



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

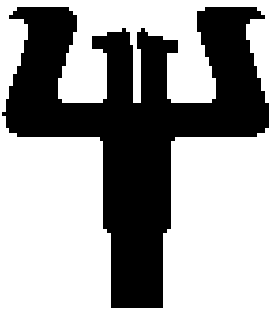
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**“EFECTO PROTECTOR DE LOS ESTRÓGENOS
EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER”**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LIC. EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A :
SOFÍA CABALLERO SANTANA

Tutora: Dra. Lucia Alba Martínez Mota

México 2008





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 esta 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.

El presente trabajo se realizó bajo la dirección de la Dra. Lucia Alba Martínez Mota y la asesoría estadística del Dr. Carlos Alfonso Tovilla Zarate, en el laboratorio de Farmacología Conductual del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. El trabajo fue apoyado parcialmente por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), proyecto No. 62020.

*La vida no es un pasillo recto y fácil
por el que viajamos libres y sin obstáculos,
sino un laberinto de pasajes en el que debemos hallar nuestro camino,
perdidos y confundidos,
una y otra vez atrapados en un callejón sin salida.*

*Pero, si tenemos fe, Dios siempre nos abrirá una puerta
que aunque tal vez no sea la que queríamos,
al final será buena para nosotros.*

A. J. CRONIN

A G R A D E C I M I E N T O S :

*A la Universidad Nacional Autónoma de México:
por ser el lugar donde me forme como profesionista
y donde he vivido momentos que nunca olvidare.*

*A la Facultad de Psicología:
por los años invertidos en mi educación
y por todos los conocimientos recibidos.*

*A la Dra. Lucia Martínez "Lucy":
por el apoyo recibido durante mi estancia
en el laboratorio, por la paciencia que tuviste durante
la realización de este trabajo, las correcciones,
los consejos tanto personales como profesionales,
pero sobre todo por ser mi amiga*

*A mis sinodales:
la Dra. Feggy Ostrosky Shejet,
la Mtra. Verónica Alcalá Herrera,
el Dr. José Luis Díaz Meza y
la Dra. Gabriela Castillo Parra.
que con sus sugerencias y comentarios ayudaron
a mejorar este trabajo.*

*A mis padres,
por el esfuerzo que han hecho para darme una
educación y depositar en mi su confianza.*

*A Rodrigo:
por ser la luz de mi alma, la estrella más hermosa
del universo que ilumina mi camino en los más oscuros
pasajes del tiempo, por librar cada batalla a mi lado y
por querer permanecer junto a mí más allá del tiempo.*

*A Ana:
porque estuviste en los momentos que más
lo necesite, de no haber sido por tus palabras
y tu apoyo no hubiera salido adelante.
Eres la mejor amiga que alguien puede encontrar en la vida,
gracias por permitirme conocerte, por ser mi amiga y confidente.*

*A Mariela, Dulce, Hilda:
porque no pude haber encontrado tan buenas amigas,
que estuvieran conmigo en los momentos difíciles
y también en los momentos de felicidad.
“Las cosas siempre pasan por algo bueno”*

*Al Dr. Alfonso Tovilla:
por la asesoría estadística
prestada para la realización de este trabajo.
Sin ti no hubiera sido posible lograrlo.*

*Al Maestro Adrián Fuentes:
por las facilidades otorgadas para
la colección de artículos.*

*A mi tío Enrique:
por prestarme tus oídos cuando los necesite,
o tener una palabra de aliento o un regaño
en el momento preciso*

*A mi madrina Laura Estela:
por estar al pendiente de cada uno
de mis logros.*

*A Dios:
por haberme dado la oportunidad de llegar hasta
este punto de mi vida y hacerme sentir orgullosa de lo que soy.*

A todos aquellos que en algún momento formaron o siguen formando parte de mi vida, han estado conmigo todo este tiempo y me han apoyado para lograr cada uno de mis sueños.

D E D I C A D A A:

Mis padres que después de tanto tiempo por fin ven el fruto de una vida de trabajo y esfuerzo.

Paty, Cesar A., Cesar M., Emmanuel, Luis, por formar parte de mi vida, por su amistad, por todos los momentos que pasamos juntos, siempre tendrán un lugar en mi corazón.

Pili, Dhira, Chayito, Malí, Edgar, Mony, Meztli, Eunice, Marce, Abraham, Barbis, siempre recordare aquel museo en el que además de aprender muchas cosas, encontré amigos que estarán por siempre en mis recuerdos.

Marce, José Juan, Nelly, Fanny, Joel, Sergio por todo lo aprendido dentro del laboratorio y los momentos compartidos, siempre los recordare.

Álvaro, porque a pesar de tu corta edad me has enseñado cosas tan importantes y siempre estarás presente en mi memoria y mi corazón.

Mi sobrina América Sinaid, que con su alegría e inocencia ha hecho menos tediosos mis días, nunca olvides que TE QUIERO.

Y sobre todo, a mi misma que he sudado la gota gorda para lograr sacar adelante mis estudios y esta tesis ha pesar de todo y de todos

Aquellos que creyeron en mí, que me apoyaron, y ayudaron a alcanzar esta meta.

Rodrigo.

He encontrado en mi vida amigos, enemigos, conocidos, científicos, intelectuales, pacifistas.

Pero por fin encontré a aquel con el cual había soñado toda mi vida, porque lo que yo deseo es un Hombre.

Un Hombre que no tema a la ternura, que se atreva a ser débil cuando necesite detenerse a recobrar fuerzas para la lucha diaria, que no piense que al amarme lo derrota, que al amarlo me aniquila.

Un Hombre que me proteja de los demás y de mi misma, que conociendo mis errores los acepte y me ayude a corregirlos.

Un Hombre que quiera y sepa reconocer mis valores espirituales y sobre ellos pueda construir todo un mundo, que nunca me rebaje con su trato.

Un Hombre que con cada amanecer me ofrezca una ilusión, que aliente nuestro amor con toda delicadeza, para que una flor entregada con un beso, tenga más valor que una joya.

Un Hombre con el que se pueda hablar, que jamás corte el puente de comunicación y ante quien me atreva a decir cuanto pienso, sin temor a de que me juzgue y se ofenda, y que sea capaz de decírmelo todo, incluso que no me ama.

Un Hombre que tenga siempre los brazos abiertos para que yo me refugie en ellos cuando me sienta amenazada e insegura, que conozca su fortaleza y mi debilidad, pero jamás se aproveche de ellas.

Un hombre que tenga abiertos los ojos a la belleza, a quien domine el entusiasmo y ame intensamente la vida, para quien cada día sea un regalo inapreciable que hay que vivir plenamente, aceptando el dolor y la alegría con igual serenidad.

Un Hombre que sepa ser siempre más fuerte que los obstáculos, que jamás se amilane ante la derrota y para quien los contratiempos sean más estímulos que adversidad, pero que este tan seguro de su poder que no se sienta en la necesidad de demostrarlo a cada minuto en empresas absurdas solo para probarlo.

Un Hombre que no sea egoísta, que no pida lo que no se ha ganado, pero que siempre haga esfuerzos para tener lo mejor porque lo ha ganado.

Un Hombre que goce dando y sepa recibir.

Un Hombre que se respete a sí mismo, porque así sabrá respetar a los demás, que no recurra jamás a la burla ni la ofensa que más rebajan a quien las hace que a quien las recibe.

Un Hombre que no tenga miedo de amar, ni que se envezezca porque es amado, que goce el minuto como si fuera el último, que no viva esperando el mañana porque tal vez nunca llegue.

Un Hombre tan seguro de sí que no tema mi plena realización como mujer y que jamás me considere su rival, si no que seamos eternos compañeros el uno para el otro

Este triunfo también es tuyo ya que me has dado tu apoyo y me impulsaste a seguir adelante cuando creía que no podía lograrlo.

GRACIAS por tu paciencia y en pocas palabras.... **TE AMO.**

T.a.p.s.

ÍNDICE	Página
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
I. APRENDIZAJE Y MEMORIA	4
1.1 Alteraciones de la memoria	8
1.2 Trastornos del aprendizaje	9
II. EL FENÓMENO DEL ENVEJECIMIENTO	11
2.1 Cambios biológicos y bioquímicos	12
III. NEUROPSICOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO NORMAL	14
3.1 Cognición	15
3.2 Lentificación	15
3.3 Lenguaje	15
3.4 Funciones viso-espaciales	16
3.5 Inteligencia	16
3.6 Atención	17
IV. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS	18
4.1 Clasificación	18
4.2 Etiología	18
4.3 Evolución clínica	18
4.4 Tratamiento	19
V. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	20
5.1 Antecedentes de la Enfermedad de Alzheimer	20
5.2 Definición	21
5.3 Etiología y epidemiología	21
5.4 Anatomía, patología e histología	23
5.5 Clínica	26
VI. TRATAMIENTOS	30
6.1 Terapia farmacológica para la cognición	30
6.2 Modulación de los sistemas neurotransmisores	32
6.3 Compuestos que modulan el estrés oxidativo	33
6.4 Agentes neuroprotectores	34
6.5 Agentes nootropicos	35
6.6 Medicina alternativa basada en hierbas	35
6.7 Terapia con estrógenos	36
VII. ESTRÓGENOS	37
7.1 Propiedades químicas	37

7.2	Mecanismo de acción	38
7.3	Acciones vinculadas con la función reproductiva femenina	38
7.4	Efecto de los estrógenos en procesos de aprendizaje y memoria	41
VIII.	META-ANÁLISIS	43
IX.	JUSTIFICACION	45
8.1	Hipótesis	45
8.2	Objetivo general	45
8.3	Objetivos particulares	46
X.	METODOLOGÍA	47
9.1	Recopilación de la información	47
9.2	Selección de estudios	47
9.3	Obtención de los datos	48
9.4	Análisis estadístico	48
XI.	RESULTADOS	50
10.1	Resultados de estudios prospectivos	50
10.2	Resultados de estudios controlados con placebo	52
XII.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	55
11.1	Meta-análisis	55
11.2	Estudios sobre la TRH y EA	56
11.3	Mecanismos de acción de la TRH	59
11.4	TRH y cáncer	61
11.5	Consideraciones finales	62
11.6	Conclusión	63
XIII.	REFERENCIAS	64
XIV.	APENDICE	84

Figuras

1. Fotografía de Augusta D.....	20
2. Fotografía de Alois Alzheimer.....	21
3. Ovillo Neurofibrilar.....	23
4. Placa senil neurítica.....	23
5. Diferencia entre un cerebro afectado por la enfermedad de Alzheimer y un cerebro normal.....	24
6. Placas neuríticas en un cerebro normal y un cerebro con alzheimer.....	25
7. Vía biosintética para los estrógenos.....	37
8. Cambios en los niveles de estradiol, FSH y LH durante la peri y la post-menopausia.....	40
9. Meta-análisis de estudios que analizan el efecto de TRH sobre la Enfermedad de Alzheimer....	51
10. Estudios que favorecen una alta heterogeneidad de los datos.....	51
11. Resultados después de eliminar los estudios con alta heterogeneidad.....	52
12. Los datos de los estudios controlados son altamente heterogéneos.....	53
13. Meta-análisis de estudios controlados que analizan el efecto de la TRH en la cognición.....	54
14. Modelo de efectos aleatorios de TRH en pacientes post-menopausicas.....	54

Tablas

1. 10 signos de alarma de la enfermedad de Alzheimer.....	26
2. Características clínicas evolutivas de la enfermedad de Alzheimer.....	29
3. Efecto de los estrógenos en diferentes etapas de la vida en la mujer.....	39
4. Datos de los estudios incluidos en el meta-análisis.	82
5. Datos que fueron incluidos en el meta-análisis, de artículos observacionales.....	50
6. Datos de estudios controlados con placebo que analizan el efecto de la TRH en la cognición	53

RESUMEN

La literatura señala que los estrógenos son hormonas que intervienen en los procesos de mantenimiento neuronal, favoreciendo la neurogénesis e impidiendo la apoptosis. La ausencia de estrógenos se asocia, con la pérdida de volumen en estructuras cerebrales como el hipocampo, el cual participa en el aprendizaje y memoria.

De forma interesante, hay mayor prevalencia de mujeres mayores de 60 años que sufren de Enfermedad de Alzheimer (EA) respecto a los hombres, lo que sugiere una asociación entre el hipoestrogenismo del periodo post-menopáusico y la enfermedad. Algunos estudios clínicos indican que la terapia de restitución hormonal con estrógenos (TRH) en mujeres post-menopáusicas mejora la cognición, previene el desarrollo de demencia y disminuye la severidad de los síntomas de la EA, en contraste con otros que reportan un efecto deletéreo. Dado que el efecto de la TRH sobre la demencia tipo EA está en duda, el objetivo de este estudio fue analizar si la TRH en mujeres post-menopáusicas es eficaz para reducir el riesgo de padecer, o disminuir los síntomas de demencia asociados a la EA. La metodología empleada fue un meta-análisis. La revisión bibliográfica en las bases de datos MEDLINE y PsychoINFO, incluyó las palabras clave: *estrogen, estrogen replacement therapy, menopause, Alzheimer disease, memory*. Se obtuvieron los artículos con estudios observacionales de caso-control, en los cuales se analizó si la TRH redujo el riesgo de padecer demencia tipo EA en mujeres post-menopáusicas, así como estudios de diseño transversal, controlados con placebo, en los que se analizó el efecto de la TRH sobre los síntomas de demencia tipo EA, detectados con el Mini Mental State Examination. Para los estudios observacionales se obtuvieron los *odds ratio* (razones de ventajas) de asociación de TRH y EA, en tanto que para los estudios controlados con placebo se obtuvieron las medias \pm s.e.m de los grupos con TRH y placebo. El meta-análisis de los estudios prospectivos indicó que el uso prolongado de la TRH redujo el riesgo de padecer EA en mujeres post-menopáusicas, OR 0.64 [IC 95% 0.56-0.72]. En los estudios controlados con placebo, la TRH mejoró la cognición en mujeres post-menopáusicas con EA, y este efecto fue diferente del producido por el placebo (dif -0.1020) [IC 95% -0.3878-0.1839]. Se concluye que la TRH es efectiva para reducir el riesgo de padecer EA, y para mejorar las alteraciones cognitivas en mujeres con este tipo de demencia. Los efectos benéficos de la TRH parecen depender del tiempo de administración del tratamiento, del tipo de tratamiento y la edad de inicio de éste. Sin embargo, el uso de TRH también implica algunos riesgos, como cáncer de seno, enfermedades cardíacas y derrame cerebral. Algunos tipos de TRH tienen mayor riesgo, y los riesgos propios de cada mujer pueden variar dependiendo de su historia de salud y estilo de vida. Se sugiere utilizar la dosis más baja y por el menor tiempo que sea necesario, hasta que existan fármacos más seguros para el tratamiento de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa para la cual no existe recuperación total y en la que se producen alteraciones de varias funciones mentales superiores, como memoria, lenguaje y atención. Se proponen distintas causas para explicar el daño de las neuronas que se observa en la EA, las que incluyen estrés oxidativo provocado por radicales libres, insuficiencias hormonales, pérdida de soporte trófico, hipoxia, traumatismos y enfermedades vasculares, y se sugiere que hasta un 30% de los casos podría atribuirse a factores genéticos. Existe evidencia de que la proteína β -amiloide está alterada en esta enfermedad y esto hace que se presente formación de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas (Näslund *et al.*, 2000). Los pacientes con EA también exhiben una pérdida importante y progresiva de neuronas colinérgicas en los ganglios basales del cerebro anterior, que se proyectan hacia el hipocampo, las cuales son necesarias para el proceso de la memoria (García-Segura *et al.*, 2001). Estudios realizados por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América (NIH, USA) han mostrado que en personas con EA los niveles de acetilcolina en el líquido cefalorraquídeo están disminuidos en un 90% respecto a sujetos normales (McNeil, 1995), lo que confirma la participación de este neurotransmisor en la EA.

La EA es padecida en diferente proporción entre hombres y mujeres, siendo más predominante entre las mujeres, en una relación de 2 a 1 (Barnes, 2005). Esto puede ser debido a que con la edad las mujeres sufren el cese de la función reproductiva y la falta de estrógenos, hormonas esteroidales que se asocian con la integridad de las redes neuronales (McEwen, 2001). Los estrógenos son hormonas derivadas del colesterol, que ejercen funciones importantes en el SNC ya que regulan la actividad celular de regiones involucradas en la conducta sexual, las emociones, el aprendizaje y la memoria (García-Segura *et al.*, 2001).

Los efectos neuroprotectores de los estrógenos contra el daño por oxidación y por la peroxidación de los lípidos podría ser el mecanismo que explique la reducción del riesgo de EA en mujeres que reciben terapia estrogénica; sin embargo se ha propuesto que existen otros mecanismos adjuntos al efecto antioxidante de los estrógenos (Brenner *et al.*, 1994., Seshadri *et al.*, 2001), por ejemplo, el aumento del transporte de la glucosa y de la circulación sanguínea cerebral, dos funciones que están disminuidas en la EA (Martín-Carrasco, 2004). Las espinas dendríticas, que son el principal sitio de las interacciones neuronales y de comunicación en el sistema nervioso central, se encuentran entre los blancos centrales de los mecanismos de acción de los estrógenos (Davis *et al.*,

2002). Tomando en cuenta esta información, resulta fácil imaginar que la disminución en las concentraciones de estrógenos por la menopausia (o en algunos casos por histerectomía), repercute de manera significativa sobre la integridad neuronal, y de la pauta para el inicio de enfermedades neurodegenerativas, como la EA.

Los efectos benéficos de la terapia de restitución hormonal con estrógenos (TRH) en mujeres con EA han sido reportados extensamente desde 1986 por Fillit y cols; sin embargo, existe también considerable evidencia que indica que la TRH no es efectiva para reducir el riesgo de padecer la enfermedad (Henderson *et al.*, 2000; Wang *et al.*, 2000). Dado que existe información controversial sobre el efecto de la TRH, resulta interesante realizar una revisión de los datos bibliográficos sobre el tema, así como un meta-análisis que permita esclarecer el papel que juega la TRH con estrógenos en la EA.

I. APRENDIZAJE Y MEMORIA

La mera existencia de una cultura, depende de la habilidad de los nuevos miembros para aprender una serie de destrezas, normas de comportamiento, hechos, creencias, etc. La supervivencia de una especie requiere que sus miembros se comporten de una manera adecuada a su ambiente. La conducta puede adaptarse a su ambiente de dos maneras: a través de la evolución, donde las presiones del ambiente seleccionan rasgos conductuales que pueden ser óptimos en ese ambiente, y esos rasgos pueden pasar de generación a generación como parte de la dotación genética innata de las especies; y a través del aprendizaje -el segundo modo de adaptación- donde el organismo ajusta su conducta para reflejar lo que ha aprendido acerca de su ambiente (Anderson, 2001).

El aprendizaje (del latín *ad*, hacia y *prehendere*, percibir) puede verse también como una transición del estado de ignorancia a un estado de conocimiento. Considerando que ambos aspectos del aprendizaje deberían incluirse en una definición formal, el aprendizaje puede definirse del siguiente modo: “el aprendizaje es un cambio inferido en el estado mental de un organismo, el cual es una consecuencia de la experiencia e influye de forma relativamente permanente en el potencial del organismo para la conducta adaptativa posterior” (Tarpy, 2002)

La psicología del aprendizaje trata de ofrecer una teoría sobre como se adquiere el conocimiento. Muchos estudiosos han tratado esta cuestión a lo largo de la historia.

Como es bien sabido, el problema de los orígenes del conocimiento fue objeto de estudio por parte de los filósofos griegos. Su filosofía es aún importante, porque constituye la base del pensamiento actual. Para Platón (427-347 a. C.) el conocimiento era la posesión inherente de la verdad, sin haber aprendido de ella por medio de la experiencia sensorial; para Aristóteles (384-322 a. C.) el conocimiento se obtiene a través de los sentidos, lo que supuso un importante escalón para los fundadores de la psicología contemporánea del siglo XIX.

Para el siglo XVI Descartes (1596-1650), afirmaba que hay dos clases de conducta:

1. La conducta refleja, basada en las leyes mecánicas de la física;
2. El otro tipo de conducta, propio sólo de los humanos, se basa en, y esta gobernada por, la razón. Aquí la mente controla las acciones por medio de la voluntad.

A principios del siglo XVII, varios autores prepararon el terreno para una transición del dualismo al empirismo, el fundamento filosófico de la teoría psicológica contemporánea. Una de estas personas fue Hobbes (1588-1679) quien creía que todo lo que ocurría se debía a la “materia en movimiento”. La doctrina del empirismo sostiene que todo conocimiento, con las posibles excepciones de la lógica y las matemáticas, se deriva de la experiencia. En su forma más pura, el empirismo estipula que el conocimiento no puede existir sin la experiencia.

Por lo general, se considera a Locke (1632-1704) el fundador del empirismo como filosofía formal, argumentó que no existían ideas innatas, en lugar de ello, adquiriríamos ideas y conocimiento por la experiencia. La experiencia aporta conocimiento a la mente.

El filósofo británico Hume (1711-1776) afirmaba que existían dos clases de contenidos mentales, impresiones e ideas. Las impresiones son percepciones firmes que se producen cuando escuchamos, vemos, sentimos, amamos, odiamos, deseamos o queremos. Por otra parte, las ideas son pensamientos y recuerdos; son copias más débiles de las impresiones, aunque se derivan de éstas. Sostuvo que existen tres principios fundamentales, o leyes de asociación. En primer lugar se encuentra la ley del parecido o semejanza (una impresión puede desencadenar una idea particular porque las dos sean similares), en segundo lugar tenemos la ley de la contigüidad (una idea puede desencadenar el recuerdo de otra si las impresiones en las que se basan ambas ideas han sido experimentadas de forma contigua), y en tercer lugar, ley de causa y efecto (si dos acontecimientos son contiguos en el espacio y el tiempo, precediendo siempre uno de los acontecimientos al otro, la persona llegara a creer que el primer acontecimiento es la causa del segundo).

Las leyes de asociación influyeron de forma directa en el aprendizaje. No hay mejor ejemplo de esto que el trabajo de Ebbinghaus (1850-1909). Según Ebbinghaus, el desarrollo de una asociación entre dos acontecimientos mentales podría estudiarse mejor utilizando estímulos que estuvieran desprovistos de toda asociación previa.

La investigación sobre el desarrollo de asociaciones fue impulsada también por el fisiólogo ruso Pavlov (1849-1936). Al igual que Ebbinghaus, Pavlov puso a prueba las leyes de la asociación. De hecho, el trabajo de Pavlov promovió el estudio de los procesos del aprendizaje asociativo en la época contemporánea.

El otro investigador considerado como un innovador y pionero en la teoría del aprendizaje contemporáneo es E. L. Thorndike (1874-1949) quien pensaba que se formaría un vínculo entre estímulo y respuesta siempre que un reforzamiento siguiera a la emisión de la respuesta en presencia del estímulo. La clase de proceso de aprendizaje que estudió se conoce como condicionamiento instrumental. Los siguientes tres principios son importantes e identifican cuestiones que siguen siendo fundamentales en la actualidad:

1. Ley del efecto: el reforzador era crítico para el aprendizaje,
2. Ley del ejercicio: el ejercicio puro no aportaba ningún beneficio, sólo el ejercicio recompensado producía aprendizaje y;
3. Principio de pertenencia: algunas cosas son más fáciles de asociar que otras debido a que existe una especie de afinidad entre ellas.

Por otra parte, Hull (1884-1952) intentó producir una teoría formal que predeciría el comportamiento como una función de historia de reforzamiento, la pulsión y el incentivo. La teoría final de Hull implicaba muchas ecuaciones complejas, pero puede resumirse en ésta:

$$E = (H \times D \times K) - I$$

E: potencial de reacción, el cual determina la probabilidad, velocidad y fuerza con la que se ejecutaría un comportamiento en respuesta a un estímulo.

H: fuerza del hábito, la teoría supone la formación de una fuerza asociativa entre el estímulo y la respuesta gracias al reforzamiento obtenido en los ensayos previos.

D: pulsión, el estado de pulsión del organismo era un energizador para los hábitos. Si la pulsión era cero, ni toda la fuerza del hábito en el mundo produciría el comportamiento. Nótese que la pulsión y la fuerza del hábito se multiplican es esta ecuación.

K: motivación por incentivo, era tomada como una medida de la cantidad y demora de la recompensa. Nótese que la motivación por incentivo también tiene una relación multiplicativa con el potencial de reacción.

I: inhibición, reflejaba tanto la fatiga como el efecto de los ensayos de extinción en los que el reforzador no se daba. En la ecuación se resta el efecto de los otros factores (Anderson, 2001).

Las teorías del aprendizaje como las de Hull o Thorndike, no carecieron de críticos, el más influyente fue Tolman (1886-1959) el cual afirmaba que los animales aprendían disposiciones de medios y fines que eran independientes del reforzamiento y que los reforzadores energizaban estas disposiciones de medios y fines.

Skinner (1904-1990) estudió la forma en que las contingencias de reforzamiento afectaban la distribución de respuestas en una situación.

Más o menos en la época en que el conductismo empezó a enfrentar dificultades, un nuevo método de construcción de teoría basado en simulación computarizada fue ganando atención en la psicología. El enfoque fue introducido por Newell y Simon (1961), quienes mostraron que la simulación computarizada podía usarse para modelar en forma rigurosa procesos cognitivos complejos y que los métodos de solución de problemas podían convertir el conocimiento en comportamiento.

En 1968 Atkinson y Shiffrin publicaron una teoría de la memoria humana que recogió lo que en ese entonces se sabía sobre el tema, los autores propusieron que la información se ensayaba en una memoria a corto plazo, de capacidad limitada, y se transfería a una memoria a largo plazo de gran capacidad. Su trabajo tipificó gran parte de la investigación de la era moderna e influyó en innovaciones subsecuentes en el estudio del aprendizaje animal y el aprendizaje humano.

