto somáticas como psíquicas... Esta, y no la lucha contra la muerte, es la verdadera y única función de la Medicina."(73)

BIBLIOGRAFIA.

1. Beck JC, Benson DF, Scheibel AB. Dementia in the Elderly: The Silent Epidemic. *Ann Intern Med* 1982;97:231-41.
2. Torack RM. Historical overview of dementia. In: Torack RM, ed. *The pathologic physiology of dementia*. New York: Springer-Verlag, 1978;1-15.
3. Katzman R, Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1986;314:964-973
4. Vinters HV, Miller BL, Pardridge WM. Brain Amyloid and Alzheimer Disease. *Ann Intern Med* 1988;109:41-54
5. Haase GR. Diseases presenting as dementia. In: Wells CE, ed. *Dementia*. 2nd ed. Philadelphia: FA Davis, 1977:27-67.
6. Major Killer A. The Prevalence and Malignancy of Alzheimer's Disease [Editorial]. *Arch Neurol* 1976;33:217-8.
7. Check W. Forebrain yields clues to Alzheimer's Disease. *JAMA* 1983;249:1975-80.
8. Selkoe DJ. Amyloid Protein and Alzheimer's Disease. *Scientific American* 1991;11:40-7.
9. Evans DA, Funkenstein H, Albert MS, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older person. *JAMA* 1989;262:2551-6.
10. Katzman R, Saitoh T. Advances in Alzheimer's Disease. *FASEB* 1991;5:278-86.
11. Nee LE, Polinsky RJ, Eldridge R, et al. A family with histologically confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1980;40:203-8.
12. Ropper AH, Williams RS. Relationship between plaques, tangles, and dementia in Down syndrome. *Neurology* 1980;30:639-44.
13. Aronson MK, Ooi WL, Geva DL, et al. Dementia. *Arch Intern Med* 1991;151:989-92.
14. Walsh JS, Welch G, Larson EB. Survival of Outpatients with Alzheimer-type Dementia. *Ann Intern Med* 1990;113:429-34.
15. Growdon JH. Clinical profiles of Alzheimer's Disease. In: *Normal Aging, Alzheimer's Disease and Senile Dementia*. Gottfries CG, editor. Bruxelles 1985.
16. Joachim CL, Morris BM, Phil BCh, et al. Clinically Diagnosed Alzheimer's Disease: Autopsy Results in 150 Cases. *Ann Neurol* 1988;24:50-6.
17. Lopez OL, Swihart AA, Becker JT, et al. Reliability of NINCDS-ADRDA clinical criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1990;40:1517-22.
18. Burns A, Luthert P, Levy R, et al. Accuracy of clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *BMJ* 1990;301:1026.
19. Morris JC, McKeel DW, Fulling K, et al. Validation of Clinical Diagnostic Criteria for Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 1988;24:17-22.

ESTA TRABAJO EN SERVICIO
SALIR DE LA BIBLIOTECA

20. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
21. Bondareff W. Age and Alzheimer Disease. *Lancet* 1983;June 25:1447-8.
22. Coleman PD, Flood DG. Neuron Numbers and Dendritic Extent in Normal Aging and Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1987;8:521-45.
23. Perry RH. Recent Advances in Neuropathology. In: Alzheimer's Disease and Related Disorders. *Br Med Bull* 1986;42:34-41.
24. Tabaton M, Mandybur T, Perry G, et al. The Widespread alteration of Neuritis in Alzheimer's Disease May be Unrelated to Amyloid Deposition. *Ann Neurol* 1989;26:771-8.
25. Geokas MC, Lakatta EG, Makinodan T, et al. The Aging Process. *Ann Intern Med* 1990;113:455-66.
26. Struble RG, Powers RE, Casanova MF, et al. Neuro-peptidergic Systems in Plaques of Alzheimer's Disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1987;46:567-584.
27. Rasool CG, Svendsen CN, Selkoe CN. Neurofibrillary Degeneration of Cholinergic and Noncholinergic Neurons of the Basal Forebrain in Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 1986;20:482-8.
28. Perry EK. The Cholinergic Hypothesis-ten years on. *Br Med Bull* 1986;42:63-9.
29. Bondareff W, Mountjoy CQ, Roth M. Loss of neurons of origin of the adrenergic projection to cerebral cortex (nucleus locus ceruleus) in senile dementia. *Neurology* 1982;32:164-8.
30. Beal MF, Martin JB. Neuropeptides in Neurological Disease. *Ann Neurol* 1986;20:547-565.
31. Beal MF, Mazurek MF, Svendsen CN, et al. Widespread Reduction of Somatostatin-like Immunoreactivity in the Cerebral Cortex in Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 1986;20:489-95.
32. Kowall NW, Beal MF. Cortical Somatostatin, Neuropeptide Y, and NADPH Diaphorase Neurons: Normal Anatomy and Alterations in Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 1988;23:105-14.
33. Atack JR, Beal MF, May C, et al. Cerebrospinal Fluid Somatostatin and Neuropeptide Y. *Arch Neurol* 1988;45:269-74.
34. Mazurek MF, Beal MF, Bird ED, et al. Vasopressin in Alzheimer's Disease: A Study of Postmortem Brain Concentrations. *Ann Neurol* 1986;20:665-70.
35. Palmer AM, Stratmann GC, Procter AW, et al. Possible Neurotransmitter Basis of Behavioral Changes in Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 1988;23:616-20.
36. Castaño EM, Frangione B. Biology of Disease. Human Amyloidosis, Alzheimer Disease and Related Disorders. *Lab Inv* 1988;58:122-32.
37. Wright AF, Goedert M, Hastie N. Beta Amyloid Resurrected. *Nature* 1991;349:653-4.