Actualmente se define a la memoria (del griego *mimnéskein* = recordar) como la función cerebral superior, por medio de la cual citamos en el presente lo acontecido. Constituye el almacenamiento y la recuperación de la información sensorial (Anderson, 2001). La definición de memoria, como puede observarse, depende de la definición de aprendizaje, sin embargo, algunos estudiosos mencionan que el aprendizaje no necesariamente deja huella (memoria) que pueda usarse en situaciones posteriores.

Watson el fundador de la escuela conductista del aprendizaje afirmaba que la memoria no existía y que los individuos sólo aprendían formas de comportarse de acuerdo a su ambiente. Sin embargo, investigaciones posteriores confirmaron que la memoria es una función cognitiva compleja, y es posible hablar de sustratos neurales que la subyacen (Anderson, 2001).

Actualmente, los estudios sobre la memoria han evolucionado desde técnicas neuropsicológicas hasta estudios de imágenes cerebrales en donde es posible visualizar los cambios

en la actividad de estructuras cerebrales durante el proceso, aunque la investigación con humanos no emplea estudios de lesión o registros de células aisladas, sino más bien diversas técnicas para la obtención de imágenes nerviosas que rastrean el flujo sanguíneo. Dos de estas técnicas de obtención de imágenes son la tomografía por emisión de positrones (PET) y las imágenes por resonancia magnética funcional (IRMf). Ambas técnicas parten de que hay una mayor actividad metabólica en las regiones del cerebro que están más activas. La PET mide un indicador radiactivo que se concentrará en las regiones del cerebro con mayor flujo sanguíneo. La IRMf mide el campo magnético diferente causado por el hecho de que hay mayor cantidad de sangre rica en oxígeno en regiones de mayor actividad. Así, Jonides, en 1995, encontró que durante un proceso de memoria espacial hay mayor activación de la corteza prefrontal derecha respecto de la izquierda (Anderson, 2001). La corteza cerebral prefrontal y posterior, participan en la planeación y en la solución de problemas además de la integración de estímulos; esta estructura tiene conexiones sólidas con el hipocampo, que es esencial en la creación de memorias permanentes (Anderson, 2001). Las lesiones de esta estructura provocan, dependiendo de las características de la lesión, diferentes alteraciones de la memoria. Así, sujetos con deterioro de la memoria, por ejemplo, pacientes con EA, tienen cerebros más pequeños, con hipocampos atrofiados.

1.1 Alteraciones de la memoria

Para fines de este trabajo, definiremos algunas de las alteraciones de la memoria, que han sido clasificadas según Kaplan (1999) en:

1. Amnesia: incapacidad total o parcial para recordar experiencias pasadas. Puede tener origen orgánico o emocional.
 - a. Anterógrada: amnesia de los hechos ocurridos antes de un momento en el tiempo.
 - b. Retrógrada: amnesia de lo ocurrido después de un punto en el tiempo.
2. Paramnesia: falsificación de la memoria por distorsión del recuerdo.
 - a. Falsos reconocimientos (*fausse reconnaissance*).
 - b. Falsificación retrospectiva: los recuerdos se distorsionan involuntariamente por la mediación del estado actual en lo emocional, lo cognoscitivo y las experiencias.
 - c. Confabulación: los fallos en la memoria se rellenan inconscientemente con experiencias imaginadas o falsas que el paciente cree, pero que no tienen ningún fundamento real. Es un síntoma cardinal en el síndrome de Korsakow, sea por alcoholismo crónico, por traumatismo craneal o por hiperémesis gravidica. La presbiofrenia es un tipo de demencia senil que se caracteriza por un gran aporte de confabulación.

- d. *Déjà vu*: ilusión de reconocimiento visual en la que una situación nueva se considera incorrectamente como la repetición de un recuerdo anterior.
 - e. *Déjà entendu*: ilusión de reconocimiento auditivo.
 - f. *Déjà pensé*: ilusión por la que un pensamiento nuevo se reconoce como si ya se hubiera sentido o expresado.
 - g. *Jamais vu*: falso sentimiento de extrañeza respecto a una situación real ya experimentada.
 - h. Recuerdo falso: el paciente recuerda un hecho que nunca tuvo lugar.
 - i. Criptomnesia: pensamiento aparentemente creador en el cual las ideas organizadas en la experiencia pasada se presentan como nuevas.
3. Hiperpermnesia: grado excesivo de la capacidad de retención y de recuerdo.
 4. Imagen eidética: memoria visual de viveza casi alucinatoria.
 5. Pantalla mnésica: es un recuerdo tolerable para la conciencia que cubre otro doloroso.
 6. Represión: mecanismo de defensa caracterizado por el olvido inconsciente de ideas o instintos intolerables.
 7. Letológica: incapacidad transitoria para recordar un apellido o un nombre propio.
 8. Palimpsesto (<<*black-out*>>): amnesia que experimentan los alcohólicos de su conducta durante las borracheras. Suele indicar un daño cerebral reversible (Kaplan, 1999)

1.2 Trastornos del aprendizaje

Los trastornos del aprendizaje son desórdenes en uno o más de los procesos psicológicos básicos involucrados en la comprensión o uso del lenguaje, hablado o escrito, que puede manifestarse en una habilidad imperfecta para escuchar, hablar, pensar, leer, escribir, deletrear o hacer cálculos matemáticos, que puede deberse a factores contextuales como la situación familiar, el ámbito escolar, afectivo y social, así como alteraciones en el desarrollo neurológico.

Algunas características son: desarrollo del lenguaje hablado más lento, deficiencias para orientarse en el espacio, su percepción del tiempo y el espacio es inadecuado, direccionalidad confusa, coordinación motora general deficiente y motora fina. Es frecuente que se dificulte seguir instrucciones, problemática para seguir ideas en discusiones o debates, percepción y memoria deficientes, distracción con facilidad (periodos cortos de atención).

En resumen, podemos afirmar que las funciones de aprendizaje y memoria son cruciales en la cultura humana, debido a que la obtención del conocimiento a través de los sentidos y el uso de lo aprendido nos conectan con el mundo que nos rodea. El conocimiento previo también nos sirve para

sobrellevar los problemas de la vida diaria antes de llegar a situaciones de pérdida de las funciones mentales superiores, como en caso de la vejez, o situaciones extremas como la demencia. Existen síndromes que modifican estas importantes funciones cognitivas -como la EA- teniendo efectos devastadores en la vida de la persona que los padece y de su familia. Por lo consiguiente, es necesario el estudio tanto de las bases que subyacen a la enfermedad como de tratamientos que, aunque sean modestos, puedan tener un impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares ya que la evolución de la enfermedad en la mayoría de los casos es muy larga y dura de soportar.

II. EL FENÓMENO DEL ENVEJECIMIENTO

Desde un punto de vista estrictamente médico, el envejecimiento puede definirse como el proceso degenerativo multiorgánico de naturaleza multifactorial que antecede a la muerte. Esta definición implica que el patrón de envejecimiento -entendiendo como el grado de alteración de cada uno de los órganos y sistemas de un individuo dado y en un momento determinado- es el resultado de la combinación de factores genéticos y no genéticos muy diversos y todavía poco conocidos (Jazwinski, 1996)

En las últimas décadas el progreso de la medicina ha permitido un aumento en la expectativa de vida de la población mundial. Actualmente la cantidad de personas mayores de 65 años de edad es significativamente mayor que hace 10 ó 15 años atrás (Craig, 2001). Es por ello y por que existen mejores técnicas para detectar las alteraciones, que vemos con más frecuencia, entre otras enfermedades, los trastornos cognitivos de la tercera edad. Estos trastornos abarcan alteraciones de las funciones psíquicas superiores tales como la memoria, la capacidad de cálculo, la concentración, la orientación en el tiempo, el juicio y el razonamiento, entre otras.

La historia médica reciente de los trastornos cognitivos asociados a la vejez comienza con Kral, quien describió hace más de 40 años un fenómeno clínico que denominó olvidos seniles. Más tarde, el mismo autor describió dos tipos evolutivos de este fenómeno; los olvidos benignos y los olvidos malignos, al comprobar que algunos ancianos con este tipo de síntomas desarrollaban demencia en un periodo de tiempo variable que oscilaba entre tres y cinco años. Los olvidos benignos se caracterizan por manifestaciones intensas y repetidas de fallos en la memoria u olvidos frecuentes, que aparecen principalmente cuando se intenta recordar el nombre de alguna persona, listas de objetos, o sucesos ocurridos recientemente, y suelen aparecer de manera fluctuante junto con cambios de humor. La experiencia clínica sugiere que estos síntomas no son exclusivos de la vejez, sino que aparecen, también, frecuentemente en individuos más jóvenes, y que son la expresión de un trastorno leve de la esfera psicoafectiva. Los olvidos seniles malignos, agrupa a pacientes con trastornos de memoria más pronunciados, progresivos y permanentes, que, con frecuencia, limitan sus actividades sociales y laborales (Alberca, 2006).

El envejecimiento conlleva modificaciones asociadas de tipo:

Funcional: algunos órganos pueden presentar alteraciones y cambios histológicos más evidentes a nivel del SNC (placas seniles, ovillos neurofibrilares, etc.).

Morfológico: afectan al aspecto externo como la disminución de talla, aparición de arrugas, y pérdida de peso de la mayoría de los órganos.

Durante el proceso de envejecimiento existen diversos factores como la nutrición, herencia y algunos tipos de enfermedades que influyen en el envejecimiento exitoso. Para la mayoría de los gerontólogos el envejecimiento es un proceso que se inicia o se acelera con la edad y resulta de un incremento en el número y/o rango de desviaciones del estado ideal. Durante el envejecimiento normal o senectud existen diversos cambios biológicos y conductuales que no se pueden explicar por enfermedades neuropsiquiátricas, que tienen un inicio insidioso lentamente progresivo con la suposición que el proceso se lleva a cabo a nivel subcelular sin dar lugar a signos o síntomas inmediatos (Ostrosky-Solís, 1996)

2.1 Cambios biológicos y bioquímicos

Una de las consecuencias del envejecimiento fisiológico es la disminución del peso y volumen cerebrales. Al llegar a la adolescencia el cerebro alcanza su peso y volumen máximo, que se conserva durante la edad adulta (1400g en el varón y 1250g en la mujer) (Mrak *et al.*, 1997). En el ser humano se ha calculado que el peso del cerebro disminuye unos 2-3 g por año, de forma que a los 80-90 años se ha reducido aproximadamente el 10% del peso del cerebro (Brody, 1990). Además de presentar cambios cuantitativos y cualitativos en: número de neuronas, extensión dendrítica y número y estructura de sinapsis (Alberca, 2006). En el sistema límbico -fundamental para el aprendizaje, la memoria y las emociones- existe muerte neuronal en diversos grados consecuente al envejecimiento. Se ha calculado que aproximadamente un 5% de las neuronas del hipocampo desaparecen cada década después de los 50 años de edad. De acuerdo con esta cifra, se habrá perdido el 20% de las neuronas en este periodo. Aunque cierto número de neuronas lleguen a mantenerse, sus axones y dendritas pueden atrofiarse con la edad. Los cuerpos celulares y axones pueden degenerarse en determinadas neuronas secretoras de acetilcolina, que se proyectan desde la parte basal del prosencéfalo hacia el hipocampo y diversas áreas de la corteza cerebral. Esta pérdida de neuronas en las estructuras cerebrales que participan junto con otros sistemas neuroquímicos en los procesos cognoscitivos suelen sufrir cambios anatómicos en la vejez, repercutiendo en la capacidad de las funciones cognoscitivas. Sin embargo, no todos los cambios son destructivos, algunos son producto del esfuerzo por compensar la pérdida o atrofia de otras neuronas y sus proyecciones (Ostrosky-Solís, 2004).

Por lo tanto, los cambios asociados a la edad se han estudiado principalmente en las neuronas, las cuales son células posmitóticas y, como tales, la cantidad de que disponemos a los 85 años de edad ya la teníamos en el momento de nacer. Actualmente se sabe de la existencia de la neurogénesis (producción neuronal en el cerebro adulto), las áreas con mayor actividad neurogénica son la zona subventricular (ZSV) -delimitando los ventrículos- y la zona subgranular (ZSG) del giro dentado del hipocampo. La neurogénesis en el cerebro adulto está regulada de manera positiva o negativa por diversos mecanismos, entre los factores internos se encuentran la expresión de genes, moléculas, factores de crecimiento hormonal y neurotransmisores, así como la edad. Entre los factores externos pueden mencionarse los estímulos ambientales y los farmacológicos, entre los primeros tenemos al medio ambiente enriquecido, y entre los segundos a los tratamientos antidepresivos y las terapias de restitución hormonal -los cuales actúan modulando positivamente la neurogénesis- (Bartley *et al.*, 2004, Chichung *et al.*, 2004, Arias-Carrión, 2007). La ventaja de esta persistencia neuronal se relaciona con la capacidad cerebral de preservar las funciones aprendidas y la memoria (Agüera, 2001).

Otra teoría de gran peso sobre el envejecimiento es la programación genética cerebral. En esta teoría se postula que los cambios producidos por la edad son continuación de las señales programadas genéticamente, que varían en cuanto al tiempo de expresión en diferentes tipos celulares. A medida que el individuo envejece, la mayoría de las enzimas que sintetizan neurotransmisores, se vuelven menos activas. La célula envejece debido a la acumulación lenta de defectos en su ADN y por aumento del grado de oxidación de las enzimas. En los últimos años, ha cobrado gran importancia la idea que involucra al ADN de las mitocondrias en el proceso de envejecimiento cerebral. Los daños causados al ADN merman la calidad y cantidad de enzimas que catalizan numerosas reacciones químicas. Así, si el ADN mitocondrial pierde eficacia gradualmente, las consecuencias pueden ser la producción de proteínas mitocondriales defectuosas o la eliminación de ellas (Ver Selkoe, 1992).

III. NEUROPSICOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO NORMAL

Un porcentaje importante de los ancianos padece demencia y deterioro cognoscitivo más o menos global. Henderson en 1996 publicó que la prevalencia de demencia oscila entre el 4.8% y el 36% en los sujetos mayores de 65 años, aunque existen cifras aún más extremas (ver www.imsersomayores.csic.es)

Las demencias son enfermedades del SNC que producen la pérdida progresiva de las funciones cognoscitivas, incluyendo atención, aprendizaje, memoria y capacidad de razonamiento. Durante la mayor parte de su existencia el término demencia ha tenido un significado general de locura o pérdida de la razón. Actualmente se define como un síndrome adquirido, de naturaleza orgánica, que se caracteriza por un deterioro permanente de la memoria y de otras funciones intelectuales, y que con frecuencia está asociado a otros trastornos psiquiátricos, que ocurre sin alteración del nivel de conciencia y que afecta el funcionamiento de la actividad social (Agüera *et al.*, 2001). La incidencia de las demencias es directamente proporcional a la edad: se han estimado que las demencias se presentan en personas de 65 años en un 5%, y en personas de 80 años o más en un 20% (Ostrosky-Solís *et al.*, 1998, DSM-IV-TR, 2003).

Existen varias formas de demencia, la más común es la producida por la EA; otras pueden ser, por ejemplo, las demencias vasculares (asociadas a alteraciones circulatorias y arterosclerosis cerebral), demencia debida a la Enfermedad por Cuerpos de Lewy, la demencia por la Enfermedad de Parkinson, la demencia por alcoholismo crónico, por infección VIH, por déficit de vitamina B, entre otras (<http://www.psiquisnet.com/Alzheimer.htm>, Kasper *et al.*, 2006)

Se ha comprobado que cuando las personas de 70 a 80 años mantienen una buena salud, su rendimiento en las pruebas de memoria, percepción y lenguaje disminuyen sólo un poco; sin embargo, varios trabajos han demostrado una disminución en la velocidad de ciertos aspectos del procesamiento cognitivo (Drachman, 1997). Generalmente, los ancianos pueden ser incapaces de recordar con rapidez determinados detalles de algo ocurrido con anterioridad, pero suelen acordarse de ello minutos u horas más tarde. Otro ejemplo del declive del funcionamiento cognoscitivo se observa en las tareas de habilidad mental: mientras más compleja es la tarea más probable será que los adultos jóvenes (cerca de los 20 años) la resuelvan mejor que las personas adultas mayores (por encima de los 60 años). A continuación se describen los cambios evaluados neuropsicológicamente que han sido asociados al proceso de envejecimiento normal.

3.1 Cognición

La habilidad para manejar el conocimiento se mantiene con la edad. Se ha reportado que los puntajes en las pruebas de inteligencia declinan después de los 60 años, sin embargo, las tareas que más se afectan son aquellas que dependen de la velocidad de la respuesta.

Se ha reportado un decremento en la ejecución de tareas que requieren de la inhibición de impulsos, fluidez verbal y la formación de conceptos. Algunos autores señalan que estas deficiencias se deben a que con la edad se emplean estrategias más primitivas y se presentan perseveraciones. También existe una tendencia en la retención de la información a corto plazo y se presentan deficiencias en la ejecución de las tareas espaciales y perceptuales (Ostrosky-Solís, 2004)

3.2 Lentificación

La lentificación en tareas intelectuales y físicas es una de las características centrales en el proceso de envejecimiento. Existe un decremento en la velocidad de la respuesta motora que se denomina *bradiquinesia*, así como en las modalidades sensoriales (tanto visual, auditiva y somatosensorial), en donde los tiempos de reacción son más lentos en los ancianos. Esta lentificación cognoscitiva o en el procesamiento central de la información se le ha denominado *bradifrenia* (Ostrosky-Solís, 2004).

Algunas pruebas que evalúan los tiempos de reacción reflejan una lentificación progresiva con la edad, no obstante, estos cambios no son absolutos ya que en muchos jóvenes se observa una lentificación en sus tiempos de reacción, mientras que algunos ancianos actúan con rapidez. La lentitud general afecta en los ancianos su calidad de respuesta, así como el tiempo que demoran para darlas, por lo que la lentificación en las actividades motoras es aceptada como un factor consecuente del envejecimiento normal. Además de esta lentificación, los ancianos requieren de más tiempo para evaluar su ambiente: tal lentitud en el procesamiento de la información, se refleja en todos los aspectos de la vida.

3.3 Lenguaje

La inteligencia verbal se mantiene hasta la séptima década de la vida y después declina gradualmente. Las pruebas de vocabulario, en las que se le pide a los sujetos definir palabras concretas y abstractas no se afectan con la edad, sin embargo, frecuentemente los sujetos se quejan de dificultad para encontrar palabras y nombrar objetos. Con la edad, los individuos encuentran que a pesar de reconocer a una persona no pueden evocar su nombre. El lenguaje es una de las funciones que mejor se mantiene con la edad e inclusive algunas modalidades, mejoran.

En la habilidad lingüística existen cuatro diferentes áreas: 1) la fonología, que se refiere al uso de los sonidos del lenguaje y las reglas para su combinación, y que se conserva con la edad, 2) la representación léxica, está dividida en la representación léxica de una palabra (nombrar un ítem) y la representación semántica (significado de la palabra), con la edad la decisión léxica se conserva, lo que indica que los ancianos tienen acceso a la representación física de la palabra con la misma precisión que los jóvenes; 3) la sintaxis, se refiere a las reglas para combinar y unir lógicamente las palabras para formar oraciones; tampoco se observan cambios conforme transcurre la edad, sin embargo, hay reportes que indican la existencia de déficits relacionados a la edad en la comprensión del material complejo, sugiriendo que este decremento puede ser debido a déficits de la memoria más que de comprensión; y por último, 4) la semántica, se refiere al significado de las palabras y/o de oraciones en donde se observa un decremento con la edad en las pruebas de confrontación de nombre sin llegar a ser estadísticamente significativo hasta que se llega a los 70 años; a esta edad, cuando los sujetos muestran dificultad par recordar correctamente el nombre de un estímulo. La habilidad semántica también se evalúa por medio de las pruebas de fluidez verbal, al pedirle al sujeto que nombre el mayor número de palabras que le sea posible de una categoría específica (i.e., frutas, muebles, animales, et.) en un minuto, se ha reportado que con la edad decremента esta habilidad, observándose con mayor frecuencia en las personas mayores de 70 años (Roman *et al.*, 1998).

3.4 Funciones viso-espaciales

La habilidad espacial se puede examinar por medio de una tarea de ejecución como puede ser un ensayo de reconocimiento de figuras. Las figuras pueden presentarse en dos o tres dimensiones. La habilidad espacial puede ser evaluada por medio de tareas constructivas, como diseños con cubos o rompecabezas, o bien con la copia de dibujos y con pruebas en las que el sujeto tiene que identificar dibujos con elementos similares. Independientemente de que se cronometren, se ha reportado que con la edad se presenta un importante decremento en todas las funciones visoespaciales. Entre las anomalías que se reportan está una pobre integración de los elementos y un incremento en las perseveraciones (Ostrosky-Solís, 2004).

3.5 Inteligencia

A pesar de que existe el argumento de que la inteligencia disminuye con la edad -dado que las personas mayores presentan niveles más bajos de ejecución en diversas pruebas de CI- hay que tomar en cuenta ciertos factores que influyen en un alto grado en la evaluación de la inteligencia y que no siempre son óptimas, probando decrementos cognoscitivos; entre estos factores tenemos la ansiedad en las pruebas, el aburrimiento, la precaución y las actitudes de autoderrota.

Estudios transversales de la inteligencia en la vejez revelaron que a lo largo de la niñez la inteligencia incrementa, llega a su nivel más alto en la adolescencia o incluso en la adultez temprana y posteriormente decreta en la vejez. En contraste, evaluaciones longitudinales no revelaron un marcado decremento de la inteligencia después de la adultez temprana, observándose que las pruebas de vocabulario, habilidad verbal e información general permanecen estables a través del tiempo (Papalia, 2001).

3.6 Atención

La habilidad atencional abarca al menos tres conceptos interrelacionados importantes: la atención sostenida, la atención selectiva y la capacidad atencional.

En la atención sostenida lo más importante es la vigilancia que necesita la persona ante un estímulo; se evalúa por medio de tareas auditivas o visuales que requieren la repetición e identificación de secuencias de letras o números. La prueba más utilizada para evaluar este tipo de atención es el de dígitos inversos, incluido en el WAIS y en la Escala Clínica de Memoria de Weschler.

La atención selectiva es la habilidad para extraer información relevante e irrelevante, es evaluada por medio de tareas que requieren que el sujeto ignore información irrelevante. Este tipo de atención no parece afectarse con la edad, aunque los primeros resultados mostraron un deterioro. En la actualidad, esto se ha explicado por las dificultades perceptuales de las personas ancianas (Connelly y Pierce 1994 citado en Roman, 1998).

La capacidad atencional es usualmente evaluada por medio de tareas duales, es decir, donde dos tareas deben ser desempeñadas simultáneamente. Diversos estudios reflejaron un decremento en el desempeño de las tareas duales como consecuencia de la edad (Barr y Giambra, 1990). Las tareas duales que requieren procesos automáticos (tareas sensoriales) pueden ser desempeñadas con mayor facilidad que las que requieren de mayor procesamiento y de una tasa rápida de respuesta, mostrando mayor decremento con la edad.

IV. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Las enfermedades neurodegenerativas (EN) son dolencias crónicas que se caracterizan por el aumento progresivo de diversos síntomas de tipo motor, sensorial y/o cognitivo/intelectual, que aparecen en distintos momentos de la vida de las personas y afectan de forma distinta según la etapa del ciclo vital en que se manifiesta.

No existen dos personas con EN iguales, cada persona manifiesta diferentes síntomas, dependiendo del área del sistema nervioso lesionada e influye de forma particular su vida personal, familiar, laboral y social. Por ello, no existe un tratamiento estandarizado para cada una de las EN, sino que el abordaje de las mismas se hace a partir de un plan de intervención individualizado, que tenga en cuenta las necesidades de cada persona, así como el estadio de la enfermedad (Jáuregui, 2004).

4.1 Clasificación

En la actualidad la clasificación más habitual de las EN se basa en la topografía lesional y/o la presentación clínica. La zona del sistema nervioso central donde se pierden las neuronas puede ser la corteza cerebral, ganglios basales, tronco-encéfalo, cerebelo o médula espinal. Por ejemplo, las EN de la corteza pueden producir demencia (la EA es la más común) o no; y las enfermedades que afectan a los ganglios basales se dividen entre aquellas que cursan con aumento de los movimientos, como la de Parkinson, y las que provocan escasez de movimientos como la distonía. Sin embargo, esta clasificación es muy imprecisa y tiene muchas limitaciones (Martínez-Serrano, 2004).

4.2 Etiología

Algunas EN tienen una clara base genética, por ejemplo la enfermedad de Huntington. Pero en la mayoría, como en la EA o Parkinson, el número de casos familiares es de apenas el 10%.

En las enfermedades esporádicas siempre se debe buscar un factor ambiental (tóxico, infeccioso, etc.) que sea la causa de la patología. En las EN esta búsqueda ha sido infructuosa. Por todo ello, hoy en día se piensa que la etiología de los casos esporádicos no es claramente ambiental, y probablemente sean una consecuencia de la conjunción en mayor o menor número de ambos factores.