38. Muller-Hill B, Beyreuther K. Molecular Biology of Alzheimer's Disease. *Annu Rev Biochem* 1989;58: 287-307.
39. Marx J. Alzheimer's Pathology Explored. *Science* 1990;249:984-6.
40. Magnoni MS, Govoni S, Battaini F, et al. The Aging Brain: Protein Phosphorylation as a target of changes in neuronal function. *Life Sciences* 1991; 48:373-85.
41. Glenner GG. The proteins and genes of Alzheimer's disease. *Biomed & Pharmacother* 1988;42:579-84.
42. Wolozin BL, Pruchnicki A, Dickson DW, et al. A Neuronal Antigen in the Brains of Alzheimer Patients. *Science* 1986;232:648-50.
43. Wolozin B, Davies P. Alzheimer-Related Neuronal Protein A68: Specificity and Distribution. *Ann Neurol* 1987;22:521-6.
44. Barnes DM. Defect in Alzheimer's is on Chromosome 21. *Science* 1987;235:846-7.
45. Heyman A, Wilkinson WE, Hurwitz BJ. Alzheimer's Disease: Genetic Aspects and Associated Clinical Disorders. *Ann Neurol* 1983;14:507-15.
46. St George-Hyslop PH, Tanzi RE, Polinsky RJ, et al. The Genetic Defect Causing Familial Alzheimer's Disease Maps on Chromosome 21. *Science* 1987;235: 885-90.
47. Goldgaber D, Lerman M, McBride W, et al. Characterization and Chromosomal Localization of a cDNA Encoding Brain Amyloid of Alzheimer's Disease. *Science* 1987;235:877-80.
48. Robakis NK, Wisniewski HM, Jenkins EC, et al. Chromosome 21q21 sublocalisation of gene encoding beta-amyloid peptide in cerebral vessels and neuritic (senile) plaques of people with Alzheimer Disease and Down Syndrome. *Lancet* 1987; Feb 14: 384-5.
49. Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC, et al. Amyloid beta Protein Gene: cDNA, mRNA Distribution and Genetic Linkage Near the Alzheimer Locus. *Science* 1987;235:880-4.
50. Matsubara E, Hirai S, Amari M, et al. Alpha1-Antichymotrypsin as a Possible Biochemical Marker for Alzheimer-Type Dementia. *Ann Neurol* 1990;28: 561-7.
51. Henderson VW, Finch CE. The Neurobiology of Alzheimer's disease. *J Neurosurg* 1989;70:335-53.
52. Fitch N, Becker R, Heller A. The inheritance of Alzheimer's disease: A new interpretation. *Ann Neurol* 1988;23:14-9.
53. Farrer LA, Myers RH, Cupples LA, et al. Transmission and age-at-onset patterns in familial Alzheimer's disease: Evidence for heterogeneity. *Neurology* 1990;40:395-403.
54. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991;349:704-6.

55. Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, et al. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutation at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature* 1991;353:844-6.
56. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: In the beginning.. *Nature* 1991;354:432-3.
57. Marx J. Boring in on beta-amyloid's role in Alzheimer's. *Science* 1992;255:688-9.
58. Kawabata S, Higgins G, Gordon J. Amyloid plaques, neurofibrillary tangles and neuronal loss in brains of transgenic mice overexpressing a C-terminal fragment of human amyloid precursor protein. *Nature* 1991;354:476-8.
59. Arie T. Management of Dementia. A Review. *Br Med Bull* 1986;42:91-6.
60. Harbough C. Preliminary Report: Intracranial cholinergic drug infusion in patients with Alzheimer's Disease. *Neurosurgery* 1984;15:514-8.
61. Ferris SH. Therapeutic strategies in dementia disorders. *Acta Neurol Scand* 1990;82(suppl):23-6.
62. Davis KL, Mohs RC. Cholinergic Drugs in Alzheimers Disease. *N Engl J Med* 1986;315:1286-7.
63. Stern Y, Sano M, Mayeux R. Effects of oral physostigmine in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1987; 22:306-10.
64. Thal LJ, Altman P. Memory enhancement with oral Physostigmine in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1983;308:720-1.
65. Mesulam M-M, Gerula C, Morán MA. Anatomy of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease: Effect of Physostigmine and Tetrahydroaminoacridine on plaques and tangles. *Ann Neurol* 1987;22: 683-691.
66. Cooper JK. Drug Treatment of Alzheimer's Disease. *Arch Intern Med* 1991;151:245-9.
67. Koopmans W, Victor L, Martin G, et al. Oral Tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer Type. *N Engl J Med* 1986;315:1241-5.
68. Relman AS. Tacrine as a treatment for Alzheimer's Dementia. *N Engl J Med* 1991;324:349-52.
69. Bruno G, Mohr LE, Gillespie M, et al. Muscarinic Agonist Therapy of Alzheimer's Disease. A clinical trial of RS-86. *Arch Neurol* 1986;43:659-61.
70. Hefti F, Hartikka J, Knusel B. Function of Neurotrophic Factors in the Adult and Aging Brain and their possible use in the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Neurobiol Aging* 1989;10:515-33.
71. Thompson T, Filley C, Mitchell W, et al. Lack of Efficacy of Hydergine in patients with Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 1990;323:445-8.
72. Posner J, Landsberg L. Lack of Efficacy of Hydergine in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1991; 324:197-8.
73. Pérez Tamayo R. Serendipia. 1a. ed. México: Siglo XXI, 1980:82-102.