4.3 Evolución clínica

En general los pacientes con EN identifican el inicio de los síntomas pero no de la enfermedad. Muchos sistemas funcionales en el sistema nervioso central son redundantes y todos

ellos tienen una mayor o menor reserva funcional, por ello, los síntomas comienzan cuando las neuronas restantes no son capaces de compensar a las que han desaparecido. Esto quiere decir que para cuando se inician los síntomas de la enfermedad, la destrucción neuronal lleva ya un tiempo de evolución (meses o años). Desafortunadamente hoy en día no se dispone de ningún marcador de enfermedad presintomática y por ello no podemos conocer cuando se presenta realmente la pérdida neuronal. También se puede valorar adecuadamente los hallazgos patológicos característicos de las EN, que se encuentran con frecuencia en las autopsias de las personas ancianas que han fallecido sin tener la enfermedad y no presentar ningún síntoma de estas patologías. Se desconoce si estos hallazgos son normales en el envejecimiento o representan un estado presintomático de una EN (Sancho, 2004)

La pérdida neuronal probablemente es constante a lo largo de la enfermedad. Sin embargo no tiene porque haber una relación lineal entre el número de neuronas restantes y la función: es posible que a partir de un cierto nivel crítico de pérdida neuronal, la sintomatología pueda acelerarse debido a que desaparece completamente la reserva funcional. En todo caso las EN progresan habitualmente de manera lenta y paulatina a lo largo del tiempo, y suelen transcurrir años hasta que llegan a su etapa final. Las EN en general no acortan de manera directa la esperanza de vida, excepto algunas en las que se afectan funciones vitales. Lo que si es cierto es que favorecen las enfermedades intercurrentes que pueden promover una muerte más precoz.

4.4 Tratamiento

Los tratamientos actuales para algunas EN son básicamente para atenuar los síntomas o aumentar la actividad de las neuronas restantes. Cada vez se conoce mejor la cascada de acontecimientos que provocan apoptosis y sus desencadenantes. Este conocimiento ha permitido diseñar estrategias terapéuticas (nuevos medicamentos) que impidan o frenen la apoptosis: antioxidantes, anti-inflamatorios, inhibidores de la apoptosis, moduladores de los neurotransmisores excitotóxicos, etc. También se está investigando como evitar o disolver los acumulos de proteínas neurotóxicas, por ejemplo se está investigando una vacuna para la EA que impida la acumulación de la proteína β -amiloide. Por ultimo, la terapia génica ofrecerá la posibilidad de reemplazar los genes defectuosos que dan lugar a las enfermedades hereditarias. En resumen, hay toda una serie de líneas de investigación para prevenir, enlentecer o frenar la neurodegeneración cuyos resultados prácticos probablemente estarán disponibles a un mediano plazo (Martínez-Serrano, 2004)

V. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Resulta difícil dar una definición concreta de la enfermedad de Alzheimer (EA) desde el momento en que se desconoce su etiología. Eventualmente se le puede definir como un trastorno adquirido y crónico de dos o más de las funciones mentales superiores: memoria, lenguaje, pensamiento y conducta, que lleva inexorablemente a un deterioro cognitivo múltiple e invalidante (Dos Santos y Torales, 2001). La EA es una de las principales causas de demencia, ya que se considera que constituye el 50-70% de las mismas. Una de cada 1000 personas de entre 40 y 65 años de edad padece la EA; entre los 65 y 70 años la enfermedad ocurre en una de cada 50, entre 70 y 80 años, se presenta en una de cada 20 personas, y en una de cada 5 personas de más de 80 años. Es por eso que la demencia, y en concreto la EA, se ha denominado “la enfermedad del siglo” y “la epidemia silenciosa” (Ketzoian, 1994) La EA es la séptima causa principal de muerte en los adultos (según estadísticas de la OMS del año 2002) y, a menos que se desarrollen métodos eficaces para la prevención y el tratamiento, la EA alcanzará proporciones epidémicas para mediados del siglo.

5.1 Antecedentes históricos de la enfermedad de Alzheimer



En noviembre de 1901 ingresó una paciente de 51 años de edad llamada **Augusta D** en el hospital de Frankfurt a causa de un llamativo cuadro clínico que, tras comenzar con un delirio celotípico, inició una rápida y progresiva pérdida de memoria además de alucinaciones, desorientación temporo-espacial, paranoia, trastornos de la conducta y un grave trastorno de lenguaje. Fue estudiada por Alois Alzheimer primero, y después por médicos anónimos hasta la muerte de la paciente en 1906 por septicemia debida a escaras de decúbito y neumonía.

Figura 1. Fotografía de Augusta D., encontrada dentro de su historia clínica, fechada en noviembre de 1902, es decir, un año después de su ingreso en el hospital. La paciente, sin peinar, con cara de estar perdida, ajena a su entorno, está sentada en la cama, con las rodillas flexionadas y las manos cruzadas sobre ellas (tomada de www.medicinainformacion.com).

El cerebro de la enferma fue remitido a Alzheimer, quien procedió a su estudio histológico. El 4 de noviembre de 1906 Alzheimer presentó su observación con la descripción de placas seniles, ovillos neurofibrilares y cambios arterioscleróticos cerebrales. El trabajo se publicó al año siguiente con el título "Una enfermedad grave característica de la corteza cerebral". La denominación del

cuadro clínico como EA fue introducida por Kraepelin en la octava edición de su "Manual de psiquiatría", en 1910 (Martín-Carrasco, 2004). El cerebro de Augusta D ha podido ser estudiado de nuevo y no se han encontrado lesiones microscópicas vasculares, existiendo solamente placas amiloideas y ovillos neurofibrilares, alteraciones descritas anteriormente por Alzheimer (Graeber *et al.*, 1998)

Alois Alzheimer (del cual se muestra una fotografía a la derecha de estas líneas) describió su segundo caso en 1911, fecha en la que también aparece una revisión publicada por Fuller, que comprende a un total de 13 pacientes con EA, con una media de edad de 50 años y una duración media de la enfermedad de 7 años.



5.2 Definición

La EA se puede definir como una entidad clínica y anatomopatológica de tipo neurodegenerativo caracterizada clínicamente por un síndrome demencial progresivo, y patológicamente por la presencia de ovillos neurofibrilares y placas seniles neuríticas en la formación del hipocampo y la neocorteza. Lentamente, la enfermedad ataca las neuronas en todas las partes de la corteza del cerebro, así como algunas estructuras circundantes, deteriorando las capacidades de la persona de controlar las emociones, reconocer errores y patrones, coordinar el movimiento y recordar. En las etapas finales de la enfermedad la persona pierde completamente la memoria y el funcionamiento mental (Martín-Carrasco, 2004).

5.3 Etiología y epidemiología

La etiología de la EA es múltiple. Es hereditaria entre el 1% y el 5% de los casos (**EA genética**); además se conocen cinco factores principales de riesgo genético de la EA:

- A) mutaciones del gen APP en el cromosoma 21;
- B) mutaciones del gen *presenilina* en el cromosoma 14;
- C) mutaciones del gen *presenilina 2* en el cromosoma 1;
- D) alelos *Apo-E* situados en el brazo largo proximal del cromosoma 19 (alelo de riesgo) y
- E) probablemente, una mutación o un polimorfismo de un gen del cromosoma 12 que codifica α -2-macroglobulina.

Cualquiera de las tres primeras mutaciones se asocia con un inicio precoz de la enfermedad entre los treinta y los setenta años. En cambio, los alelos *apo-E* específicos o las alteraciones de la α -2-macroglobulina predisponen a la forma esporádica de inicio precoz de la EA, y aún más a la enfermedad familiar de inicio tardío (Kandel *et al.*, 2001). En el resto de los casos la etiología es multifactorial con diversos factores de riesgo, que incluyen la predisposición genética (evidenciada porque aumenta la frecuencia si se tiene un pariente en primer grado con la enfermedad, y más aún si son varios), la edad (es más frecuente a partir de los 65 años, a partir de los cuales el riesgo se duplica cada 5 años) y factores de riesgo exógenos, ambientales, que parecen favorecer su desarrollo, como ocurre con los traumatismos craneoencefálicos graves.

Según Kandel, en la **EA esporádica**, que suele ser de aparición tardía (es más frecuente a partir de los 65 años), los factores genéticos y ambientales influyen pero se precisa además del factor envejecimiento para padecer la enfermedad.

Cada vez es más abrumadora la evidencia epidemiológica de que los factores de riesgo vascular (diabetes, hipertensión arterial, dietas ricas en grasas, tabaquismo, entre otros), y otros como la intoxicación crónica leve por metales como el cobre, favorecen también el desarrollo de la EA en las personas genéticamente predispuestas. Muchos de esos factores son controlables mediante la dieta, el mantenimiento de un peso corporal adecuado y algunos medicamentos.

En estudios realizados en Europa por el grupo de Hoffman se ha podido comprobar que la demencia presenta una incidencia del 10.7 por 1000 personas-año; 13.1 por 1000 en mujeres y 6.9 por 1000 en hombres (Ketzoian, 1994). La prevalencia de la EA aumenta espectacularmente con la edad, pasando de un 0,6 % en hombres y un 0,8% en mujeres de 65 años a un 11% en hombres y a un 14% en mujeres de 85. A la edad de 90 años, la prevalencia aumenta hasta un 21% en hombres y hasta un 25% en mujeres y, a la edad de 95 años, hasta un 36% en hombres y un 41% en mujeres (DSM-IV-TR, 2003). Se sugiere que la mayor prevalencia de EA en mujeres se asocia con el hipoestrogenismo que inicia en la peri-menopausia (a partir de los 45 años) por el envejecimiento ovárico, y que se hace más significativo conforme la mujer envejece (Ibarra-Ramos, 2003).

En México, al igual que en el mundo entero, la incidencia de este padecimiento se ha acrecentado, debida principalmente al aumento en la esperanza de vida. A partir de los datos de la Organización Mundial de la Salud, en el año 2000, el número de casos de demencia en el mundo era de 25.5 millones y se prevé que en el año 2050 alcance los 114 millones de casos

(Wimo *et al.*, 2003). En México, desafortunadamente, no se cuenta con estadísticas epidemiológicas confiables, ya que las únicas disponibles están basadas en los registros hospitalarios, por lo que las cifras varían entre 220 mil y 350 mil casos (Rivera, 2006).

5.4 Anatomía, Patología e Histología

Aunque se desconocen las causas primarias de la EA, se han producido avances significativos en los últimos años que amplían nuestra comprensión acerca de los factores genéticos y ambientales asociados a esta enfermedad, y acerca de los mecanismos fisiopatológicos que pueden conducir a ella. Esto último constituye un aspecto crítico de la investigación porque ha ayudado a concebir terapias para combatir o frenar el desarrollo progresivo de la EA, y da esperanzas en la búsqueda de marcadores biológicos para poblaciones vulnerables. Los cambios neuropatológicos y bioquímicos en la EA se pueden dividir en dos grupos generales: los cambios estructurales y las alteraciones en los sistemas neurotransmisores.

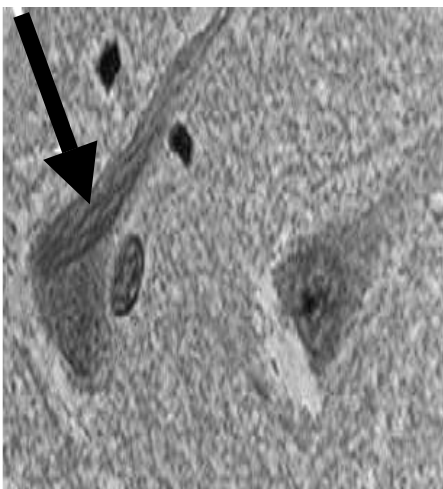


Figura 3 Ovillo Neurofibrilar, inicialmente esta presente en la corteza transentorrinal y luego en otras zonas, especialmente en hipocampo, tomada de www.answers.com

Cambios estructurales: Los cambios estructurales incluyen: las alteraciones del metabolismo de amiloide, los ovillos neurofibrilares (ONF), que son inclusiones filamentosas dentro del cuerpo neuronal y dendritas próximas (Fig. 3), las placas seniles neuríticas (PN), que son depósitos extracelulares formados por un núcleo central denso de sustancia amiloide rodeado de una corona de cúmulos amiloides intercalados de neuritas distróficas con degeneración neurofibrilar, y una reacción inflamatoria con astrocitos y microglia

degenerados (Fig. 4), la pérdida de sinapsis y la muerte neuronal, especialmente en las áreas de asociación cortical y en partes del sistema límbico. En la neocorteza se pierden principalmente neuronas mayores, aunque se producen también algunas alteraciones en las neuronas pequeñas (Munoz y Feldman 2000). Sin embargo, es importante destacar que no todas las zonas cerebrales responden del mismo modo a la

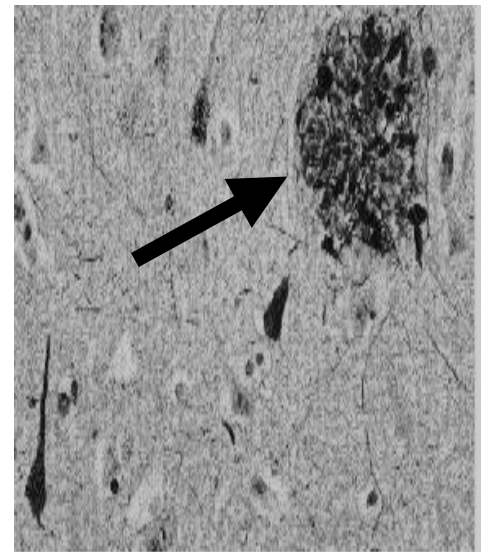


Figura 4 Placa senil neurítica en el hipocampo (región cerebral vinculada a la memoria) de un paciente con Alzheimer. Tomada de Martín-Carrasco (2004)

patología de la EA. El β -amiloide se acumula en zonas afectadas y no afectadas del cerebro, pero sólo produce una respuesta inflamatoria en la corteza de asociación y en las regiones límbicas, lo que conduce a la destrucción del neurópilo y a la formación de PN (Joachim *et al.*, 1989). El proceso de la EA parece iniciarse en la corteza entorrinal, y sigue por un orden jerárquico al hipocampo, al lóbulo temporal anterior y a la corteza frontal y parietal (Braak y Braak 1991; Delacourte *et al.*, 1999). El daño inicial más importante es una desconexión entre el hipocampo y la corteza entorrinal (Hyman *et al.*, 1984).

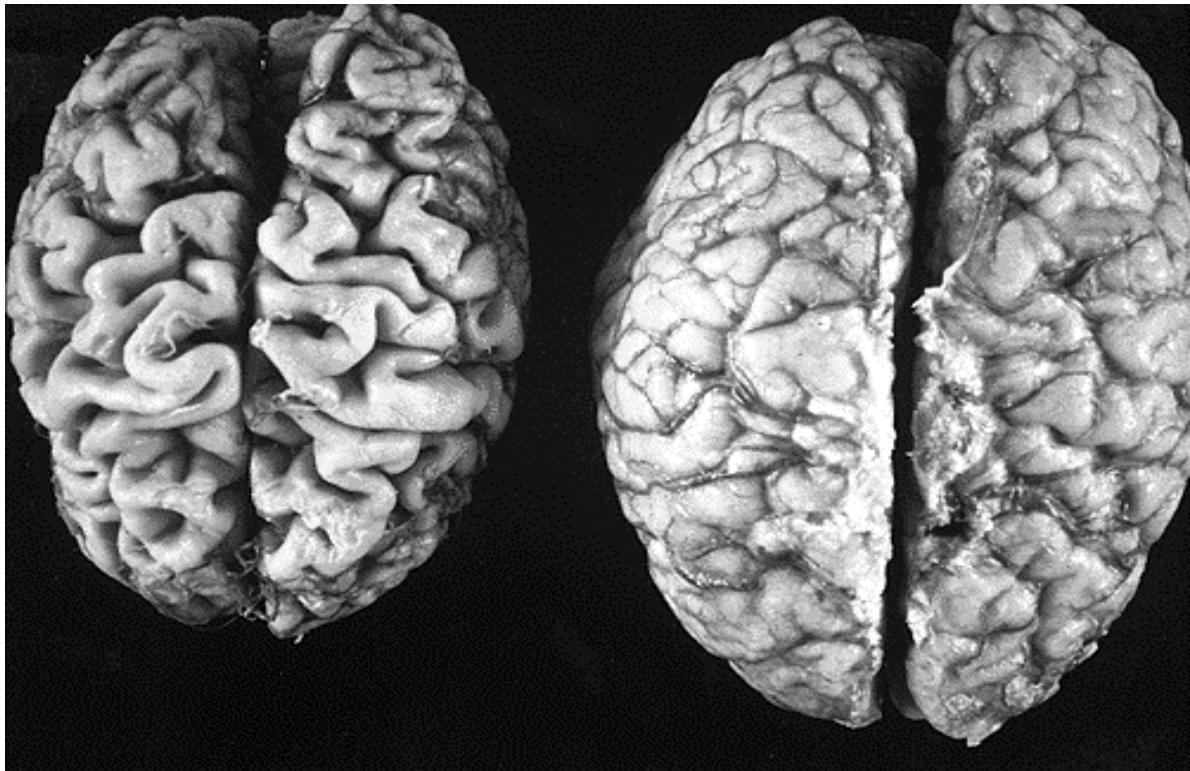


Figura 5 A la izquierda se muestra un cerebro afectado por la enfermedad de Alzheimer y a la derecha un cerebro normal (tomado de Alzheimer's Association)

El elemento fundamental de los depósitos extracelulares es la proteína β -amiloide, que forma fibrillas -constituyendo las placas difusas y las placas neuríticas-, estas últimas con núcleo denso y presencia de neuritas distróficas beta-APP+ (células inmunopositivas a la proteína precursora de β -Amiloide). El β -amiloide se produce por una ruptura anómala de la APP (proteína precursora de amiloide). Cuando la APP es dividida por la α -secretasa, que es la vía normal, el producto resultante es un péptido soluble, eliminado después por el organismo con facilidad. Pero en la EA predomina la división consecutiva de la APP por parte de la β -secretasa primero, y de la γ -secretasa después, formándose entonces el péptido β -amiloide, insoluble, que las neuronas excretan. A continuación, las células de la glía (astrocitos y microglía) intentan -sin éxito- la eliminación del β -amiloide,

generándose un proceso inflamatorio que, junto con el propio efecto tóxico del β -amiloide, contribuye a lesionar a las neuronas.

En cuanto a los depósitos intracelulares, cuyo principal componente es la proteína tau (τ). La proteína τ normal forma los "puentes" que mantienen correctamente unidos los microtúbulos que conforman el citoesqueleto neuronal, pero en la EA (en parte por la acción tóxica del β -amiloide) se produce una hiper-fosforilación anómala de la proteína τ , el paso a una forma insoluble, la fibrilación y la acumulación en el cuerpo neuronal en lugar de los axones y dando lugar a la degeneración neurofibrilar, con la formación de los ONF (Agüera, 2001).

Ambas lesiones (PN y ONF) se pueden encontrar también en el cerebro de ancianos sanos, y lo que en realidad marca el diagnóstico histopatológico es su cantidad y topografía, correlacionándose su número y densidad con la intensidad de la demencia en estos pacientes (Morris *et al.*, 1996)

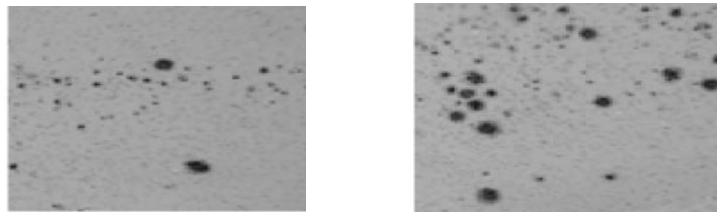


Fig. 6 Placas neuríticas en un cerebro normal y un cerebro con alzheimer

Sistemas neurotransmisores: Uno de los hallazgos más importantes en el cerebro de los pacientes con la EA es la pérdida de neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert (nbM) (Whitehouse, 1981). El nbM envía estímulos a todas las zonas de la neocorteza, especialmente a los lóbulos temporales y áreas de asociación frontal y parietal, y la integridad de este sistema resulta esencial para el funcionamiento cognitivo normal. La mayoría de los estudios neuropatológicos han encontrado que la pérdida de neuronas colinérgicas tiene variaciones considerables en la EA. Existe una reducción significativa de neuronas colinérgicas en los lóbulos temporales (>75%), y una pérdida menor en los lóbulos parietales, frontales y en la región insular (40-75%), seguidas por las zonas motoras primarias y somatosensorial (<30%) (Emre *et al.*, 1993, Geula y Mesulam 1989). Los estudios bioquímicos han hallado una pérdida significativa de actividad de la acetilcolintransferasa (ChAT) cortical y de acetilcolinesterasa (AChE) en los pacientes con EA. La ChAT se localiza sólo en las neuronas colinérgicas presinápticas, mientras que la AChE se encuentra en las vías colinérgicas presinápticas y postsinápticas (Davies y Maloney, 1976). Las reducciones mayores de enzimas colinérgicas tienden a ocurrir en las zonas corticales, especialmente en las zonas del lóbulo temporal.

Estudios iniciales no revelaron cambios en las neuronas dopaminérgicas localizadas en la sustancia negra. Por lo general, cuando la EA coexiste con una pérdida de neuronas en la sustancia negra, lleva el diagnóstico de EA asociada con Enfermedad de Parkinson (DeKosky, 2002)

Otros neurotransmisores se ven afectados durante la EA, como la serotonina y la norepinefrina. Se especula que ambos se encuentran asociados a los síntomas de la conducta y no al deterioro cognitivo de la EA (López, 1996).

5.5 Clínica

Los 10 signos de alarma de la enfermedad de Alzheimer que difunde la Alzheimer's Association de los Estados Unidos, pueden ponernos en guardia al sugerirnos que una persona quizás esté iniciando esta enfermedad, de comienzo habitualmente insidioso (Tabla 1).

Tabla 1: Los 10 signos de alarma de la enfermedad de Alzheimer

- | | |
|-----|--|
| 1. | Pérdida de memoria que afecta a la capacidad laboral |
| 2. | Dificultad para llevar a cabo tareas familiares |
| 3. | Problemas con el lenguaje |
| 4. | Desorientación en tiempo y lugar |
| 5. | Juicio pobre o disminuido |
| 6. | Problemas con el pensamiento abstracto |
| 7. | Cosas colocadas en lugares erróneos |
| 8. | Cambios en el humor o en el comportamiento |
| 9. | Cambios en la personalidad |
| 10. | Pérdida de iniciativa |

Los criterios para el diagnóstico de la Demencia tipo Alzheimer según el DSM-IV-TR (2003) son:

A. La presencia de los múltiples déficits cognoscitivos se manifiesta por:

- (1) deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente)
- (2) una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:
 - (a) afasia (alteración del lenguaje)
 - (b) apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta)

- (c) agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial esta intacta)
- (d) alteración de la ejecución (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)

B. Los déficits cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.

C. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.

D. Los déficits cognoscitivos de los criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores:

- (1) otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan déficit de memoria y cognoscitivos (p. ej., enfermedad cerebro-vascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral)
- (2) enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B12 y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH)
- (3) enfermedades inducidas por sustancias

E. Los déficits no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.

F. La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno del Eje I (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

El motivo de consulta suele ser la pérdida de memoria, especialmente de la memoria reciente. El paciente no recuerda dónde ha dejado las cosas (incluyendo objetos de valor), olvida citas, recados, deja grifos abiertos y fuegos encendidos, y no recuerda a las personas que acaba de conocer, ni es capaz de aprender a manejar los nuevos electrodomésticos (Ver Tabla 2).

El paciente con EA repite una y otra vez las mismas cosas y hace una y otra vez las mismas preguntas, y tiene dificultades para encontrar la palabra adecuada en una conversación, utilizando parafasias y circunloquios. Su rendimiento laboral es cada vez más pobre, y comienza algo más adelante a presentar ideas delirantes, culpando a familiares de esconderle o quitarle las cosas. Luego su aspecto comienza a dejar de preocuparle, y cada vez le cuesta más trabajo seguir una conversación, quedándose con frecuencia sin saber lo que iba a decir. Empieza a retraerse, tendiendo a dejar de salir y a abandonar sus aficiones habituales. Aparecen episodios de desorientación espacial, que inicialmente se refieren sólo a los lugares menos familiares. Su percepción de la realidad es cada vez más pobre, y el cuadro evoluciona con rapidez hacia la

Enfermedad de Alzheimer

demencia grave. Tiene entonces dificultades para vestirse, afeitarse, manejar cubiertos de manera adecuada, duerme mal, está hiperactivo (pero sin finalidad determinada), y a veces se orina en la cama. Pueden aparecer crisis epilépticas y mioclonias, y el paciente camina con lentitud, con el tronco flexionado. Orina y defeca en lugares inapropiados, apenas emite algunas palabras ininteligibles y tiene intensos trastornos del sueño y del comportamiento. Finalmente llega a no poder caminar y a no comunicarse en absoluto, y fallece a causa de los procesos intercurrentes (escaras que se infectan, neumonías, etc.).

Tabla 2: Características clínicas evolutivas de la enfermedad de Alzheimer

	Estadio I (leve) (1-3 años de evolución)	Estadio II (moderada) (2-10 años de evolución)	Estadio III (grave) (8-12 años de evolución)
Memoria	Déficit de aprendizaje, memoria implícita conservada, evocación remota ± alterada	Evocación reciente y remota muy comprometidas	Deterioro grave, desorientación personal
Habilidades visuoespaciales	Atopognosia, dificultad en construcciones complejas	Apraxia constructiva, desorientación espacial	Deterioro grave
Lenguaje	Anomia discreta, disminución de la fluencia, perseveraciones	Afasia mixta, pérdida de comprensión	Ecolalia, palilalia, logoclonia, disartria, mutismo
Praxias		Apraxia ideomotora, pérdida de espacio	Apraxia geométrica, asomatognosia
Cognición	Pérdida de introspección	Acalculia, deterioro del pensamiento abstracto	Deterioro grave
Personalidad	Indiferencia, falta de iniciativa, irritabilidad	Indiferencia, irritabilidad	Desintegración
Síntomas psiquiátricos	Depresión, ansiedad, ideas delirantes	Ideas delirantes, apatía, agresividad	Vociferación
Sistema motor		Deambulación, inquietud, tendencia a la hiperextensión o sedestación	Hipertonía, reflejos primitivos (succión, prensión), rigidez en las extremidades, postura en flexión
EEG		Enlentecimiento del ritmo de fondo	Enlentecimiento difuso
TC/RM		Normal o signos de atrofia cortical	Atrofia cortical marcada
PET/SPECT	Hipometabolismo, hipoperfusión bilateral parietal posterior	Hipometabolismo, hipoperfusión bilateral frontoparietal	Hipometabolismo, hipoperfusión bilateral frontoparietal

ABREVIATURAS: EEG, electroencefalograma; PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética; SPECT, tomografía por emisión de fotones simples; TC, tomografía computarizada. Modificada de Psiquiatría Geriátrica (Agüera, 2001)

VI. TRATAMIENTOS

El objetivo del tratamiento de la EA es prevenir, frenar o invertir el desarrollo del proceso degenerativo. Ha habido avances significativos en el tratamiento de la EA en los últimos 20 años. Sin embargo, en la actualidad, sólo se dispone de medicamentos que pueden frenar el proceso durante un período indeterminado.

6.1 Terapia farmacológica para la cognición

La comprensión de la patología molecular y de la alteración de la neurotransmisión ha conducido a los investigadores a delinear varios enfoques terapéuticos para la EA. Se han sugerido compuestos que pueden modular el procesamiento de la proteína β -amiloide por medio de la inhibición de la actividad de las secretasas (en las PN) (Xu *et al.*, 1996) o la prevención de la agregación de amiloide (Klunk *et al.*, 1998), o que pueden inhibir las cinasas/fosfatasas que participan en la hiperfosforilación de las proteínas tau (en los ONF) (Nuydens *et al.*, 1995; Lee, 1996). Un enfoque nuevo de interés son los anticuerpos administrados periféricamente contra las proteínas β -amiloide en el sistema nervioso central (Bard *et al.*, 2000; Schenk *et al.*, 1999). Este tratamiento, que tiene una eficacia probada en modelos animales (Morgan *et al.*, 2000; Chen *et al.*, 2000), tuvo que interrumpirse en seres humanos debido a los efectos secundarios. No obstante, se cree que este tipo de tratamiento todavía sigue siendo prometedor.

Inflamación

Hay muchas evidencias que señalan que los mecanismos inflamatorios contribuyen a la patología de la EA:

1. Las citocinas inflamatorias, proteínas que forman parte de la cascada del complemento, α -1-antiquimotripsina y células gliales activadas se asocian a la presencia de las PN (McGeer y McGeer 1995), y se ha sugerido que el proceso inflamatorio es necesario en el metabolismo de la placa amiloide (Aisen y Davis 1994);
2. Los marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral alfa aumentan en el suero de los pacientes dementes (Kuller *et al.*, 1996; Collins *et al.*, 2000).
3. Los estudios demográficos han mostrado que el empleo de esteroides y de fármacos anti-inflamatorios no esteroides (AINE) podría reducir el riesgo de padecer EA (Anthony *et al.*, 2000; McGeer *et al.*, 1996),

Con estas bases, existen actualmente varios ensayos que investigan si las medicaciones anti-inflamatorias pueden demorar el comienzo de la EA. Un estudio doble ciego, comparativo con placebo, llevado a cabo en un número reducido de pacientes mostró que la indometacina, un AINE, mejora la función cognitiva en los pacientes con EA después de un seguimiento de seis meses (Rogers *et al.*, 1993). Sin embargo, dos ensayos clínicos mostraron que ni la prednisona (Aisen *et al.*, 2000), ni el diclofenaco/misoprosol (Scharf *et al.*, 1999) mejoraron la función cognitiva en los pacientes. También se están llevando a cabo estudios con inhibidores de la cicloxigenasa 2 (COX2) que ocasionan menos efectos secundarios que los AINEs tradicionales y los esteroides. La COX2 es una enzima clave en la síntesis de los prostanoideos, y además de su efecto anti-inflamatorio, parece modular el estrés oxidativo provocado por el amiloide (Ho *et al.*, 1998; Ho *et al.*, 1999).

Factores de crecimiento neuronal (FCN)

Parece ser que los FCN están disminuidos en las neuronas colinérgicas del nbM (Murer *et al.*, 1999, Scott *et al.*, 1995), lo que sugiere una falta de sustento trófico para esta población neuronal específica (Hock *et al.*, 2000). Además, estudios experimentales han mostrado que se puede reducir el daño en el hipocampo de los modelos de desórdenes neurodegenerativos en ratas y primates mediante compuestos tipo FCN (Fournier *et al.*, 1993), planteando que la administración intracerebroventricular de FCN en pacientes con EA podría mejorar la función cognitiva.

Sin embargo, el problema principal del empleo de compuestos de FCN es que la mayoría de ellos no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, el uso de FCN en la EA continúa siendo un campo de experimentación hasta que se encuentren formas nuevas de administración (Nabeshima y Yamada 2000). Desafortunadamente, los resultados preliminares del estudio de fase II llevado a cabo con diferentes dosis de leteprinim (un FCN, vía oral) en pacientes con EA fueron negativos (véase *Alzheimer's Association Webpage*: www.alz.org). No obstante, algunos investigadores han propuesto el uso de otros agentes orales, como la idebenona y la propentofilina, que pueden aumentar la actividad de los FCN. Otros compuestos neurotrópicos, como el monosialogangliósido GM-1 (i.m, por 12 semanas) no han dado muestras de ser eficaces en los pacientes con EA (Ala *et al.*, 1990).

6.2 Modulación de los sistemas neurotransmisores

Inhibidores de acetilcolinesterasa

Durante varias décadas, se han publicado trabajos que muestran que se puede modular la actividad del sistema colinérgico, especialmente mediante el empleo de los inhibidores de las colinesterasas (ICE). Estudios experimentales han mostrado que la fisostigmina (agonista colinérgico e inhibidor de la acetilcolinesterasa) puede aumentar el rendimiento de la memoria y revertir los efectos de la escopolamina en los individuos que no están afectados por la demencia (Smith *et al.*, 1986, Crowell y Ketchum 1967; Duvosin y Katz 1968). Por lo tanto, el hecho que la ACh es el neurotransmisor más afectado durante la EA, ha sido posible el desarrollo de los ICE como línea principal de tratamiento de la EA. Ciertamente, en 1986, Summers, en conjunto con otros investigadores, demostró que el empleo a largo plazo (durante 12 meses) de la tacrina, un inhibidor de la AChE, mejoró la función cognitiva en los pacientes con EA (citado en Farlow *et al.*, 1992). En 1993, la Food and Drug Administration (FDA, según las siglas en inglés de la Administración para los Alimentos y los Fármacos) de los Estados Unidos aprobó este medicamento como primer tratamiento paliativo de la EA. Actualmente este fármaco se encuentra en desuso por la elevada frecuencia de efectos secundarios, principalmente elevación de las transaminasas hepáticas, que aún siendo reversible requería de controles periódicos y, también, por los problemas gastrointestinales (vómito, náuseas, diarrea y cólicos intestinales), que dificultaban la elevación de dosis a niveles terapéuticos (Musial *et al.*, 2007).

Además de la mejoría cognitiva, parece que los ICE mejoran las síntomas psiquiátricos de los pacientes (Cummings, 2000). Esto parece estar mediado a través del aumento del nivel cortical de ACh o de la inhibición de monoamina oxidasa A y B, o de ambos (Soares y Gershon, 1995).

Otros compuestos colinérgicos

Se han propuesto una gran variedad de terapias para mejorar la actividad colinérgica en los pacientes con EA. La administración de colina y lecitina aumentan la disponibilidad de colina, pero los suplementos alimenticios no han mejorado la función cognitiva en los individuos afectados por la EA (Little *et al.*, 1985; Smith *et al.*, 1978; Renvoize y Jerram 1979; Fovall *et al.*, 1980; Thal *et al.*, 1981; Brinkman *et al.*, 1982; Dysken *et al.*, 1982; Weintraub *et al.*, 1983). Es interesante señalar que a pesar de los resultados negativos con el empleo de estos compuestos, ha habido varios estudios que han utilizado colina o lecitina asociadas con otros tratamientos para la EA, por ejemplo tacrina (Summers

et al., 1986). Sin embargo, es importante indicar que los ensayos con fármacos modernos no utilizan ningún complemento dietético.

Agonistas de catecolamina

Debido a que los estudios clínicos han hallado que el sistema noradrenérgico se encuentra involucrado en el proceso de aprendizaje (Stein *et al.*, 1975) y que los estudios neuropatológicos han hallado pérdida de neuronas adrenérgicas en los cerebros de pacientes con EA (Chan-Palay y Asan 1989), se ha pensado que los agonistas adrenérgicos pueden mejorar la función cognitiva en los pacientes con esta enfermedad. Sin embargo, estudios doble-ciego, controlados con placebo, llevados a cabo con agonistas de los receptores α -2 (clonidina) en pacientes con EA han mostrado resultados negativos (Mohr *et al.*, 1989).

6.3 Compuestos que modulan el estrés oxidativo

Hay una cantidad de mecanismos que protegen el cuerpo humano del daño causado por los radicales libres. Se producen daños en los tejidos cuando se pierde el equilibrio entre estos mecanismos. Como el daño por los radicales libres aumenta con la edad, y existe evidencia del aumento de la peroxidación de los lípidos en los casos de EA (Friedlich y Butcher, 1994), el empleo de una medicación que pueda modular el estrés oxidativo ha sido un paso lógico para el tratamiento paliativo de la enfermedad. Lo que es más importante, la mayoría de los compuestos que pueden modular el estrés oxidativo pueden tener también efectos en otros pasos metabólicos que conducen a la pérdida de neuronas.

Vitamina E

Un trabajo llevado a cabo por el Alzheimer's Disease Cooperative Study (Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer) con dos antioxidantes, α -tocoferol (vitamina E) y selegilina, mostró un posible efecto positivo de la vitamina E en la EA (Sano *et al.*, 1997). Los autores hallaron que el tiempo para alcanzar los objetivos secundarios (muerte, ingreso a una residencia o pérdida de la capacidad para realizar dos de las tres actividades de la vida cotidiana en la escala de puntuación clínica de la demencia) era más largo en los casos de los pacientes que tomaban vitamina E que en aquellos que tomaban selegilina, ambos fármacos o placebo. Sin embargo, el uso de vitamina E o selegilina no modificó el deterioro cognitivo. Estos fármacos fueron seleccionados para el estudio porque la vitamina E es un *scavenger* de radicales libres que limita la peroxidación de los lípidos en

las membranas (Yoshida *et al.*, 1985) y la selegilina inhibe la desaminación oxidativa. Es importante destacar que el tema sobre el uso de vitaminas en demencia no está terminado. Hacen falta estudios que confirmen estas observaciones.

Inhibidores de monoamina oxidasa B (MAO-B)

Hay varios trabajos que encontraron que la selegilina (L-deprenil), inhibidor selectivo de la MAO-B con actividad antioxidante, mejora la función cognitiva (Tariot *et al.*, 1987; Burke *et al.*, 1993) y la conducta en los pacientes con EA (Lawlor *et al.*, 1997). Sin embargo, otros estudios no han confirmado estos hallazgos (Freedman *et al.*, 1998). La milacemida, otro inhibidor de la MAO-B, no ha dado muestras de eficacia en el tratamiento de la EA (Dysken *et al.*, 1992).

6.4 Agentes neuroprotectores

La menantina es un bloqueador no competitivo de los receptores de NMDA y modulador del sistema glutamatérgico (Muller *et al.*, 1995, Gortelmeyer *et al.*, 1993). La D-cicloserina (un antibiótico) es otro bloqueador de receptores de NMDA (Riekkinen *et al.*, 1998). Algunos estudios experimentales han mostrado que este fármaco puede mejorar la función cognitiva en la EA (Tsai *et al.*, 1999), mientras que otros no (Fakouhi *et al.*, 1995). Como se considera que los depósitos de amiloide pueden activar el receptor de NMDA, se ha propuesto que los bloqueadores de los receptores de NMDA pueden evitar la muerte de las células neuronales en la EA. Como la afluencia de calcio es un paso crítico para que se produzca daño neuronal, se ha propuesto que los bloqueadores de los canales de calcio pueden resultar útiles en el tratamiento de la EA (Brorson *et al.*, 1995). Estudios en pequeña escala han hallado que la nimodipina puede mejorar la función cognitiva en la EA (Tollefson, 1990) y que tiene eficacia limitada en la demencia vascular (Pantoni *et al.*, 2000). Existen varias líneas de investigación que sugieren un curso común para el daño neuronal en los trastornos neurológicos (Lipton y Rosenberg, 1994). El exceso de glutamato, activa los canales operados por receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), lo que ocasiona una afluencia excesiva de calcio dentro de las células y conduce al daño neuronal, el calcio acarrea una liberación de glutamato y el ciclo continúa causando un mayor daño neuronal, que es irreversible. Por lo tanto, la menantina y la nimodipina, se han recomendado también para tratar la demencia vascular y el derrame cerebral (Möbius, 1999), los déficits cognitivos provocados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Lipton, 1992) y otros trastornos neurológicos (Parsons *et al.*, 1999).

6.5 Agentes nootrópicos

Derivados cíclicos del ácido γ -aminobutírico han sido considerados tratamientos potenciales de la demencia. Estos agentes se conocen como nootrópicos, lo que quiere decir que “actúan sobre la mente”. Su mecanismo de acción no queda claro, aunque estudios experimentales en animales de laboratorio sugieren que estimulan la síntesis y la liberación de ACh (Friedman *et al.*, 1981; Wurtman *et al.*, 1981; Ferris *et al.*, 1982; Bartus *et al.*, 1981). El prototipo de todo el grupo de agentes nootrópicos es el piracetam y algunos estudios han mostrado beneficios a corto y largo plazo con este compuesto en pacientes con EA (Chouinard *et al.*, 1981; Croisile *et al.*, 1993), especialmente en las funciones de la atención y de la memoria (Growdon *et al.*, 1986). El oxiracetam, un análogo hidroxilado del piracetam, puede mejorar la función cognitiva en la EA y en la demencia vascular (Baumel *et al.*, 1989; Falsaperla *et al.*, 1990), aunque esto no ha sido confirmado por otras fuentes (Green *et al.*, 1992).

6.6 Medicina alternativa basada en hierbas

Hay un aumento considerable del uso de medicinas basadas en hierbas en la neuropsiquiatría (LaFrance *et al.*, 2000), y la que se usa con mayor frecuencia es el *Ginkgo biloba* (Oken *et al.*, 1998). Se estima que más de diez millones de personas tomaron *G. biloba* en los Estados Unidos en el año 1998 (Glisson *et al.*, 1999). Es muy importante conocer que en este país se considera que el *G. biloba* es una preparación basada en hierbas y que se regula como suplemento dietético. Por lo tanto sus fabricantes no están obligados a cumplir con todo el proceso de aprobación estricto que la FDA ha establecido en el caso de los fármacos. Además, no hay ningún control sobre el contenido de los ingredientes activos de cada preparado. Los componentes principales de *G. biloba* son los flavonoides y terpenoides, y estudios experimentales en animales de laboratorio han mostrado que estos compuestos actúan como *scavengers*, son antagonistas del factor de activación de plaquetas, proporcionan protección a las membranas, aumentan los niveles de ácido γ -aminobutírico y de descarboxilasa glutámica, y aumentan la población de receptores muscarínicos (Klein *et al.*, 1997; Sasaki *et al.*, 1999; Taylor, 1986). Existen numerosas publicaciones que han hallado una mejoría cognitiva en el tratamiento de la EA con *G. biloba* (LeBars *et al.*, 1997; Ditzler, 1991; Kanoeski *et al.*, 1996; Wesnes *et al.*, 1987; Hofferberth, 1989, Vorberg *et al.*, 1989) y unas pocas han notificado falta de eficacia (van Dongen *et al.*, 2000). Una revisión de los estudios acerca de *G. biloba* concluyó que los datos son limitados y poco concluyentes, y recomendó la realización de estudios adicionales (Oken *et al.*, 1998). Un estudio comparativo con placebo, que fue sumamente publicitado, mostró que los pacientes que tomaron *G. biloba* no mejoraron en sus funciones cognitivas durante un período de

seis semanas de seguimiento (Waters, 1988). A pesar de que éste fue un estudio muy bien diseñado, el tiempo de seguimiento fue extremadamente corto y por lo tanto estos resultados no despejan completamente la duda que existe sobre el efecto de este compuesto en la EA.

6.7 Terapia con estrógenos

Varias publicaciones indican que los esteroides ováricos (ver capítulo VII) desempeñan un papel crítico en los procesos de la memoria de los individuos sanos y en la EA:

1. Estudios experimentales han hallado que los estrógenos y las progestinas estimulan la sinaptogénesis en el hipocampo de los modelos animales de ratas hembras y machos (McEwen *et al.*, 1997) y modulan el sistema colinérgico (Urani *et al.*, 1998);

2. La ovariectomía y los niveles de 17β -estradiol modulan los niveles de β -amiloide en el cerebro humano (Petanceska *et al.*, 2000);

3. Los estrógenos aumentan la activación de los lóbulos parietales superiores y reducen la activación en los lóbulos parietales inferiores y en el lóbulo frontal derecho durante el almacenamiento de material no oral en los estudios de exploración por neuroimágenes funcionales (Shaywitz *et al.*, 1999);

4. Estudios demográficos sugieren que mujeres post-menopausicas que han recibido terapias de reemplazo hormonal (TRH) corren menos riesgo de padecer la EA (Tang *et al.*, 1996; Waring *et al.*, 1999);

5. Las TRH pueden mejorar la respuesta al tratamiento con los inhibidores de las colinesterasas (ICE) (Schneider *et al.*, 1996).

Sin embargo, dos estudios comparativos con placebo han mostrado que las TRH no modificaron el curso y la progresión de la EA (Henderson *et al.*, 2000; Wang *et al.*, 2000).

Reportes posteriores han sugerido que existe una relación inversa entre la terapia con estrógenos y los síntomas de la EA (McEwen, 2001; Mulnard *et al.*, 2000). Dado que los resultados de los estudios clínicos no son concluyentes debido a factores que aportan heterogeneidad a los ensayos (como tamaño de muestra, tipo de estrógeno utilizado, tipo de demencia, tiempo de tratamiento, edad de los sujetos, entre otros), urge la necesidad de hacer estudios que controlen todas estas variables a fin de obtener resultados confiables, así como conducir estudios clínicos controlados con un grupo placebo.

VII. ESTRÓGENOS

Los estrógenos y los progestágenos son hormonas endógenas que producen gran variedad de efectos fisiológicos. En el caso de las mujeres, dichos efectos comprenden acciones vinculadas con el desarrollo, efectos neuroendocrinos involucrados en el control de la ovulación, preparación cíclica de las vías de reproducción para la fecundación e implantación, y los principales efectos sobre el metabolismo de minerales, carbohidratos, proteínas y lípidos (Goodman y Gilman, 2003).

7.1 Propiedades químicas

El estrógeno natural más potente en seres humanos es el 17 β -estradiol, seguido por la estrona y el estriol (ver figura 7). Cada una de esas moléculas es un esteroide de 18 carbonos, que contiene un anillo fenólico A (un anillo aromático con un grupo hidroxilo en el carbono 3), y un grupo β -hidroxilo o cetona en la posición 17 del anillo D. El anillo fenólico A es la principal característica estructural, de la cual depende la unión selectiva y de alta afinidad a receptores de estrógenos (Jordan *et al.*, 1985; Duax *et al.*, 1988 en Goodman, 2003).

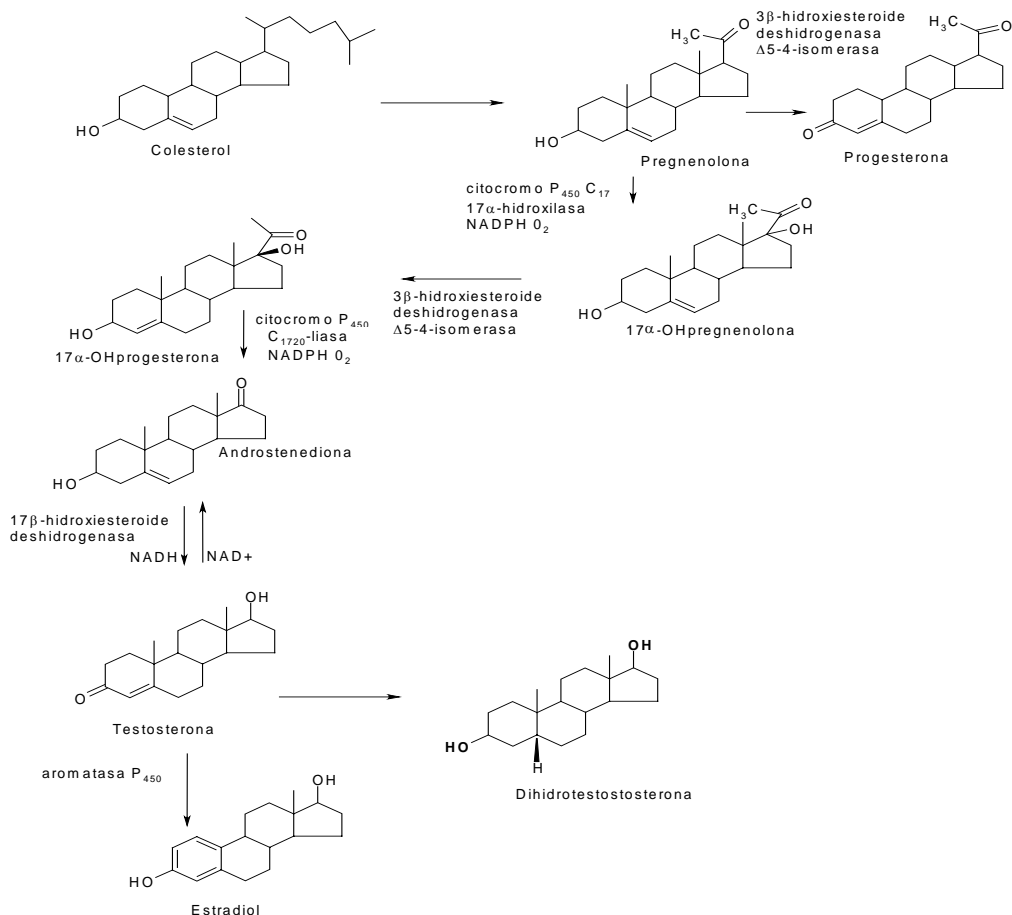


Figura 7: Vía biosintética para los estrógenos. Tomada de Participación de los estrógenos en el efecto de fármacos antidepresivos serotoninérgicos y noradrenergicos. (Cruz-Martínez, 2006)

Los ovarios constituyen la principal fuente de estrógenos circulantes en mujeres premenopáusicas. En varones y en mujeres post-menopáusicas, la principal fuente de estrógenos es el tejido adiposo, donde se sintetiza estrona a partir de dehidroepiandrosterona, un andrógeno de origen adrenal. De este modo, la concentración de estrógenos está regulada en parte por la disponibilidad de precursores androgénicos (Mendelson y Simpson, 1987).

7.2 Mecanismo de acción

Los estrógenos producen sus efectos fisiológicos y farmacológicos por medio de su unión a receptores a estrógenos (RE). Los RE se encuentran en las vías reproductoras femeninas, mamas, la hipófisis, el hipotálamo, hueso, hígado y otros órganos, así como en diversos tejidos en varones. Al igual que otras hormonas esteroides, los estrógenos actúan principalmente por medio de la regulación de la expresión de genes. El mecanismo de acción genómico es mediado por la unión del estrógeno a RE intracelulares, una superfamilia de receptores nucleares que funcionan como factores de transcripción ligando-activando (Österlund *et al.*, 1998). Existen dos tipos de receptores intracelulares a estrógenos, los RE α y los RE β , los cuales tienen diferencias importantes en el sitio de unión a la hormona, y tales diferencias son las responsables de que posean una afinidad de unión diferente a los diversos compuestos esteroideos sintéticos (McEwen, 1999). En cuanto a su distribución en cerebro, ambos subtipos de receptores son expresados en áreas restringidas, predominantemente estructuras del sistema límbico. En humano, el RE α es expresado predominantemente en hipotálamo y amígdala, indicando un papel principal de los RE α en la modulación de las acciones neuroendocrinas reproductivas y autónomas, así como acciones emotivas y asociativas, y procesos de memoria emocional. Por su parte, los RE β parecen predominar en áreas importantes que participan en la cognición, funciones motoras y de memoria declarativa, tales como corteza entorrinal, formación hipocampal cerebral y tálamo (Österlund *et al.*, 1998).

7.3 Acciones vinculadas con la función reproductiva femenina

El desarrollo sexual en mujeres parece deberse de manera primaria a los estrógenos (Ver Tabla 3), no obstante actualmente se sabe que los andrógenos pueden tener una participación en dicho proceso. En las niñas, los niveles plasmáticos de estrógenos aumentan en la pubertad y alcanzan valores de 30 pg/ml que aumentan hasta los 200 pg/ml al llegar la menarquia, o poco después.

Tabla 3: Efecto de los estrógenos en diferentes etapas de la vida en la mujer.

ESTRÓGENOS
<p>En la pubertad: los estrógenos estimulan el crecimiento del útero, mediante un efecto directo sobre receptores a estrógenos, generan crecimiento y desarrollo de la vagina, trompas de Falopio y senos y determinan la figura femenina al controlar los depósitos de grasa, desencadenan el brote de crecimientos puberales tanto de huesos largos como del crecimiento del vello axilar y púbico y la pigmentación de la región genital. Contribuyen a la oclusión de las epífisis. Tienen efectos importantes sobre la personalidad y la respuesta sexual.</p>
<p>Durante el ciclo menstrual: Causan proliferación endometrial y secreción de moco transparente en el cuello del útero, junto con la maduración del epitelio vaginal. Ejercen retroalimentación positiva y negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis y provocan la maduración del epitelio vaginal.</p>
<p>Durante el embarazo: los estrógenos causan el crecimiento del sistema de ductos en las mamas e hipertrofia miometrial, la pigmentación regional de pezones y areolas junto con retención de líquidos y aumento del aporte sanguíneo uterino.</p>
<p>Efectos celulares: los estrógenos causan la producción de receptores de progesterona, de tal manera que la respuesta a la progesterona depende de la estrogenización; la progesterona no tiene efecto en el individuo masculino.</p>
<p>En el cerebro: los estrógenos actúan modulando la regulación de los sistemas neuroendocrinos autónomos y aquellos asociados con la reproducción. Participan como factores tróficos que mantienen la plasticidad neuronal.</p>

Modificada de Menopausia: De los bochornos a la osteoporosis y la depresión, Ibarra-Ramos, 2003

Los estrógenos aumentan la síntesis de un conjunto de proteínas a través del hígado, entre las que se encuentran la transferrina, ceruloplasmina y las proteínas fijadoras transcortina o globulina enlazante de corticoesteroides (CBG) y globulina fijadora de testosterona y estrógeno (TBG). Asimismo, tienen un efecto sobre el sistema cardiovascular y sobre el mecanismo de coagulación de la sangre, favoreciendo una disminución en el tiempo de coagulación y un aumento en el número de plaquetas.

Existe un periodo, unos pocos años antes de la menopausia, conocido con el nombre de perimenopausia, en los cuales comienza la declinación de la función gonadal con alteraciones en la duración y en las características del sangrado, hasta la menopausia que es la última menstruación espontánea en la mujer; la perimenopausia continúa después de la última menstruación hasta que se

establece la post-menopausia. La perimenopausia se caracteriza por una serie de signos y síntomas debidos fundamentalmente a la carencia hormonal por envejecimiento de los ovarios; incluye síntomas vasomotores (bochornos, sofocos, vértigos, cefaleas y sudoraciones nocturnas), psíquicos (ansiedad, irritabilidad, insomnio y depresión) y genitourinarios (sequedad vaginal, incontinencia urinaria e infecciones). La piel y mucosa se adelgazan, pierden elasticidad y se tornan secas. La falta de estímulo trófico hace que el cabello se caiga. Los cuadros articulares pueden dar manifestaciones similares a la artritis. La pérdida de la elasticidad muscular produce mialgias y el efecto a largo plazo de la deficiencia de estrógenos se refleja sobre el esqueleto, el aparato cardiovascular y el cerebro. La osteoporosis, la enfermedad cardiovascular y la enfermedad de Alzheimer son las condiciones más severas a las cuales están expuestas las mujeres posmenopáusicas. La sensibilidad del eje hipotalámico-hipofisario a la retroalimentación estrogénica disminuye con la edad (Ibarra-Ramos, 2003).

La edad de aparición de la menopausia es muy variable, oscila generalmente entre los 47 y 52 años según diferentes países y autores. La deficiencia de las hormonas ováricas durante la menopausia se inicia con la disminución en la producción de inhibina, aún con niveles normales de estradiol serico, luego falla la producción de progesterona y se hacen presentes síntomas como distensión abdominal, tensión mamaria, cefaleas, cambio de carácter, etc.; posteriormente ocurre la disminución de la producción estrogénica con el inicio de síntomas como aumento de peso, vértigos, ansiedad, insomnio, depresión, osteoporosis, disminución de la memoria, etc.; y finalmente la carencia total de estrógenos da origen al aumento de las hormonas folículo estimulante (HEF) y luteinizante (HL), (ver figura 7).

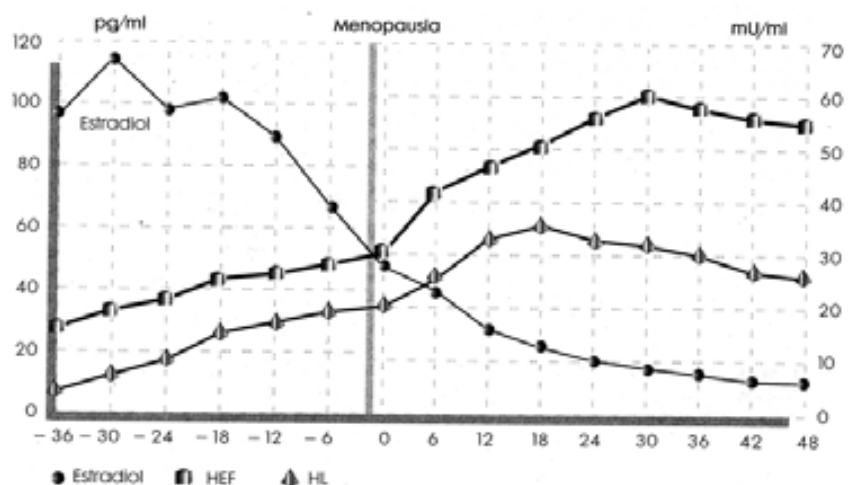


Fig. 8 Cambios en los niveles de estradiol, hormona folículo estimulante (HEF) y hormona luteinizante (LH) durante la perimenopausia y la post-menopausia (Tomada de Menopausia y cerebro, Zarate 1998)

Por lo anterior, las aplicaciones más frecuentes de esos compuestos son la hormonoterapia de restitución en posmenopáusicas y la anticoncepción, aunque los medicamentos y las dosificaciones específicos que se utilizan en esas dos situaciones son diametralmente diferentes. Aun cuando los anticonceptivos orales, como el etinil-estradiol y el valerato de estradiol, se utilizan de manera primaria para prevenir el embarazo, también generan importantes beneficios para la salud, más allá de la anticoncepción. En mujeres posmenopáusicas la TRH más utilizada son los estrógenos conjugados (EEC) que se obtienen de la orina de la yegua, de los cuales se han identificado diez compuestos: estrona, 17α -estradiol, 17β -estradiol, equilín, 17α -dihidroequilín, 17β -dihidroequilín, equilenin, 17α -dihidroequilenin, 17β -dihidroequilenin, $\Delta^{8,9}$ -dehidroestrona (Zhao y Díaz-Brinton, 2006).

7.4 Efecto de los estrógenos en procesos de aprendizaje y memoria

Los efectos no reproductivos de los estrógenos han sido profundamente documentados a lo largo de varias décadas. Estudios tanto clínicos como pre-clínicos han demostrado que los estrógenos participan en la cognición, la regulación afectiva, los procesos de ansiedad, entre otras funciones. Además, se sabe que los estrógenos regulan la plasticidad neuronal activando genes que participan en la producción de factores neurotróficos y de crecimiento neural.

Los estudios clínicos que han usado TRH para la reducción de síntomas cognitivos, específicamente sobre memoria, son diversos, aunque la mayoría de ellos usaron EEC como TRH, en una dosis equivalente (1.25 mg/día). Estudios observacionales han encontrado una asociación entre la TRH y el decremento en la incidencia de EA: Ohkura y cols. (1994) señalaron que en mujeres mayores de 70 años, la TRH produjo un efecto benéfico en pacientes con EA, indicando reducción de los síntomas de demencia en 10 de las 15 pacientes tratadas con estrógeno; las causas del efecto negativo en las 5 pacientes restantes no se discute ampliamente. En un estudio cohort Paganini-Hill y cols. (1994) encontraron que un mayor consumo de estrógenos en la peri- y post-menopausia puede prevenir la EA. En tanto que ensayos clínicos, controlados con un grupo con EA que recibe placebo, indican que los estrógenos son efectivos para tratar la EA, el trabajo de Asthana y cols. (1999) provee evidencia de que la administración de estrógeno por corto tiempo mejora la cognición en mujeres post-menopáusicas diagnosticadas con probable EA; en contraste, Henderson y cols. (2000) demostraron que en mujeres mayores de 75 años, no existe diferencia en la función cognitiva entre el grupo tratado con estrógeno y el grupo con placebo, esta última investigación presenta limitaciones metodológicas como un pequeño número de pacientes y corto período de

tratamiento (16 semanas). El estudio conducido por Mulnard y cols. (2000) usó un número grande de sujetos y un largo período de tratamiento pero también identificó que no existían diferencias en la mejora cognitiva entre 2 grupos tratados con estrógeno y el grupo con placebo. Como puede observarse, hay una gran variedad de estudios en los que se ha pretendido usar la TRH como tratamiento preventivo o curativo de la EA en mujeres posmenopáusicas, sin embargo, los resultados son contradictorios por lo que no se puede dar una conclusión definitiva sobre el caso. Es probable que las diferencias metodológicas entre los estudios reportados influyan en el resultado.

Por otra parte, la TRH es usada con discreción debido a los efectos colaterales que se presentan al usarla, pero podrían encontrarse más beneficios de haber estudios que controlen todas las variables (edad de inicio de tratamiento, tiempo de tratamiento, tipo de estrógeno) que conducen a un resultado negativo. La información de los efectos colaterales de la TRH no se conoce ampliamente debido al sesgo de publicación, es decir, cuando los resultados negativos o los efectos adversos de las investigaciones se omiten ya sea por rechazo de la revista donde se pretenden publicar, o por decisión del propio investigador.

VIII. META-ANÁLISIS

Existen diferentes maneras de evaluar el efecto de un tratamiento sobre una población que padece cierta enfermedad. Las formas más usadas por los investigadores son los estudios clínicos: los estudios observacionales se caracterizan porque el efecto de una condición se determina en una población que el clínico no puede manipular, en tanto que los ensayos clínicos se caracterizan porque los investigadores parten de una población elegida de acuerdo a ciertos criterios de inclusión, y posteriormente forman grupos aleatorizados a los cuales asignan cierta condición o tratamiento (Zolman, 1993).

Cuando el efecto de un tratamiento o manipulación está en duda, es factible recurrir a métodos estadísticos que agrupen los resultados de los diversos estudios reportados en la literatura científica, con el fin de llegar a una conclusión respecto a dicho tratamiento o manipulación, y plantear nuevas hipótesis. Entre estos métodos estadísticos se encuentra el meta-análisis. El término fue introducido por primera vez en 1976 dentro del campo de las ciencias de la educación para designar “todo análisis estadístico de una gran colección de resultados de la literatura individual, con el propósito de integrar los resultados”. Puesto que el método utiliza como *datos* los estadísticos reportados en cada publicación, entonces un meta análisis es un análisis estadístico de varios análisis reportados. Desde sus inicios en el campo de la medicina, el meta análisis se ha utilizado para integrar los resultados de ensayos clínicos aleatorizados, pero también se le ha encontrado utilidad en estudios de tipo observacional (EPIDAT 3.1, 2006)

El meta-análisis es un tipo de revisión sistemática con rigor científico lo cual hace que sean sumamente atractivos para los investigadores. En primer lugar, el meta análisis permite una generalización de los resultados con ventajas sobre los estudios individuales, es decir, presenta mayor validez externa ya que las muestras de los distintos estudios provienen de diferentes lugares y con diferentes poblaciones. En segundo lugar, al aumentar la potencia estadística, incrementa la capacidad de para encontrar diferencias significativas, pero también ayuda a identificar fuentes de diferencia entre los estudios. Los resultados de un meta-análisis ayudan al planteamiento de hipótesis que podrían ser puestas a prueba en ensayos más elaborados, y permiten la identificación de fuentes de heterogeneidad. Además, son poco costosos y no requieren gran apoyo logístico, contrario a un estudio clínico de cualquier tipo. De hecho, el paso más importante en un meta análisis es la revisión bibliográfica, ya que los resultados y la interpretación del meta análisis dependen de la validez de la pregunta de investigación, de los criterios de inclusión de los estudios, y de la calidad de los estudios incluidos.

Cabe destacar que este tipo de estudio estadístico también tiene desventajas, entre las que vale la pena mencionar preguntas de investigación poco definidas, criterios de inclusión muy abiertos, una pobre revisión de los datos de la literatura, la baja calidad de los artículos, fuentes de heterogeneidad de los mismos (algunas reportadas pero otras no), el sesgo de selección de los artículos -es decir, cuando no se consideran artículos publicados en lengua no inglesa-, y el sesgo de publicación, es decir cuando se eligen como únicos los trabajos reportados en la literatura científica cuando existen otros que seguramente no están reportados por decisión de los editores. Estos puntos deben tomarse en cuenta para discutir los resultados del meta análisis (EPIDAT 3.1, 2006)

Los datos que se analizan en un meta-análisis son los reportados de acuerdo al tipo de estudio, por ejemplo, si son estudios observacionales se obtienen los *odds ratio* (razones de ventajas), con el fin de identificar el riesgo relativo, y si son ensayos clínicos aleatorizados, controlados con un grupo placebo o control, se obtienen las medias \pm la desviación estándar, o el error estándar, para identificar la diferencia de medias.

Los resultados de un meta-análisis incluyen prueba y gráficas que indican la heterogeneidad, pruebas estadísticas que indican sensibilidad (para reconocer el probable sesgo de publicación), y el riesgo relativo o la diferencia de medias que se ilustran con una tabla, y gráficas con el efecto y peso de cada estudio, y con la suma de todos los estudios. Estos resultados ayudan a distinguir el efecto total de un tratamiento o manipulación; si los datos se ordenan cronológicamente, también permiten identificar a partir de cuando comenzó a ser efectivo un tratamiento, y bajo que condiciones.

IX. JUSTIFICACION

Actualmente existen métodos estadísticos que permiten el análisis de grupos de datos provenientes de diferentes fuentes, en los que se considera como muestra los resultados de los artículos. A este procedimiento estadístico se le denomina meta-análisis. Ya que existen dificultades para poder llevar a cabo estudios experimentales extensos o reproducir los realizados anteriormente, el meta-análisis ha llegado a ser una herramienta valiosa para determinar si ciertas manipulaciones tienen efecto sobre un sistema que se desea estudiar (por ejemplo, sobre poblaciones de pacientes).

Si bien, algunos estudios clínicos sugieren que la TRH en mujeres post-menopáusicas mejora la cognición, previene el desarrollo de demencia y disminuye la severidad de los síntomas de demencia; otros indican un efecto deletéreo de la TRH. Un estudio de meta-análisis previo (Yaffe *et al.*, 1998) sugiere una ligera mejoría terapéutica de los síntomas de demencia por la TRH, dicha investigación incluye resultados de pacientes que sufren demencia por causas diversas (EA, padecimientos vasculares, etc.), y no analiza con detalle si el efecto de los estrógenos es preventivo o terapéutico. Para el caso particular de la EA, el análisis de Yaffe y cols. no mostró información concluyente acerca del efecto de la TRH, ya que sólo cuatro estudios fueron incluidos, su TRH era de corta duración, y el número de sujetos estudiados era bajo.

La falta de resultados concluyentes nos lleva sugerir otra revisión de la literatura actualizada, para determinar la asociación entre el uso de TRH en mujeres post-menopáusicas, y la disminución del riesgo de padecer EA, o el efecto de la misma terapia como un tratamiento de la demencia tipo EA.

9.1 HIPÓTESIS

Si el hipoestrogenismo en las mujeres post-menopáusicas favorece la aparición, o incrementa la severidad de los síntomas de demencia asociados a la EA, entonces la TRH con estrógenos podría prevenir la EA o reducir la sintomatología de la enfermedad en estas pacientes.

9.2 OBJETIVO GENERAL

El objetivo general de este estudio es analizar, de datos obtenidos de la literatura, si la TRH en mujeres post-menopáusicas es eficaz para prevenir o abatir los síntomas de demencia asociados a la EA.

9.3 Objetivos Particulares

Objetivo particular 1. Analizar, de datos de la literatura, si la TRH reduce el riesgo de padecer demencia tipo EA en mujeres post-menopáusicas.

Objetivo particular 2. Analizar, de datos de la literatura, si la TRH mejora los síntomas de demencia en mujeres post-menopáusicas con EA.

X. METODOLOGÍA

10.1 Recopilación de la información

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica en las bases de datos MEDLINE y PsychoINFO, a partir de 1985 hasta 2006, utilizando las palabras clave: *estrogen*, *hormonal restitution therapy*, *hormone replacement therapy*, *estrogen replacement therapy*, *menopause*, *double-blind*, *placebo-controlled studies*, *memory* y *Alzheimer's disease*, las cuales se combinaron para obtener los resúmenes. La búsqueda también se realizó mediante la revisión del listado de bibliografía citada en algunos artículos.

Los artículos en texto completo fueron obtenidos de Internet (28 artículos en formato PDF y OVID), y en el Centro de Documentación e Información del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, la Facultad de Química de la UNAM, el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, el Hospital General de México, el Centro Médico Nacional Siglo XXI y el Instituto de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (10 artículos). Los artículos que no se encontraron en estos sitios fueron solicitados directamente a los autores (1 artículo), o recuperados a través del servicio de recuperación bibliográfica del Instituto de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (3 artículos).

10.2 Selección de estudios

Se eligieron estudios prospectivos de asociación caso-control así como controlados con un grupo placebo; éstos incluyeron población de mujeres en etapas post-menopáusica (51 a 99 años) y perimenopáusica (45-50 años). La selección de los estudios observacionales se hizo con base en un diagnóstico presuncional, y algunas veces confirmado, de EA, del uso de una terapia de restitución hormonal (predominio del uso de estrógenos conjugados), y un periodo de tratamiento de al menos 6 meses; la dosificación y la vía de administración de la TRH no fueron considerados como criterios de inclusión. Los estudios también incluyeron mujeres con menopausia fisiológica o quirúrgica, sin límite de edad para fines del estudio, de diferentes etnias (algunas veces sin especificar). Aunque es deseable incluir la paridad, el estado civil y otras variables que pudieran enriquecer el análisis, no siempre se contó con esta información. Se excluyeron estudios con terapias combinadas de estrógenos y progesterona, o estrógenos y otras progestinas, con sujetos que mostraban demencia atribuida a otras causas (por ejemplo, de origen vascular), así como estudios que no mostraban comparación con controles.

Los estudios controlados con placebo se escogieron con base en los criterios de inclusión antes mencionados, y el efecto de la TRH sobre la cognición se evaluó usando la escala Mini-Mental State Examination (MMSE), que es el test utilizado en la mayoría de los estudios y del cual se puede obtener un indicador de deterioro cognitivo.

10.3 Obtención de los datos

Se obtuvieron los siguientes datos para cada uno de los estudios: autores, año de publicación, región, número de casos y controles, número de respondedores a tratamiento, edad de las pacientes, origen étnico, pruebas psicológicas o de laboratorio, tipo de terapia y duración. Para los estudios observacionales se obtuvieron los *odds ratio* (razones de ventajas) de asociación de TRH y EA, en tanto que para los estudios controlados con placebo se obtuvieron las medias \pm s.e.m. de los grupos con tratamiento y placebo. Es necesario destacar que el primer tipo de diseño nos permite reconocer una respuesta binaria (enfermos /sanos) en tanto que los estudios controlados con placebo arrojan respuestas continuas (puntaje del MMSE).

La tabla para el meta-análisis de artículos observacionales-prospectivos se construyó tomando en cuenta las siguientes categorías: a) enfermos expuestos, b) no enfermos expuestos, c) enfermos no expuestos, d) no enfermos no expuestos, considerando “enfermo” a los sujetos con EA, y como “exposición” la administración de TRH. Para llevar a cabo el análisis de los estudios controlados se tomó en cuenta: n1) tamaño de la muestra, m1) media de la muestra, ee1) error estándar de la muestra para el grupo placebo y n2) tamaño de la muestra, m2) media de la muestra, ee2) error estándar de la muestra para el grupo con TRH.

10.4 Análisis estadístico

Los resultados, tanto de los estudios observacionales como de aquellos que fueron controlados con placebo, fueron analizados con el programa EPIDAT, Programa para Análisis Epidemiológico de Datos Tabulados, Versión 3.1 (Enero 2006).

Los datos fueron inicialmente analizados con el modelo de factores fijos, que asume que existe un único efecto en la población de estudio, y no toma en cuenta la variabilidad de los resultados entre los distintos estudios (EPIDAT, 2006). La heterogeneidad de la muestra se analizó mediante la prueba Q de DerSimonian y Laird. Dado que los estudios observacionales mostraron alta heterogeneidad, para un segundo análisis se excluyeron aquellos reportes que aportaron mayor

heterogeneidad. El resultado de la prueba Q fue complementado con gráficos que ayudaron a la visualización de los estudios que favorecen la heterogeneidad. El resultado del meta-análisis de los estudios observacionales se expresó como *odds ratio* (OR) o razones de ventajas, que es una razón que cuando es mayor a 1 indica que los sujetos tienen un riesgo incrementado de padecer la enfermedad; por el contrario, un OR menor a 1 sugiere protección hacia la patología. El resultado del análisis de estudios controlados con placebo se expresó en diferencia de medias, entre mayor sea la diferencia entre el grupo tratado y el placebo, hay mayor efecto del tratamiento (TRH).

Ambos tipos de estudios fueron analizados con el modelo de efectos fijos, que presupone que el efecto es el mismo para toda la población. Dado que los estudios controlados con placebo fueron pocos, que mostraron alta heterogeneidad y que incluyeron un bajo número de sujetos, el meta análisis se cambió al modelo de efectos aleatorios, una técnica estadística que incorpora la variabilidad de la muestra (EPIDAT, 3.1, 2006)

Los resultados del meta análisis incluyen la prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird, que junto con el gráfico de Galbraith se complementan en el aporte de la heterogeneidad dada por cada estudio. El meta análisis propiamente dicho se ilustra con una tabla de que incluye, en el eje de las X la medida de efecto considerada (*odds ratio* o diferencia de medias), el intervalo de confianza y el peso de cada estudio de acuerdo al modelo de meta análisis (efecto fijos o aleatorios), y en el eje de las Y los estudios en orden cronológico. La tabla se complementa con un gráfico que incluye el efecto global del meta análisis y la suma total de sujetos incluidos en el análisis.

XI. RESULTADOS

11.1 Resultados de estudios observacionales

La tabla 4 (ver apéndice II) muestra los datos de todos los estudios que se eligieron en la revisión bibliográfica. Todos los artículos fueron publicados en inglés. Diecinueve estudios fueron llevados a cabo en Estados Unidos, seis en Japón, uno en Holanda y uno en Italia. El total de 27 incluyó tanto estudios observacionales como controlados con grupo placebo. Se identificaron dieciocho artículos observacionales para evaluar riesgo de EA en usuarias y no usuarias de TRH. Cuatro estudios fueron eliminados debido a que no cumplían con los criterios de inclusión. Los artículos eliminados fueron los de Fillit *et al.*, (1986), Ohkura *et al.*, (1994b, 1995) y Henderson *et al.*, (1996).

La tabla 5 muestra los datos (número de sujetos) provenientes de los 14 artículos que fueron incluidos en el análisis.

Tabla 5: Datos que fueron incluidos en el meta-análisis, provenientes de 14 artículos observacionales-prospectivos que analizan el riesgo de padecer EA en usuarias y no usuarias de TRH.

Estudios	Año	Enfermos expuestos	No enfermos expuestos	Enfermos no expuestos	No enfermos no expuestos
1. Paganini-Hill A	1994	28	137	43	147
2. Brenner	1994	52	58	55	62
3. Henderson VW	1994	10	17	128	75
4. Mortel K	1995	10	29	83	119
5. Tang MX	1996	156	147	968	810
6. Paganini-Hill A	1996	96	578	150	615
7. Kawas C	1997	9	220	25	217
8. Baldereschi M	1998	3	183	89	1293
9. Sooter AJ	1999	6	18	98	86
10. Waring	1999	33	175	189	47
11. Seshadri S	2001	15	53	44	168
12. Zandi P	2002	58	26	742	1040
13. Henderson VW	2005	87	192	339	353
14. Roberts RO	2006	28	26	216	216

La tabla incluye los autores, el año de publicación y el número de sujetos en cada condición.

En la figura 9 se muestran los OR calculados para cada estudio, así como el intervalo de confianza (IC). Claramente, se observa que la mayor parte de los estudios cuentan con un OR menor a 1 (panel A), indicando que el tratamiento con TRH reduce el riesgo para padecer EA (total OR .6397). El meta-análisis acumulado (panel B) confirma el efecto de protección de la TRH sobre la EA.

Resultados del meta-análisis de catorce estudios que analizan el riesgo de padecer EA en mujeres que consumieron TRH

A)

Estudio	OR	IC	Efecto fijo
Paganini-Hill A	0.6987	0.411 - 1.186	5.16
Brenner D	1.0107	0.600 - 1.702	5.33
Henderson VW	0.3347	0.150 - 0.791	2.09
Mortel K	0.4944	0.228 - 1.069	2.43
Tang MX	0.8880	0.695 - 1.133	24.37
Paganini-Hill A	0.6810	0.514 - 0.901	18.46
Kawas C	0.3551	0.162 - 0.778	2.35
Baldereschi M	0.2382	0.074 - 0.760	1.07
Waring SC	0.0469	0.028 - 0.076	6.03
Slooter AJ	0.2925	0.111 - 0.770	1.54
Seshadri S	1.0806	0.557 - 2.095	3.30
Zandi P	3.1267	1.950 - 5.013	6.50
Henderson VW	0.4718	0.351 - 0.633	16.78
Roberts RO	1.0769	0.611 - 1.896	4.52
TOTAL	0.6397	0.5672 - 0.7216	

B)

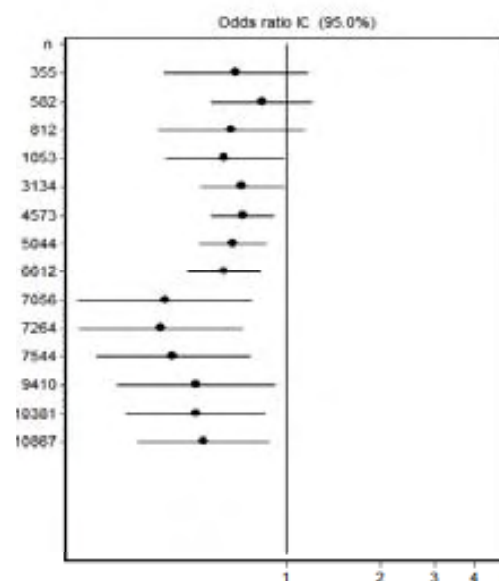


Fig.9. El panel A muestra las razones de ventaja (Odds ratio, OR), el intervalo de confianza y el valor de efecto fijo para cada artículo. El panel B muestra los cambios en el OR conforme aumenta el tamaño de la muestra. Los resultados indican una disminución del riesgo de padecer EA en pacientes usuarias de TRH.

La prueba de Dersimonian y Laird indica, con un intervalo de confianza del 95% y un $\alpha = 0.05$, que los datos son heterogéneos ($p=0.001$), causado fundamentalmente por los datos de Tang *et al.*, 1996; Waring *et al.*, 1999 y Zandi *et al.*, 2002, que caen fuera de las bandas de confianza de la gráfica (figura 10).

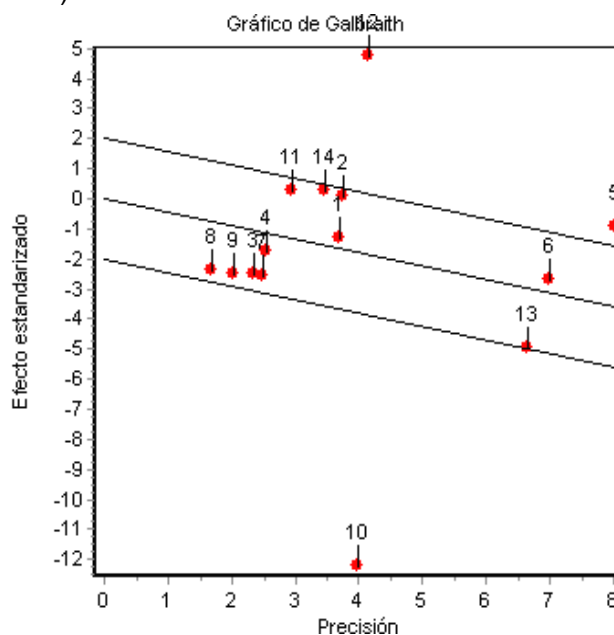


Fig. 10 La gráfica muestra que tres estudios salen de las bandas de confianza lo que favorece una alta heterogeneidad de los datos.

Al hacer el análisis eliminando los datos con alta heterogeneidad se observa que los resultados se mantienen en la misma tendencia (figura 11), es decir, hay un menor riesgo de padecer EA en sujetos que consumieron TRH (OR 0.6143).

Resultados del meta-análisis de estudios prospectivos después de eliminar los estudios con alta heterogeneidad

A)

Estudio	OR	IC (95.0%)	E. Fijos
Paganini-Hill A	0.6987	0.4113 - 1.1868	8.1873
Brenner	1.0107	0.6000 - 1.7024	8.4521
Henderson VW	0.3447	0.1501 - 0.7916	3.3242
Mortel K	0.4944	0.2286 - 1.0693	3.8614
Paganini-Hill A	0.6810	0.5146 - 0.9012	29.2700
Kawas C	0.3551	0.1620 - 0.7782	3.7330
Baldereschi M	0.2382	0.0746 - 0.7604	1.7054
Slooter AJ	0.2925	0.1111 - 0.7703	2.4514
Seshadri S	1.0806	0.5572 - 2.0958	5.2381
Henderson VW	0.4718	0.3517 - 0.6330	26.6068
Roberts RO	1.0769	0.6114 - 1.8969	7.1704
TOTAL	0.6143	0.5279 - 0.7149	

B)

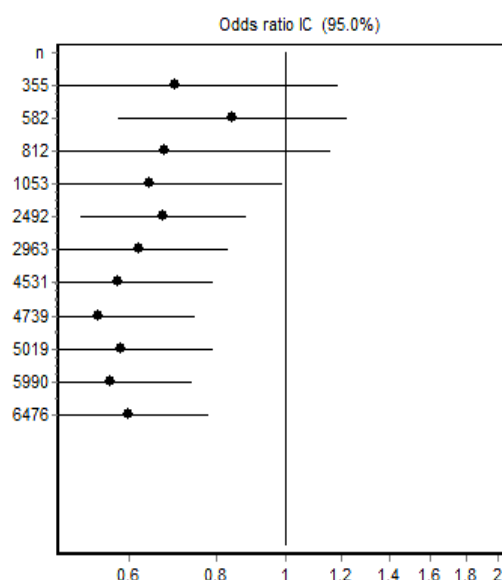


Fig. 11. El panel A muestra los OR, el intervalo de confianza y el valor de efecto fijo (que se aplica en grupos de datos homogéneos) para cada artículo y el panel B muestra los cambios en el OR conforme aumenta el tamaño de la muestra. Los resultados son similares a los obtenidos con los estudios con alta heterogeneidad.

11.2 Resultados de estudios controlados con placebo

La tabla 6 incluye los estudios que se eligieron para hacer el análisis de diferencia de medias. Al realizar el meta-análisis de los estudios controlados con placebo se tomaron en cuenta las puntuaciones del Mini-Mental State Examination (MMSE), que es el test utilizado en la mayoría de los estudios. Se identificaron 9 artículos controlados con placebo para evaluar el efecto de la TRH sobre pruebas de cognición, pero se eliminaron los datos de Honjo *et al.*, (1989, 1993), Henderson *et al.*, (2000), Asthana *et al.*, (2001), Levine y Battista (2004) ya que no cumplían con los criterios de inclusión. La Tabla 6 muestra los datos de los estudios incluidos en el meta-análisis.

Tabla 6: Datos de cuatro estudios controlados con placebo que analizan el efecto de la TRH sobre los puntajes del MMSE, en mujeres post-menopáusicas, con EA. Se muestra el número de sujetos (n), las medias (m) y el error estándar de la media (ee) para los grupos con placebo y TRH, respectivamente

Estudio	año	n1	m1	ee1	n2	m2	ee2
Ohkura T	1994	15	11.3	1.5	15	13.8	2.0
Asthana S	1999	6	20.8	5.1	6	21.0	3.6
Wang PN	2000	23	16.4	2.5	24	16.3	3.3
Mulnard R	2000	39	18	4.1	81	17.5	3.7

La prueba de Dersimonian y Laird indica, con un nivel de confianza del 95%, un $\alpha = 0.05$, que existe evidencia de heterogeneidad ($p < 0.001$) establecida fundamentalmente por el estudio de Ohkura *et al.*, 1994, ya que cae fuera de las bandas de confianza de la gráfica (figura 12).

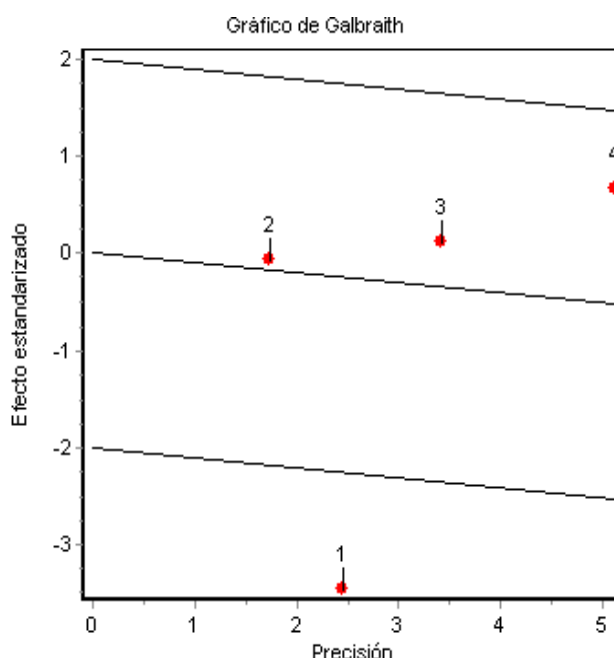


Fig. 12 La gráfica muestra que existe heterogeneidad en los estudios controlados con placebo.

En la figura 13 se muestran las diferencias de medias calculadas para cada estudio, así como el intervalo de confianza (IC). El modelo de efectos fijos indica que la diferencia de medias tiende a 0 (d -0.1020), es decir, que el efecto de la TRH y el placebo es el mismo para pacientes post-menopáusicas con EA. Sin embargo, cuando los datos se analizan en el modelo de efectos aleatorios se observa (fig. 14) que hay un efecto positivo, aunque sutil, de la TRH sobre la cognición (d -0.2852). Este modelo de efectos aleatorios se utiliza cuando la heterogeneidad de la muestra es estadísticamente significativa.

Resultados del meta-análisis de estudios controlados que analizan el efecto de la TRH en la cognición

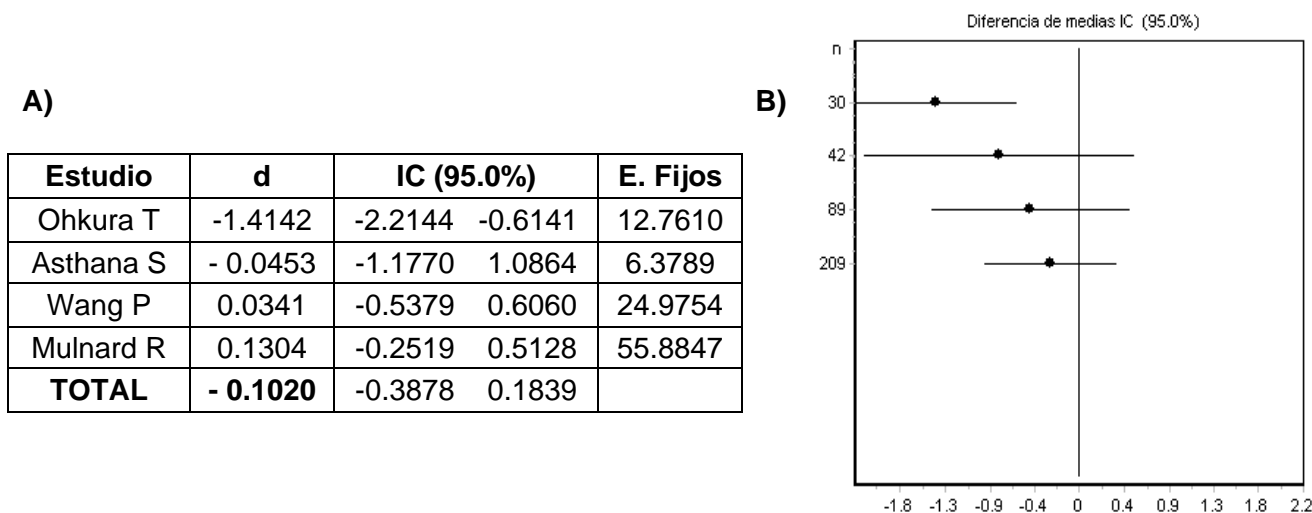


Fig. 13 El panel A muestra las diferencias de media, el intervalo de confianza y el valor de efecto fijo para cada artículo y la gráfica B muestra los cambios en la diferencia de medias conforme aumenta el tamaño de la muestra. Los resultados indican que la TRH no es eficaz para prevenir la pérdida de memoria.

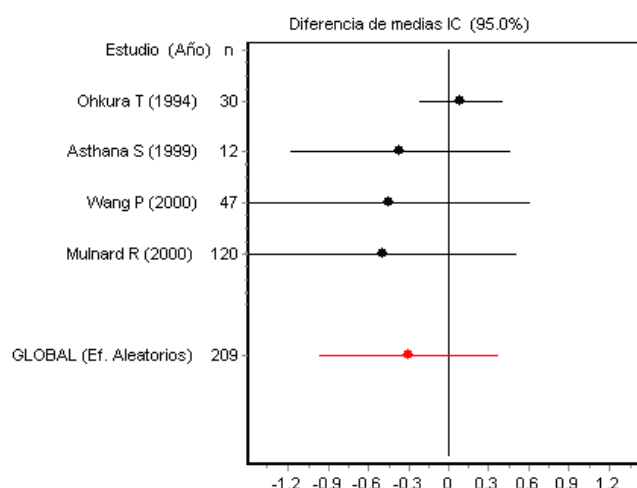


Fig. 14 La grafica muestra que, bajo el modelo de efectos aleatorios, el efecto de la TRH sobre la pérdida de memoria en pacientes post-menopáusicas es diferente del placebo.

XII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados del presente trabajo pueden resumirse de la siguiente manera:

El meta-análisis de estudios observacionales indicó que la TRH fue efectiva para reducir el riesgo de demencia tipo EA en mujeres post-menopáusicas que habían consumido por largo tiempo el tratamiento: las mujeres que consumieron una TRH por al menos seis meses tuvieron mayor protección para la EA que aquellas que no la tomaron o que la consumieron durante un menor tiempo. En estudios controlados con placebo, la diferencia de medias indicó que la TRH fue efectiva para disminuir el deterioro cognitivo (evaluado mediante el MMSE) que mostraron algunas pacientes post-menopáusicas respecto al placebo, aunque este efecto fue mucho más sutil debido a la muestra tan pequeña y a la heterogeneidad de los estudios.

12.1 Meta-análisis

Desde sus inicios en el ámbito de la Medicina, el meta-análisis se ha utilizado mayoritariamente para combinar resultados de ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, en los últimos años sus aplicaciones ya no se reducen únicamente a los ensayos clínicos, sino que es frecuente encontrar aplicaciones en estudios observacionales, de dosis-respuesta, o en estudios de evaluación de pruebas diagnósticas (EPIDAT, 3.1).

Los meta-análisis son tipos de revisión sistemática de rigor científico, y poseen una serie de particularidades que los hacen especialmente atractivos. En primer lugar, el meta-análisis permite una mayor generalización de sus resultados respecto de los estudios individuales, es decir, presenta una mayor validez externa ya que las muestras de los distintos estudios no provienen de la misma población. En segundo lugar, al aumentar la potencia estadística, además de incrementar la capacidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas, también permite aumentar la precisión en la estimación del efecto, a través de intervalos de confianza más estrechos. En tercer lugar, el meta-análisis permite valorar las discrepancias entre los resultados de distintos estudios y sugerir hipótesis explicativas de esta heterogeneidad. Finalmente, la realización de un meta-análisis es menos costosa y plantea menores problemas logísticos que la realización de un ensayo clínico aleatorizado con una gran muestra de pacientes (EPIDAT, 3.1, 2006).

En nuestro estudio, el meta-análisis del efecto de la TRH sobre la enfermedad de Alzheimer fue aplicado usando dos diferentes tipos de muestra: a) estudios observacionales que incluyeron a un

gran número de pacientes, mujeres post-menopáusicas con síntomas de demencia tipo EA, las cuales utilizaron como TRH, con dosis y tiempos de tratamiento diferentes, y b) sobre estudios controlados, en los que se incluyó un grupo placebo además del grupo con TRH, que incluyeron mujeres post-menopáusicas, con síntomas de demencia tipo EA, y un número de sujetos menor al de los estudios observacionales.

12.2 Estudios sobre la TRH y EA

Históricamente el tratamiento de la EA con TRH, al parecer queda registrado a partir de 1986; los primeros estudios, concentraron poblaciones de mujeres en etapa post-menopáusica, con avanzada edad (mayores de 70 años), las cuales presentaban toda la sintomatología de la EA, con demencia severa. En estas pacientes, la TRH básicamente de estrógenos conjugados, produjo una mejoría de la sintomatología cognoscitiva y afectiva, pero de forma muy discreta. Estos estudios fueron de diseño abierto, por lo que no incluían un grupo de pacientes con EA como control, o con placebo (Ohkura *et al.*, 1994b, 1995; Honjo *et al.*, 1989), por lo que aunque los resultados fueron interesantes y dieron la pauta para otros estudios con un mayor número de sujetos, no pueden ser incluidos en un meta-análisis.

En la siguiente etapa, de 1999 a 2006, los estudios comenzaron a ser más extensos, con poblaciones más numerosas, diferentes diseños (retrospectivos, caso-control, cohort), diferentes esquemas y tipos de tratamiento hormonal, y lo que encontraron en la mayoría fue una protección a la EA con la TRH (Slooter *et al.*, 1999; Waring *et al.*, 1999; Seshadri *et al.*, 2001). Cabe destacar que un estudio observacional controlado con placebo conducido por Henderson y cols. (2005) indicó que el beneficio de la TRH es mayor cuando las mujeres se encuentran en el período de perimenopausia, 50-63 años (OR, 0.35), respecto a la post-menopausia en rangos de edad de 64-71 años (OR, 0.86), o en 72-99 años (OR, 0.97), lo que sugiere que el efecto benéfico de la TRH es más significativo en mujeres más jóvenes. La única desventaja es que la EA de tipo esporádico generalmente se presenta a edades más avanzadas, y sólo la EA genética da inicio en personas más jóvenes, lo que dificulta la interpretación de los resultados. En nuestro trabajo se determinó, que el uso prolongado de una TRH en mujeres post-menopáusicas reduce el riesgo de padecer la EA, indicado por los *odds ratio* (razones de ventaja) <1 , y en consecuencia, de mostrar alteraciones cognoscitivas asociadas al envejecimiento.

Las características de la TRH utilizada en los diferentes estudios incluidos en el meta-análisis de estudios observacionales varió desde una TRH de estrógenos conjugados, a una TRH con un solo

tipo de estrógenos. En algunas ocasiones, la duración del tratamiento no se especifica claramente, pero en la mayoría de los estudios fue mayor a 6 semanas, hasta un período de 10 años o más. Esta variable, tiempo de tratamiento, no fue considerada como criterio de inclusión para el meta-análisis, ya que sólo era de nuestro interés conocer la asociación de la TRH con el riesgo de padecer la enfermedad. Sin embargo cabe destacar que el estudio que incluyó mujeres con 10 años de consumo, o más, indicó que este tiempo de tratamiento se asoció a una baja tasa de la EA en mujeres post-menopáusicas. El estudio discute que tiempos menos de consumo de TRH no fueron efectivos, lo cual pone en discusión los tiempos de tratamiento seleccionados en los estudios aleatorizados, controlados con un grupo placebo, los cuales en su mayoría emplean TRH de 8 semanas de duración.

Algunos estudios observacionales incrementaron la heterogeneidad de la muestra (Tang *et al.*, 1996, Waring *et al.*, 1999 y Zandi *et al.*, 2002). Como puede observarse en la tabla 4, esta heterogeneidad pudo ser dada por factores tales como la etnicidad o la edad de las pacientes, los cuales se mencionan en algunos de los estudios; sin embargo, la mayor parte de los estudios carecen de información que podría ser relevante para explicar la heterogeneidad, como el número de hijos por paciente, la religión, el estado civil, el apoyo social, etc. (Bocchino, 2006). Como una estrategia, en nuestro análisis se eliminaron los estudios que aportaron alta heterogeneidad (ver figura 10, panel A), y el resultado fue similar al previo, es decir, la TRH produjo protección para la EA. Este resultado en combinación con el anterior refuerza el dato de que la TRH es efectiva para reducir la tasa de EA en pacientes post-menopáusicas.

Los estudios controlados con grupo placebo indicaron resultados similares a los obtenidos con estudios observacionales, en este caso la diferencia de medias destacó que el efecto de la TRH mejoró las alteraciones cognitivas (evaluadas con el MMSE) y este resultado fue diferente del placebo. Un primer análisis con el modelo de efectos fijos no indicó una diferencia de medias entre los grupos; esto puede atribuirse a la alta heterogeneidad entre estudios, concedida por el bajo número de estudios (n=4), el reducido número de sujetos y el tipo de tratamiento. Por esta razón fueron nuevamente analizados con el modelo de efectos aleatorios que presupone una muestra heterogénea. De esta forma, la diferencia de medias entre los grupos con TRH y placebo se acentuó. Este efecto, sin embargo, es más sutil respecto al encontrado en estudios observacionales, lo cual podría deberse principalmente al tiempo de tratamiento, que es menor a 8 semanas, y al bajo número de pacientes incluidos en el estudio, por lo que sería necesario realizar más estudios controlados con placebo tomando en cuenta estos dos factores. Además destaca que el mayor efecto benéfico fue producido por el tratamiento con 17beta-estradiol, en vez de EEC, lo que apoya la propuesta de usar

un estrógeno idéntico al que se produce naturalmente en las mujeres. Datos de investigación pre-clínica y básica apoyan esta idea (Zhao y Diaz-Brinton, 2006).

Las ventajas de los estudios observacionales sobre los controlados con placebo son que el número de sujetos es grande por lo que exhibe mayor potencia estadística, pero una de las desventajas es que no se puede elaborar una relación causal entre tratamiento y condición médica. Además, una desventaja de los estudios observacionales es que el tiempo de consumo de TRH podría ser extenso, y no es recomendable debido a los efectos adversos o colaterales, como el cáncer (Stahlberg *et al.*, 2003). Los estudios observacionales que incluimos en el análisis reportan algunos efectos adversos, como sangrado menstrual en una baja proporción de mujeres, turgencia, coloración de los pezones y en un estudio reportó cáncer en las pacientes que tomaron TRH.

Los estudios controlados, que incluyen un grupo con placebo, tienen como ventaja que un mismo grupo posee las mismas características ya que son seleccionadas antes de ingresar al ensayo, por ejemplo, por edad, por condición médica, tiempo posterior a la menopausia, entre otras variables a controlar. Además, puede analizarse con precisión el efecto del tratamiento, ya que existe un grupo que consume el placebo; al respecto, se ha reportado que existe un efecto producido por recibir un tratamiento aunque este no tenga un efecto intrínseco, como en el caso del placebo (Simon *et al.*, 2001). Las desventajas de este tipo de estudios es que no se puede dar un tratamiento de largo plazo por las mismas características de la TRH (Stahlberg *et al.*, 2003). Así, el efecto benéfico de la TRH sobre los síntomas de la EA podría estar enmascarado por una menor temporalidad del tratamiento. Otra desventaja de este diseño es que se realiza fundamentalmente con un bajo número de sujetos reduciendo el poder estadístico (Zolman, 1993). Tomando en cuenta estos resultados, resultaría interesante llevar a cabo estudios controlados con estrógenos que tengan menor capacidad estrogénica, y mayor actividad en tejidos como el sistema nervioso central o el hueso.

Los meta-análisis realizados anteriormente, como el de Yaffe y cols. en 1998, sólo presentan cuatro estudios (3 estudios observacionales Fillit *et al.*, 1986; Honjo *et al.*, 1989; Ohkura *et al.*, 1994a y 1 estudio controlado Honjo *et al.*, 1993) en los que se evalúa la TRH y la EA; cuentan con un número bajo de sujetos, una corta duración del tratamiento e incluyen a sujetos con un severo grado de demencia, así como un menor número de palabras en la búsqueda de base de datos. El otro meta-análisis realizado por Hogervorst y cols. en el 2000 evalúa el deterioro cognitivo en mujeres postmenopáusicas, usando un menor número de palabras en la búsqueda de base de datos y los estudios que toman en cuenta son de los años 1984 a 2000. Por lo que consideramos que la principal aportación del presente trabajo es que se realizó una búsqueda más extensa y actualizada de la

literatura, el tema se concentra en la EA y la relación que tiene con los estrógenos y además se realizaron dos diferentes meta-análisis en 1) estudios observaciones y 2) estudios controlados con placebo.

12.3 Mecanismo de acción de la TRH

La idea de que las hormonas periféricas (o fluidos corporales) influyen en el ánimo y la conducta es muy antigua. Sin embargo, hasta hace poco se basaba principalmente en observaciones, anécdotas clínicas e interpretaciones. Durante los últimos 20 a 30 años, muchos estudios han examinado la influencia de las hormonas periféricas en el flujo sanguíneo cerebral, los receptores, las enzimas, las membranas celulares, la transducción de señales, y otros procesos en el SNC que supuestamente están implicados en la regulación del estado de ánimo y el comportamiento. Además, se han encontrado en el cerebro receptores para varias hormonas (Halbreich, 1997).

Esta información, junto con la observación clínica de anomalías hormonales asociadas a los síntomas de ánimo y comportamiento anormal, y a cambios hormonales involucrados en varios trastornos mentales llevó a la idea de que las hormonas o intervenciones hormonales podrían aplicarse como tratamientos (Halbreich, 1997) .

La etiología de la EA es múltiple por lo que los tratamientos como la TRH podrían estar actuando en diferentes niveles del SNC. Se han propuesto varios mecanismos de acción de los estrógenos que explicarían la declinación cognitiva asociada con la reducción de los niveles de estrógenos y el efecto protector de estos sobre la EA.

Las hormonas esteroideas, particularmente los estrógenos, se han considerado también como anti-oxidantes en las enfermedades neurodegenerativas. En estudios donde se evalúa la peroxidación de lípidos se ha encontrado que los estrógenos atenúan la peroxidación de lípidos producida por exposición a β -amiloide, H₂O₂, glutamato y haloperidol. De forma interesante, algunos autores identificaron que la posición C3 del anillo fenólico A de la estructura de los estrógenos es requisito indispensable para la protección antioxidante en el SNC (para revisión ver Díaz-Brinton, 2001). Dicho anillo parece ser necesario y suficiente para la protección por un mecanismo anti-oxidante. A diferencia de los otros mecanismo de protección neuronal que se limitan a un reducido número de moléculas con actividad estrogénica, el mecanismo anti-oxidante es compartido por un elevado número de estrógenos sintéticos y naturales (fitoestrógenos, por ejemplo, las isoflavonas) (para revisión ver Díaz-Brinton, 2001).

Uno de los marcadores histopatológicos de la EA son las PN que están compuestas principalmente de cúmulos de β -amiloide. Los estrógenos podrían regular la producción de la proteína precursora de amiloide, estimulando el metabolismo de sus secretasas y reduciendo la acumulación de la β -amiloide (Jaffe *et al.*, 1994). Recientemente, se llevó a cabo una investigación, en el que probaron por separado y en combinación a los diferentes estrógenos que componen el EEC y evaluaron la viabilidad neuronal y la sobrevivencia de neuronas del cerebro anterior en un modelo *in vitro* de deterioro neuronal producido por β -amiloide. Los autores encontraron que la formulación completa de EEC (en una concentración equivalente a la plasmática después de la administración de 0.625 mg/día) redujo la tasa de muerte neuronal producida por β -amiloide (Brinton *et al.*, 2000). Al probar los estrógenos por separado identificaron que todos, con excepción de la estrona y del 17 β -dihidroequilín, fueron eficaces para reducir la tasa de muerte neuronal provocada por el β -amiloide. Otro parámetro evaluado, la viabilidad neuronal, fue mayor cuando las células fueron pre-tratadas con 17 β -estradiol (E2), estrona y $\Delta^{8,9}$ -dehidroestrona. La combinación en pares de estos últimos tres estrógenos fue más eficaz que la administración por separado para aumentar la viabilidad de las neuronas después de la intoxicación con la proteína (Zhao y Diaz-Brinton, 2006). A la fecha, aunque ya existen modelos de EA provocada por la acumulación de la proteína β -amiloide y a hiperfosforilación de la proteína tau (Carroll *et al.*, 2007), sería interesante evaluar *in vivo* la combinación de estrógenos que ha probado ser más eficaz *in vitro* para contrarrestar el deterioro neuronal provocado por β -amiloide. Además, los efectos neuroprotectores de los estrógenos puede implicar, por lo menos en parte, la modulación de la expresión de moléculas que intervienen en el control de la apoptosis. El estradiol aumenta significativamente la expresión de Bcl-X_L en los cultivos de neuronas del hipocampo, y esta inducción se asocia con una reducción de la apoptosis inducida por el β -amiloide (Green y Simpkins, 2000).

En la EA genética o hereditaria, que se presenta en etapas tempranas de la vida, se ha identificado que uno de los factores de riesgo involucra el genotipo de Apolipoproteína $\epsilon 4$. En adultos mayores que presentan la enfermedad, el genotipo Apolipoproteína $\epsilon 4$ no es la única causa para padecer EA, ya que otros factores como el status hormonal podrían contribuir a la aparición del síndrome. Al respecto, algunos reportes básicos indican una interacción entre el genotipo $\epsilon 4$ y el estradiol en el deterioro neuronal tipo EA (modelo de deafferentación del giro dentado por lesión de la corteza entorrinal, CE). Stone y cols. en 1998 demostraron que en hembras *Wild-type* (ratones salvajes), la lesión de la CE induce nuevas proyecciones al giro dentado provenientes de otras estructuras distintas a la CE; dichas proyecciones neuronales fueron disminuidas por la ovariectomía, junto con una reducción del RNA mensajero para Apo-E, lo que indica una participación de los estrógenos en la proliferación celular subsecuente a la lesión. La restitución hormonal con E2 revirtió

los efectos de la ovariectomía sobre estos marcadores de proliferación neuronal. Como se esperaba, en las hembras “*knock-out*” para Apo-E no se encontró una respuesta sobre la proliferación neuronal ante la manipulación del estatus hormonal (ovariectomía y reemplazo con E2) (Stone *et al.*, 1998), lo cual sugeriría que tener el alelo de riesgo puede incrementar la vulnerabilidad de los sujetos para sufrir modificaciones en sus procesos de plasticidad neuronal.

La hipótesis colinérgica es una de las más aceptadas para explicar el deterioro cognitivo en la EA (McEwen *et al.*, 1997). Los estrógenos estimulan la producción de conexiones sinápticas y el crecimiento de las neuronas colinérgicas, que constituyen un sistema muy alterado en la EA. Los efectos neurotróficos de los estrógenos se producen a través de la estimulación del crecimiento de neuronas colinérgicas, o la modulación de las concentraciones de factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) o el factor de crecimiento neural (NGF) (Singh *et al.*, 1995; Simpkins *et al.*, 1997). De hecho se ha reportado que existen neuronas colinérgicas que proyectan al hipocampo y a la corteza cerebral, que tienen receptores para factores de crecimiento y para estrógenos (McEwen *et al.*, 1997). Directamente sobre el sistema colinérgico, los estrógenos incrementan la actividad de la ChAT, y la captura de colina por neuronas presinápticas y los niveles de la ChAT y su RNA mensajero. Dado que los déficits colinérgicos son muy marcados en la EA, los estrógenos podrían reducir el progreso de la EA por regulación colinérgica (McEwen *et al.*, 1997). En pacientes con EA, la presencia del alelo Apo-E $\epsilon 4$ está inversamente correlacionado con la actividad ACh, la respuesta a la tacrina y la densidad de las neuronas colinérgicas (Poirier *et al.*, 1995, citado en Stone *et al.*, 1998). Se ha hipotetizado que el decremento de los niveles de Apo-E asociado con el genotipo $\epsilon 4$ inhibe el transporte de fosfolípidos necesarios para la producción de colina, mediado por los mecanismos previamente descritos (Poirier *et al.*, 1995, citado en Stone *et al.*, 1998). Estudios conductuales han demostrado que un régimen sub-crónico de estradiol incrementa el número de receptores a NMDA en la región CA1 del hipocampo, y mejora la ejecución de las ratas hembra en una prueba de memoria; estos resultados fueron equivalentes a los obtenidos con un inhibidor de la ChAT (que incrementa los niveles de ACh) (Daniel y Dphanich, 2001). Por lo tanto, la TRH, además de remodelar la arquitectura neuronal en caso de deterioro por reducción de la Apo-E (Stone *et al.*, 1998) también podría retrasar la aparición de la EA, o mejorar el deterioro cognitivo, por activación directa del sistema colinérgico en neuronas que proyectan al hipocampo.

12.4 TRH Y Cáncer

La incidencia de cáncer de mama varía sustancialmente de país a país y aún entre grupos étnico- raciales dentro de un país. Una gran cantidad de datos experimentales y epidemiológicos

apoyan una correlación entre hormonas esteroideas sexuales ováricas y carcinogénesis mamaria. La evolución del conocimiento acerca de los mecanismos de la acción de los estrógenos representa uno de los más importantes avances en la actualidad. Uno de los brazos de tratamiento del Women's Health Initiative (WHI) incluyó más de 16000 mujeres postmenopáusicas entre 50 y 80 años de edad quienes tomaron TRH combinada, usando EEC, 0.625 mg/día más acetato de medroxiprogesterona (AMP), 2.5 mg/día, o placebo. El estudio se diseñó para durar 8.5 años, pero fue suspendido a los 5 años porque el número de casos de cáncer de mama había alcanzado el límite de seguridad pre-especificado. El riesgo relativo para cáncer invasivo de mama y accidente cerebral estuvo aumentado, aunque el riesgo absoluto fue muy pequeño (<0.5%). El riesgo relativo para fracturas de cadera, cáncer intestinal, se redujo, aunque el riesgo absoluto también fue igualmente pequeño. Para 10.000 mujeres tomando TRH cada año comparadas con las que no toman TRH, habría unos 8 casos adicionales de cáncer invasivo de mama, 7 de ataques cardíacos, 8 accidentes cerebrales, y 8 embolismos pulmonares. Sin embargo, habría 6 casos menos de cáncer intestinal y 5 menos de fracturas. Es importante recordar que los hallazgos globales del WHI se reportaron para las mujeres postmenopáusicas que no tenían una indicación para TRH, el sólo régimen de TRH no producía ni riesgo ni beneficio en el 99% de la población (Prentice, 2008)

12.5 Consideraciones finales

Cada mujer vive la menopausia de manera distinta, algunas tienen pocos o ningún síntoma, mientras que en otras se presentan en mayor cantidad y mucho más intensos, tal es el caso de padecer EA en la etapa de post-menopausia. Ejercitarse diariamente, evitar el consumo excesivo de bebidas alcohólicas, café y cigarrillos, así como tener una alimentación balanceada baja en grasas y harinas; y rica en frutas, fibras y alimentos con calcio y tener apoyo familiar desempeña un papel fundamental para reducir estos síntomas, sobrellevar mejor el paso por esta etapa de la vida y disminuir el riesgo de padecer EA.

En la actualidad se han sintetizado fármacos que emulan las propiedades de los estrógenos pero poseen diferentes grados de afinidad por los receptores a estrógenos periféricos y centrales; a estos se les conoce como moduladores selectivos de los receptores a estrógenos (SERM's por sus siglas en inglés) que incluyen medicamentos como el tamoxifeno y raloxifeno. Se ha demostrado que los SERM's son útiles para reducir la osteoporosis y algunos tipos de cáncer de seno. Yaffe y cols. (2005) además demostraron que un tratamiento de largo plazo (3 años) con raloxifeno en mujeres post-menopáusicas disminuyó en 95% el riesgo de padecer deterioro cognitivo moderado, EA, y cualquier deterioro físico. En estudios *in vitro* en modelos de deterioro neuronal por β -amiloide

también demostraron que los SERM's, en concentración no tóxicas, producen un incremento de la viabilidad neuronal (O'Neill *et al.*, 2004). Esta evidencia sugiere que es necesario reconsiderar las TRH con nuevos fármacos que produzcan mejoría en los síntomas de la EA, con menores riesgos para las pacientes.

12.6 Conclusión

Diversos estudios epidemiológicos han hallado una asociación entre la TRH y la disminución de padecer EA; el meta-análisis realizado en nuestro trabajo permite confirmar esta información además de aportar evidencia sobre un efecto terapéutico de los síntomas cognitivos asociados a la EA en pacientes que tomaron un tratamiento de mediano plazo con TRH. La TRH, principalmente compuesta por 17beta-estradiol, puede proporcionar beneficios sintomáticos a pacientes con demencia tipo EA y reducir el progreso de esta enfermedad, lo que añade argumentos a favor de su prescripción tras la menopausia. Los mecanismos por los cuales los estrógenos actúan sobre el sistema nervioso central son múltiples y apuntan que podrían ser eficaces no sólo en la prevención sino también en el tratamiento de la demencia. La realización de ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, con un elevado número de participantes fundamentalmente mujeres en la perimenopausia, permitiría esclarecer la eficacia de los estrógenos en la prevención de la EA.

XIII. REFERENCIAS

Agüera-Ortiz L, Martín-Carrasco M, Cervilla-Ballesteros J (2001) *Psiquiatría Geriátrica*. Barcelona España. pp. 3-14, 225-237.

Aisen PS, Davis KL (1994) Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: implications for therapy. *Am J Psychiatry* 151: 1105-1113.

Aisen PS, Davis KL, Berg JD, Schafer K, Campbell K, Thomas RG, Weiner MF, Farlow MR, Sano M, Grudmand M, Thal LJ (2000) A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Neurology* 54: 588-593.

Ala T, Romero S, Knight F, Feldt K, Frey WH 2nd. (1990) GM-1 treatment of Alzheimer's disease: a pilot study of safety and efficacy. *Arch Neurol* 47: 1126-1130

Alberca R, López-Pousa S (2006) *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid, Médica Panamericana 3ª. Edición.

Anderson J (2001) *Aprendizaje y memoria. Un enfoque integral*. McGraw-Hill Interamericana Editores México. pp.

Anthony JC, Breitner JCS, Zandi PP, Meyer MR, Jurasova I, Norton MC, Stone SV (2000) Reduced prevalence of AD in users of NSAIDs and H2 receptor antagonists: The Cache Count Study. *Neurology* 54: 2066-2071.

Arias-Carrion O, Olivares-Bañuelos T, Drucker-Colin R (2007) Neurogénesis en el cerebro adulto *Rev Neurol* 44: 541-550

Asthana S, Craft S, Baker LD, Raskind MA, Birnbaum RS, Lofgreen CP, Veith C, Plymate SR (1999) Cognitive and neuroendocrine response to transdermal estrogen in postmenopausal women with Alzheimer's disease: results of a placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 24: 657-677

Asthana S, Baker L, Craft S, Stanczyk F, Veith R, Raskind M, Plymate S (2001) High-dose estradiol improves cognition for women with AD. Results of a randomized study. *Neurology* 57: 605-612

Baldereschi M, Di Carlo A, Lepore V, Bracco L, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, Amaducci L (1998) Estrogen-replacement therapy and Alzheimer's disease in the Italian longitudinal study on aging. *Neurology* 50: 996-1002

Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, Games D, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kolodenko D, Lee M, Lieberburg I, Motter R, Nguyen M, Soriano F, Vasquez N, Weiss K, Welch B, Seubert P, Schenk D, Yednock T (2000) Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature Med* 6: 916-919

Barnes L, Wilson R, Bienias J, Schneider J, Evans D, Bennett D (2005) Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology. *Arch Gen Psychiatry* 62: 685-691

Bartley M, Emsley J, Magavi S, Arlotta P, Macklis J (2004) Constitutive and induced neurogenesis in the adult mammalian brain: manipulation of endogenous precursors toward CNS repair. *Dev Neurosci* 26: 101-117

Bartus R, Dean R 3rd, Sherman K, Friedman E, Beer B (1981) Profound effects of combining choline and piracetam on memory enhancement and cholinergic function in aged rats. *Neurobiol Aging* 2: 105-111

Barr R, Giambra L (1990) Age-related decrement in auditory selective attention. *Psychol Aging* 5: 597-599

Baumel B, Eisner L, Karukin M, MacNamara R, Katz R, Deveaugh-Geiss J (1989) Oxiracetam in the treatment of multi-infarct dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 13: 673-682

Bocchino S (2005) Aspectos psiconeuroendócrinos de la perimenopausia, menopausia y climaterio. *Rev Psiquiatr Urug* 70, 66-79

Braak H, Braak E. (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82, 239-259

- Brenner D, Kukull W, Stergachis A, van Belle G, Bowen JD, McCormick W, Teri L, Larson E (1994) Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 140: 262-267
- Brinkman S, Smith R, Meyer J, Vroulis G, Shaw T, Gordon J, Allen R (1982) Lecithin and memory training in suspected Alzheimer's disease. *J Gerontol* 37: 4-9
- Brody H (1990) The aging brain. *Acta Neurol Scand Suppl* 137: 40-44
- Brorson J, Bindokas V, Iwama T, Marcuccilli C, Chisholm J, Miller R (1995) The Ca²⁺ influx induced by beta-amyloid peptide 25-35 in cultured hippocampal neurons results from network excitation. *J Neurobiol* 26: 325-338
- Burke W, Roccaforte V, Wengel S, Bayer B, Ranno A, Willcockson N (1993) L-deprenyl in the treatment of mild dementia of the Alzheimer type: results of a 15-month trial. *J Am Geriatr Soc* 41: 1219-1225
- Carroll J, Rosario E, Chang L, Stanczyk F, Oddo S, LaFerla F, Pike C (2007) Progesterone and estrogen regulate Alzheimer-like neuropathology in female 3xTg-AD mice. *J Neurosci* 27: 13357-13365.
- Collins J, Perry R, Watson B, Harrell L, Acton R, Blacker D, Albert M, Tanzi R, Bassett M, McInnis M, Campbell R, Go R (2000) Association of a haplotype for tumor necrosis factor in siblings with late-onset Alzheimer disease: The NIMH Alzheimer disease genetics initiative. *Am J Med Gen* 96: 823-830
- Croisile B, Trillet M, Fondarai J, Laurent B, Manguiere F, Billardon M (1993) Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. *Neurology* 43: 301-305
- Crowell E Jr, Ketchum J (1967) The treatment of scopolamine-induced delirium with physostigmine. *Clin Pharmacol Ther*; 8: 409-414.
- Cruz-Martínez JJ (2006) Participación de los estrógenos en el efecto de fármacos antidepressivos serotoninérgicos y noradrenergicos. Tesis de Licenciatura (Químico)-UNAM, Facultad de Química

Cummings J (2000) Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry*; 157: 4-15.

Chan-Palay V, Asan E (1989) Alterations in catecholamine neurons of the locus coeruleus in senile dementia of the Alzheimer type and in Parkinson's disease with and without dementia and depression. *J Comp Neurol* 287: 373-392

Chen G, Chen K, Knox J, Inglis J, Bernard A, Martin S, Justice A, McConloque L, Games D, Freedman S, Morris R (2000) A learning deficit related to age and beta-amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature* 408: 975-979

Chichung L, Hongjun S, Colamarino S, Ming G, Gage F (2004) Neurogenesis in the adult brain: new strategies for central nervous system diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44: 399-421

Chouinard G, Annable L, Ross-Chouinard A, Olivier, M, Fontaine F (1981) A double-blind, placebo-controlled study of piracetam in elderly psychiatric patients. *Psychopharmacol Bull* 17: 129

Davis K, Charney D, Coyle J, Nemeroff Ch. (2002) *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress: an official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia USA

Davies P, Maloney AJ. (1976) Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 2: 1403

Dekosky S (2002) Neurobiología y biología molecular de la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 752-760

Delacourte A, David J, Sergeant N, Buee L, Wattez A, Vermersch P, Ghazali F, Fallet-Bianco C, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Di Menza C (1999) The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 52. 1158-1165

De la Vega R y Zambrano A. Alzheimer [en línea] La circunvolución del hipocampo mayo 2007. [Consulta octubre 2007] Disponible en www.hipocampo.org/alzheimer

Devlin TM (2004) Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas (Tomos I y II) Editorial Reverté, SA. Barcelona

Diaz-Brinton R (2001) Cellular and molecular mechanism of estrogen regulation of memory function and neuroprotection against alzheimer's disease: recent insights and remaining challenges. *Learning & Memory* 8: 121-133

Ditzler K. (1991) Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind placebo controlled trial. *Arzneimittel-Forschung* 41: 773-780

Domjan M (1999) Principios de aprendizaje y conducta. International Thomson Editores México

Drachman D (1997) Aging on the brain: A new frontier. *Ann Neurol* 42: 819- 828

DSM-IV-TR (2003) Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. American Psychiatric Association

Duvoisin RC, Katz R. (1968) Reversal of central anticholinergic syndrome in man by physostigmine. *JAMA* 206: 1963-1965

Dysken M, Fovall P, Harris C, Davis J, Noronha A (1982) Lecithin administration in Alzheimer's disease. *Neurology* 32: 1203-1204

Dysken M, Mendels J, LeWitt P, Reisberg B, Pomara N, Wood J, Skare S, Fakouhi J, Herting R (1992) Milacemide: a placebo-controlled study in senile dementia of the Alzheimer type. *J Am Geriatr Soc* 40: 503-506

Emre M, Heckers S, Mash D, Geula C, Mesulam M (1993) Cholinergic innervation of the amygdaloid complex in the human brain and its alterations in Alzheimer's disease. *J Comp Neurol* 336: 117-134

EPIDAT 3.1 (2006) Análisis epidemiológico de datos tabulados. *Dirección Xeral de Saúde Pública, Xunta de Galicia (España)* Xurxo Hervada Vidal, M^a Isolina Santiago Pérez, Enrique Vázquez Fernández. *Organización Panamericana de la Salud* Carlos Castillo Salgado, Enrique Loyola Elizondo. *Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana (Cuba)* Luis Carlos Silva Ayçaguer.

- Eriksdotter M, Nordberg A, Amberla K, Bäckman L, Ebendal T, Meyerson B, Olson L, Seiger, Shigeta M, Theodorsson E, Viitanen M, Winblad B, Wahlund L (1998) Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor in three patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9: 246-257
- Fakouhi T, Jhee S, Sramek J, Benes C, Schwartz P, Hantsburger G, Herting R, Swabb E, Cutler N (1995) Evaluation of cycloserine in the treatment of Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 8: 226-230
- Falsaperla A, Monici Preti P, Oliani C (1990) Selegiline versus oxiracetam in patients with Alzheimer-type dementia. *Clinical Therapeutics* 12: 376-384
- Farlow M, Gracon S, Hershey L, Lewis K, Sadowsky C, Dolan- Ureno J (1992) A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA* 268: 2523-2529
- Ferris S, Reisberg B, Crook T. Pharmacologic treatment of senile dementia choline: L-Dopa, piracetam and choline plus piracetam. In Corkin S, ed. *Alzheimer's disease: a report of progress* (Aging, Vol. 19). New York: Raven Press 1982. pp. 475-481
- Fillit H, Weinreb H, Cholst I, Luine V, McEwen B, Amador R, Zabriskie J (1986) Observations in a preliminary open trial of estradiol therapy for senile dementia-Alzheimer's type. *Psychoneuroendocrinology* 11: 337-345
- Fournier J, Steinberg R, Gauthier T, Keane P, Guzzi U, Coude F, Bougault I, Maffrand J, Soubrie P, Le fur G (1993) Protective effects of SR 57746A in central and peripheral models of neurodegenerative disorders in rodents and primates. *Neuroscience* 55: 629-641
- Fovall P, Dysken M, Lazarus L, Davis J, Kanh R, Jope R, Finkel S, Rattan P (1980) Choline bitartrate treatment of Alzheimer type dementias. *Comm Psychopharmacol* 4: 141-145
- Freedman M, Rewilak D, Xerri T, Cohen S, Gordon A, Shandling M, Logan A (1998) L-deprenyl in Alzheimer's disease: Cognitive and behavioral effects. *Neurology* 50: 660-668
- Friedlich A, Butcher L (1994) Involvement of free oxygen radicals in beta-amyloidosis: an hypothesis. *Neurobiol Aging* 15: 443-455

Friedman E, Sherman K, Ferris S, Reisberg B, Bartus R, Schneck M (1981) Clinical response to choline plus piracetam in senile dementia: relation to red-cell choline levels. N Engl J Med 304: 1490-1491

Galbraith R (1988) A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. Stat Med 7: 889-89

Galvan J.O. (2000) La enfermedad de Alzheimer. Descargado el 16 de enero de 2008 de <http://psiquianet.com/Alzheimer.htm>

García-Segura L, Azcoitia I y DonCarlos L (2001) Neuroprotection by estradiol. Prog Neurobiol 63: 29-60

Geula C, Mesulam M (1989) Cortical cholinergic fibers in aging and Alzheimer's disease: a morphometric study. Neuroscience 33: 469-481

Glisson J, Crawford R, Street S. (1999) The clinical applications of *Ginkgo biloba*, St. John's wort, saw palmetto, and soy. Nurse Pract 24: 28-46.

González Mas Rafael (2000) Enfermedad de Alzheimer. Clínica, tratamiento y rehabilitación. Masson, Barcelona España 1ª, edición

Goodman y Gilman (2003) Las bases farmacológicas de la terapéutica. Volumen II. Editorial MacGraw-Hill. Interamericana

Gortelmeyer R, Pantev M, Parsons C, Quack G. (1993) The treatment of dementia syndrome with akatinol memantine, a modulator of the glutamatergic system: preclinical and clinical results. In von Wild K, ed. Spektrum der Neurorehabilitation. Munich: W. Zuckschwerdt Verlag p. 50-56

Graeber MB, Kösel S, Grasbon-Frodl E, Möller HJ, Mehraein P (1998) Histopathology and APOE genotype of the first Alzheimer disease patient, Auguste D. Neurogenetics p. 223-228

Green R, Goldstein F, Auchus A, Presley R, Clark S, Van Tuyl L, Green J, Hersch S, Karp R (1992) Treatment trial of oxiracetam in Alzheimer's disease. Arch Neurol 49: 1135-1136

Green P y Simpkins J (2000) Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanism of action. *Int J Devl Neuroscience* 18: 347-358.

Growdon J, Corkin S, Huff F, Rosen T (1986) Piracetam combined with lecithin in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 7: 269-276

Halbreich U (1997) Hormonal interventions with psychopharmacological potential. An overview. *Psychopharmacology Bulletin* 33: 281-286

Henderson V, Paganini-Hill A, Emanuel C (1994) Estrogen replacement therapy in older women comparison between Alzheimer disease cases and nondemented control groups. *Arch Neurol* 51: 896-900

Henderson V, Watt L, Buckwalter G (1996) Cognitive skills associated with estrogen replacement in women with Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology* 21: 421-430

Henderson V, Paganini-Hill A, Miller B, Elble R, Reyes P, Shoupe D, McCleary C, Klein R, Hake A, Farlow M (2000) Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 54: 295-301

Henderson V, Benke K, Green R, Cupples L, Farrer L (2005) Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 103-105

Hock C, Heese K, Hulette C, Rosenberg C, Otten U (2000) Region-specific neurotrophin imbalances in Alzheimer disease: decreased levels of brain-derived neurotrophic factor and increased levels of nerve growth factor in hippocampus and cortical areas. *Arch Neurol* 57: 846-851

Hofferberth B (1989) The effect of Ginkgo biloba extract on neurophysiological and psychometric measurement results in patients with psychotic organic brain syndrome. A double-blind study against placebo. *Drug Research* 39: 918-922

Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J (2000) The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 101: 485-512

Honjo H, Ogino Y, Naitoh K, Urabe M, Kitawaki J, Yasuda J, Yamamoto T, Ishihara S, Okada H, Yonezawa T, Hayashi K, Nambara T (1989) In vivo effects by estrone sulfate on the central nervous system-senile dementia (Alzheimer's type). J Steroid Biochem 34: 521-525

Honjo H, Ogino Y, Tanaka K, Urabe M, Kashiwagi T, Ishihara S, Okada H, Araki K, Fushiki S, Nakajima K, Hayashi K, Hayashi M, Sakaki T (1993) An effect on conjugated estrogen to cognitive impairment in women with senile dementia-Alzheimer's type: A placebo-controlled, double-blind study. J Jap Menopause Soc 1: 167-171

Hyman B, Damasio A, van Hoesen G, Barnes C (1984) Alzheimer's disease and cell specific pathology isolates the hippocampal formation. Science 225: 1168-1170

Ibarra-Ramos A (2003) Menopausia: De los bochornos a la osteoporosis y la depresión. Ed Trillas México

Jazwinski S. (1996) Longevity, genes, and aging. Science 273: 54-59

Jaffe A, Toran-Allerand C, Greengard P, Gandy S (1994) Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid beta precursor protein. J Biol Chem 269: 13065-13068

Joachim C, Morris J, Selkoe D (1989) Diffuse senile plaques occur commonly in the cerebellum in Alzheimer's disease. Am J Pathology 135, 309-319

Jonhagen M (2000) Nerve growth factor treatment in dementia. Alzheimer Dis Ass Disord 14: S31-S38

Kandel E, Schwartz J, Jessell T (2001) Principios de neurociencia. McGraw-Hill Interamericana Madrid, España

Kaplan H, Sadock B (1999) Sinopsis de Psiquiatría Editorial Medica Panamericana. Madrid, España

Kanowski S, Herrmann W, Stephan K, Wierich W, Horr R (1996) Proof of efficacy of the *Ginkgo biloba* special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. Pharmacopsychiatry 29: 47-56

Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Isselbacher K (2006) Harrison Principios de Medicina Interna. 16ª. Edición McGraw-Hill Interamericana, México DF

Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, Bacal C, Donnell Lingle D, Metter E (1997) A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 48: 1517-1521

Klein J, Charrerjee S, Loffeholz K. (1997) Phospholipid breakdown and choline release under hypoxic conditions: inhibition by bilobalide, a constituent of *Ginkgo biloba*. *Brain Res* 755: 347-50

Klunk W, Debnath M, Koros A, Pettegrew J (1998) Chrysamine-G, a lipophilic analogue of Congo red, inhibits A beta-induced toxicity in PC12 cells. *Life Sci* 63: 1807-1814.

Ketzoian C (1994) Estudio piloto de la prevalencia de las principales enfermedades neurológicas en el Uruguay. *Revista de Neurología de Argentina* 19 (1) 21-31

Kuller L, Tracy R, Shaten J, Meilahn E (1996) Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 144: 537-547

L'Abbe K, Detsky A, O'Rourke K (1987) Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 107: 224-233

LaFrance W Jr, Lauterbach E, Coffey C, Salloway S, Kaufer D, Reeve A, Royall D, Aylward E, Rummans T, Lovell M (2000) The use of herbal alternative medicines in neuropsychiatry. A report of the ANPA Committee on Research. *J Neuropsychia Clin Neurosci* 12: 177-192

Lawlor B, Aisen P, Green C, Fine E, Schmeidler J (1997) Selegiline in the treatment of behavioural disturbance in Alzheimer's disease. *Int J Geriat Psychiat* 12: 319-322

LeBars P, Katz M, Berman N, Itil T, Freedman A, Schatzberg A (1997) A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of *Ginkgo biloba* for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA* 278: 1327-1332

Lee V (1996) Regulation of tau phosphorylation in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 777: 107-113

Levine A, Battista M (2004) Estrogen replacement therapy: effects on the cognitive functioning and clinical course of women with Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 19: 769-778

Lipton S (1992) Memantine prevents HIV coat protein-induced neuronal injury in vitro. *Neurology* 42: 1403-1405

Lipton S, Rosenberg P (1994) Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 330: 613-622

Little A, Levy R, Chuaqui-Kidd P, Hand D (1985) A double-blind, placebo-controlled trial of high-dose lecithin in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48: 736-742

López L, Kaufer D, Reiter T, Carra J, DeKosky T, Palmer A (1996) Relationship between CSF neurotransmitter metabolites and aggressive behavior in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 3: 153-155

Martín-Carrasco M (2004) La enfermedad de Alzheimer. Un trastorno neuropsiquiátrico. *Psiquiatría Editores. Barcelona España*

McEwen B, Alves S, Bulloch K, Weiland N (1997) Ovarian steroids and the brain: implications for cognition and aging. *Neurology* 48: S8-S15

McEwen B (1999) The molecular and neuroanatomical basis for estrogen effects in the central nervous system. *J Clin Metab Clin Rev*108: 1790-1797.

McEwen B (2001) Estrogen effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *J Applied Physiology* 91: 2785-2801

McNeil C (1995) Alzheimer's disease. Unraveling the mystery. National Institute on Aging. National Institutes of Health, USA, p.10.

McGeer P, McGeer E (1995) The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer's and other neurodegenerative disease. *Brain Res Rev* 21: 195-218

McGeer P, Schulzer M, McGeer E (1996) Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: A review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 47: 425-432

Mendelson C, Simpson E (1987) Regulation of estrogen biosynthesis by human adipose cells in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 52: 169-176

Möbius H (1999) Pharmacologic rationale for memantine in chronic cerebral hypoperfusion, especially vascular dementia. *Alzheimer Dis Ass Disord* 13: S172-178

Morgan D, Diamond M, Gottschall E, Ugen E, Dickey C, Hardy J, Duff K, Jantzen P, DiCarlo G, Wilcock D, Connor K, Hatcher J, Hope C, Gordon M, Arendash W (2000). A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 408: 982-985

Mohr E, Schlegel J, Fabbrini G, Williams J, Mouradian M, Mann M, Claus J, Fedio P, Chase N (1989) Clonidine treatment of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 46: 376-378

Morris C, Storandt M, McKeel W, Rubin H, Price L, Grant A, Bergl L (1996) Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in "normal" aging: Evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 46: 707-719

Mortel K, Meyer J (1995) Lack of postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7:334-337

Mrak R, Sheng J, Griffin W (1995) Glial cytokines in Alzheimer's disease: review and pathogenic implications. *Human Pathology* 26: 816-823

Mrak R, Griffin W, Gram D (1997) Aging-associated changes in human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 56: 1269-1275

Mulnard R, Cotman C, Kawas C, van Dyck C, Sano M, Doody R, Koss E, Pfeiffer E, Jin S, Gamst A, Grundman M, Thomas R, Thal L (2000) Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *JAMA* 283: 1007-1015

Muller W, Mutschler E, Riederer P (1995) Noncompetitive NMDA receptor antagonists with fast open-channel blocking kinetics and strong voltage-dependency as potential therapeutic agents for Alzheimer's dementia. *Pharmacopsychiatry* 28: 113-124

Munoz D, Feldman H (2000) Causes of Alzheimer's disease *Canadian Medical Association or its licensors* 162: 65-72

Murer M, Boissiere F, Yan Q, Hunot S, Villares J, Faucheux B, Agid Y, Hirsch E, Raisman-Vozari R (1999) An immunohistochemical study of the distribution of brain-derived neurotrophic factor in the adult human brain, with particular reference to Alzheimer's disease. *Neuroscience* 88: 1015-1032

Musial A, Bajda M, Malawska B (2007) Recent developments in cholinesterases inhibitors for Alzheimer's disease treatment. *Curr Med Chem* 14: 2654-2679.

Nabeshima T, Yamada K (2000) Neurotrophic factor strategies for the treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Ass Disord* 14: S39-S46

Näslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis K, Davies P, Greengard P, Buxbaum J (2000) Correlation between elevated levels of amyloid β -peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA* 283: No. 12, 1571-1577

Nuydens R, De Jong M, Nuyens R, Cornelissen F, Geerts H (1995) Neuronal kinase stimulation leads to aberrant tau phosphorylation and neurotoxicity. *Neurobiol Aging* 16: 465-47.

Ohkura T, Isse K, Akasawa K, Hamamoto M, Yaoi Y, Hagino N (1994a) Evaluation of estrogen treatment in female patients with dementia of the Alzheimer type. *Endocr J* 41: 361-371

Ohkura T, Isse K, Akasawa K, Hamamoto M, Yaoi Y, Hagino N (1994b) Low-dose estrogen replacement therapy for Alzheimer disease in women. *Menopause* 1: 125-130

Ohkura T, Isse K, Akasawa K, Hamamoto M, Yaoi Y, Hagino N (1995) Long term estrogen replacement therapy in female patients with dementia of the Alzheimer type: 7 case reports. *Dementia* 6: 99-107

- Oken B, Storzbach D, Kaye J (1998) The efficacy of *Ginkgo biloba* on cognitive function in Alzheimer disease. Arch Neurol 55: 1409-1415.
- O'Neill K, Chen S, Diaz Brinton R (2004) Impact of the selective estrogen receptor modulator, tamoxifen, on neuronal outgrowth and survival following toxic insults associated with aging and Alzheimer's disease. Exp Neurol 188: 268-278.
- Österlund M, Kuiper G, Hurd Y (1998) Differential distribution and regulation of estrogen receptor- α y β mRNA within the female rat brain. Mol Brain Reser 54: 175-180.
- Ostrosky-Solís F (1996) Las demencias: tratables, parcialmente tratables y no tratables. En Ostrosky, F, Ardila A. y Chayo R. Rehabilitación neuropsicológica. Conceptos y tratamientos básicos para la rehabilitación de daño cerebral. Ed. Plante, México.
- Ostrosky-Solís F, Madrazo N (1998) Diagnostico neuropsicológico de las enfermedades neurodegenerativas. En Archivo de Neurociencias. Vol.3 No.3 140-143
- Ostrosky-Solís F (2004) La psicología del envejecimiento normal y patológico. En Corsi, M. Aproximaciones de las neurociencias a la conducta. 2ª. Edición. Ed. Trillas, México.
- Paganini-Hill A, Henderson V (1994) Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. Am J Epidemiol 140: 256-261
- Paganini-Hill A, Henderson V (1996) Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. Arch Intern Med 156: 2213-2217
- Pantoni L, Rossi R, Inzitari D, Bianchi C, Beneke M, Erkinjuntti T, Wallin A (2000) Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian multi-infarct dementia trial. J Neurol Sci 75: 124-134
- Papalia D (2001) Desarrollo humano. McGraw-Hill Interamericana Bogota, Colombia
- Parsons C, Danysz W, Quack G (1999) Memantine is a clinically well-tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist-a review of preclinical data. Neuropharmacol 38: 735-767

Petanceska S, Nagy V, Frail D, Gandy S (2000) Ovariectomy and 17 beta estradiol modulate the levels of Alzheimer's amyloid beta peptides in brain. *Neurology* 54: 2212-2217

Prentice R (2008) Women's health initiative studies of postmenopausal breast cancer. *Adv Exp Med Biol* 617: 151-160

Renvoize E, Jerram T (1979) Choline in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 301: 330

Rivera N (2006) Alzheimer, olvido que aniquila; vivir como extraños en *Revista Gente Sur* Num. 123 p.30-33

Riekkinen P Jr, Ikonen S, Riekkinen M (1998) D-cycloserine, a partial NMDA receptor-associated glycine-B site agonist, enhances reversal learning, but a cholinesterase inhibitor and nicotine has no effect. *Neuroreport* 9: 3647-3651

Roberts R, Cha R, Knopman D, Petersen R, Rocca W (2006) Postmenopausal estrogen therapy and Alzheimer disease: overall negative findings. *Alzheimer Dis Ass Disord* 20: 141-146

Rogers J, Kirby L, Hempelman S, Berry D, McGeer P, Kaszniak A, Zalinski J, Cofield M, Mansukhani L, Willson P, Kogan F(1993) Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 43: 1609-1611

Roman Lapuente F, Sánchez Navarro JP (1998) Cambios neuropsicológicos asociados al envejecimiento. *Anales de Psicología* vol. 14 27-43

Sano M, Ernesto C, Thomas R, Klauber M, Schafer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman C, Pfeiffer E, Schneider L, Thal L (1997) A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer disease. *N Engl J Med* 336: 1216-1622

Sasaki K, Hatta S, Haga M, Ohshika H (1999) Effects of bilobalide on gamma-aminobutyric acid levels and glutamic acid decarboxylase in mouse brain. *Eur J Pharmacol* 367: 165-173

Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajda F, Christophidis N (1999) A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology* 53: 197-201

Shaywitz S, Shaywitz B, Pugh K, Fulbright R, Skudlarski P, Mencl W, Constable R, Naftolin F, Palter S, Marchione K, Katz L, Shankweiler D, Fletcher J, Lacadie C, Keltz M, Gore J (1999) Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *JAMA* 281: 1197- 1202

Schneider L, Farlow M, Henderson V, Pogoda J (1996) Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 46: 1580-1584

Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, Hu, K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Liao Z, Lieberburg I, Motter R, Mutter L, Soriano F, Shopp G, Vasquez N, Vandeventer C, Walker S, Wogulis M, Yednock T, Games D, Seubert P (1999) Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400: 173-177

Scott S, Mufson E, Weingartner J, Skau K, Crutcher K (1995) Nerve growth factor in Alzheimer's disease: increased levels throughout the brain coupled with declines in nucleus basalis. *J Neuroscience* 15: 6213-6221

Selkoe J (1992) Aging brain, aging mind. *Scientific American* Vol. 267 Num. 3 97-103 Septiembre

Seshadri S, Zornberg G, Derby L, Myers M, Jick H, Drachman D (2001) Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 58: 435-440

Simon J, Stevens R, Ayres S, Phelps K (2001) Perimenopausal women in estrogen vasomotor trials: contribution to placebo effect and efficacy outcome. *Climacteric* 4: 19-27

Slooter A, Bronzova J, Witteman J, Broeckhoven C, Hofman A, van Duijn C (1999) Estrogen use and early onset Alzheimer's disease: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 779-781

Smith C, Coogan J, Hart S (1986) Effects of physostigmine on memory test performance in normal volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 90: 364-366

Smith C, Swase M, Exton-Smith A, Phillips M, Overstall P, Piper M, Bailey M (1978) Choline therapy in Alzheimer's disease. *Lancet* 2: 318

Soares J, Gershon S (1995) THA-historical aspects, review of pharmacological properties and therapeutic effects. *Dementia* 6: 225-234

Soto, L (2003) La memoria. Descargado el 6 de abril de 2006 de www.monografias.com/trabajos13/memor/memor.shtml?monosearch

St. Luke's Episcopal Health System (1999) La enfermedad de Alzheimer. Descargado el 3 de mayo de 2006 de <http://www.sleh.com/sleh/SectionEsp/index.cfm?pagename=La%20Enfermedad%20de%20Alzheimer&PageMD=ESP>

Stahlberg C, Tonnes-Pedersen A, Lynge E, Ottensen B (2003) Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: The role of progestins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82: 335-344

Stein L, Belluzzi J, Wise C (1975) Memory enhancement by central administration of norepinephrine. *Brain Research* 84: 329-335

Stone D, Rozovsky I, Morgan T, Anderson C, Finch C (1998) Increased synaptic sprouting in response to estrogen via an apolipoprotein E-dependent mechanism: implications for Alzheimer's disease. *J Neurosci* 18: 3181-3185

Summers W, Majovski L, Marsh G, Tachiki K, Kling A (1986) Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 315: 1241-1245

Tang M, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, Andrews H, Mayeux R (1996) Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer disease. *Lancet* 348: 429-432.

Tariot P, Sunderland T, Weingartner H, Murphy D, Welkowitz J, Thompson K, Cohen R (1987) Cognitive effects of L-deprenyl in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology (Berl)* 91: 489-495

Tarpy R (2002) Aprendizaje: Teoría e investigación contemporáneas. McGraw-Hill Interamericana. España

Taylor J (1986) Neuromediator binding to receptors in the rat brain: the effect of chronic administration of *Ginkgo biloba* extract. *Presse Medicale* 15: 1491-1493

- Thal L, Rosen W, Sharpless S, Crystal H (1981) Choline chloride fails to improve cognition in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 44: 24-29
- Tollefson G (1990) Short-term effects of the calcium channel blocker nimodipine (Bay-e-9736) in the management of primary degenerative dementia. *Biological Psychiatry* 27: 1133-1142
- Tomasov, A. La enfermedad de Alzheimer y otras demencias Detección y cuidados en las personas mayores. Descargado el 20 de junio de 2006. de www.infersomayores.csic.es/documentos/documentos/comunidadmadrid-enfermedad-01.pdf
- Tsai G, Falk W, Gunther J, Coyle J (1999) Improved cognition in Alzheimer's disease with short-term D-cycloserine treatment. *Am J Psychiatry* 156: 467-469
- Urani A, Privat A, Maurice T (1998) The modulation by neurosteroids of the scopolamine-induced learning impairment in mice involves an interaction with sigma1 (sigma1) receptors. *Brain Research* 799: 64-77
- van Dongen M, van Rossum E, Kessels A, Sielhorst H, Knipschild P (2000) The efficacy of *Ginkgo* for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial. *J Am Geriatrics Soc* 48: 1183-1194
- Villarroya, M.T. Perfil de la enfermedad de Alzheimer en las mujeres. Descargado el 23 de agosto de 2005 de <http://www.uninet.edu/union99/congress/confs/dem/12Villarroya.html>
- Vorberg G, Schenk N, Schmidt U. (1989) Wirksamkeit eines neuen *Ginkgo biloba* Extraktes bei 100 Patienten mit zerebraler insuffizienz. *Herz Gefasse* 9: 936-941
- Wang P, Liao S, Liu R, Liu C, Chao H, Lu S, Yu H, Wang S, Liu H (2000) Effects of estrogen on cognition, mood, and cerebral blood flow in AD: a controlled study. *Neurology* 54: 2061-2066
- Waring S, Rocca W, Petersen R, O'Brien P, Tangalos E, Kokmen E (1999) Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a population-based study. *Neurology* 52: 965-970
- Waters C (1988) Cognitive enhancing agents: current status in the treatment of Alzheimer disease. *The Canadian J Neurological Sci* 15: 249-256

Weintraub S, Mesulam M-M, Auty R, Baratz R, Cholakos B, Kapust L, Ransil B, Tellers J, Albert M, LoCastro S, Moss M (1983) Lecithin in the treatment of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 40: 527-528

Wesnes K, Simmons D, Rook M, Simpson P (1987) A double-blind placebo-controlled trial of tanakan in the treatment of idiopathic cognitive impairment on the elderly. *Hum Psychopharmacol* 2: 159-69.

Whitehouse P, Price D, Clark A, Coyle J, DeLong M (1981) Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 10: 122-126

Wimo A, Winbland B, Agúero-Torres H, von Strauss (2003) The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alz Diss Assoc Disord* 17: 63-67

Wurtman R, Magil S, Reinstein D (1981) Piracetam diminishes hippocampal acetylcholine levels in rats. *Life Sci* 28: 1091-1093

Xu H, Sweeney D, Greengard P, Gandy S (1996) Metabolism of Alzheimer beta-amyloid precursor protein: regulation by protein kinase A in intact cells and in a cell-free system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 93: 4081-4084

Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D (1998) Estrogen therapy in postmenopausal women. *JAMA* 1998: 688-695

Yamada K, Nitta A, Hasegawa T, Fuji K, Hiramatsu M, Kameyama T, Furukawa Y, Hayashi K, Nabeshima T (1997) Orally active NGF synthesis stimulators: potential therapeutic agents in Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 83: 117-122

Yoshida S, Busto R, Watson B, Santiso M, Ginsberg M (1985) Postischemic cerebral lipid peroxidation in vitro: modification by vitamin E. *J Neurochem* 44: 1593-1601

Zandi P, Carlson M, Plassman B, Welsh-Bohmer K, Mayer L, Steffens D, Breitner J (2002) Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women. The Cache County Study. *JAMA* 288: 2123-2129

Zhao L, Diaz-Brinton R (2006) Select estrogens within the complex formulation of conjugated equine estrogens (Premarin®) are protective against neurodegenerative insults: implications for a

composition of estrogen therapy to promote neuronal function and prevent Alzheimer's disease. BMC Neuroscience 7/24: 1-13

Zolman J (1993) Biostatistics. Experimental design and statistical inference. Oxford University Press. New York

<http://geosalud.com/alzheimer/alzheimer2.htm>

XIV. APENDICE I**Examen del Estado Mental Mínimo de Folstein (MMSE)**

Es el test cognitivo abreviado de mayor validez y difusión internacional. Su puntaje máximo es de 30, sin embargo, los resultados deben ser interpretados de acuerdo a diferentes criterios tales como edad, nivel educativo y otras variables personales. Se recomienda utilizar el valor límite de 26, valor utilizado en la mayoría de los estudios internacionales. Un resultado por debajo del valor límite sugiere deterioro cognitivo, pero un resultado considerado “normal” no lo descarta. El MMSE evalúa las siguientes áreas:

Orientación espacio-tiempo

Capacidad de atención, concentración y memoria

Capacidad de abstracción (cálculo)

Capacidad de lenguaje y percepción viso-espacial

Capacidad para seguir instrucciones básicas

Los resultados dependerán de la puntuación alcanzada una vez habiendo hecho la prueba.

27 puntos o más: Normal. La persona presenta una adecuada capacidad cognoscitiva.

24 puntos o menos: Sospecha patológica.

24 a 12 puntos: Deterioro

12 a 9 puntos: Demencia.

Mini-Examen Cognoscitivo (MEC)

Lobo y cols. adaptaron el MMSE a muestra española, pero introduciendo cambios en algunos ítems que afectaban a la puntuación total, de modo que en lugar de obtenerse una puntuación total de 30 puntos, como sucedía con la versión original, se obtenían un máximo de 35 puntos. A esta versión los autores la llamaron Mini-Examen Cognoscitivo (MEC), extendiéndose su uso rápidamente, y conviviendo con otra adaptación, en este caso sí totalmente fiel, del MMSE.

Tabla 4
Datos de cada uno de los estudios incluidos en el meta-análisis

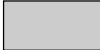
1er. Autor (año)	Región	Tipo de estudio	No. de casos	No. de controles	Respondedores vs. no respondedores	Edad	Etnicidad	Pruebas psicológicas, cognitivas, laboratorio, etc.	Tratamiento o tipo de terapia y duración	Resultados Discusión y Conclusiones
Fillit 1986	New York, USA	Abierto, long	7 mujeres	0	3/4	61-72 años Respondedores 72 años No respondedores 61 años	No reportada	Una completa evaluación médica y neurológica, estudios de laboratorio, examinación ginecológica y evaluación psiquiátrica. Global Deterioration Scale, BRDRS, HDRS, WAIS, MMSE, Hachinski Ischemic Store, Randt Memory Test, Mattis Dementia Rating Scale..	Estradiol micronized oral 2 mg/día, vía oral 6 semanas	Todos los pacientes completaron el protocolo. 3 respondedoras con puntajes altos en las escalas HDRS, MMSE, Randt. 4 no-respondedoras, con puntajes bajos en estas escalas.
Honjo 1989	Kyoto, Japón	Caso-control, long	GA: 7 mujeres con demencia senil tipo EA, GB: 7 mujeres sin demencia senil tipo EA; GC: 7 mujeres con demencia senil tipo EA	7 pacientes normales, sin T 7 pacientes con DA, sin T	Grupo A: NS, 6 respondedoras HS, 5 respondedoras	GA: 80.1 ± 1.1 GB: 79.7 ± 1.5 GC: 82.9 ± 3.1	Japonesas	Evaluaciones neurológicas, estudios apropiados de laboratorio, examinación ginecológica. Fueron usadas 2 evaluaciones para demencia NS y HS	Premarin (sulfato de estrona) 1.25 mg/día, vía oral. 6 semanas	Todos los pacientes completaron el protocolo. Del grupo A 6 mujeres mostraron una mejora en NS y 5 mujeres mostraron mejoría en HS. El grupo control normal no varió en las escalas. vs. grupo C, hay mejoría de orientación y memoria (NS), y calculo y memoria (HS).
Honjo 1993	Kyoto, Japón	Doble ciego, controlado con placebo	14	7 pacientes con tratamiento 7 pacientes con placebo	7	Total: 83.7 ± 4.5 CT: 83.1 ↑ 1.3.9 ST: 84.3 ± 4.7	Japonesas	HS, NS, MMSE	Premarin (sulfato de estrona) 1.25 mg/día, vía oral, o placebo 12/14 vitaminas 3 semanas	Mejoría en el grupo tratado después de tres semanas, evaluado con HDS-R, NDS, y con MMS. En HDS-R hubo diferencia vs. placebo. En las tres se mejoró la memoria inmediata.
Paganini-Hill 1994	Southern California, USA	Caso-control dentro de un estudio cohort prospectivo	138	550 controles 4 x cada caso	No reportan	Edad de muerte casos 86.5 ± 5.7 años y controles 86.8 ± 5.6 años	Blancos	Necropsia, señalando EA como resultado	Premarin, o exposición natural a estrógenos (fecha menarca a menopausia)	Historia de 'stroke' fue asociada al riesgo de Alzheimer. Hipertensión asociada a menor Alzheimer, por medicación antihipertensiva. La dosis y duración del estrógeno fue asociado al Alzheimer. Aumento de dosis de E menor riesgo.
Brenner 1994	Seattle Washington, USA	Caso-control	107	120	No reportan	Edad casos 78.7 y controles 76.6	Caucásicos	Historia medica, exámenes físicos y neurológicos, pruebas neuropsicológicas de laboratorio y técnicas de imagen.	TRH 7.9/7.8 exposición al estrógenos	No hay una asociación entre el uso de estrógenos (TRH) y el riesgo de padecer Alzheimer.
Ohkura 1994a	Tokio, Japón	Placebo-control,	15	15, con EA, con placebo	Mini-M: 10/15 HDS: 11/15 GBSS: mejoría HDRS: 15	Edad casos 71.9 ± 2.4 y controles 71.2 ± 2.5	Japonesas	Evaluaciones psicometricas MMSE, HDS, GBSS, HDRS y examinación ginecológica (vaginal, cervical y endometrial)	Premarin 1.25 mg/día, vía oral. Tomaban otra medicación psicotrópica: sulpiride, mianserina, 6 semanas	Mejoría con la TRH en las escalas HDS, MMSE, GBSS (motores, orientación espacial, temporal, cálculo, memoria reciente y distante, aspectos motivacionales: alimentación, aseo, emoción, iniciativa, afectivos: labilidad, ansiedad. En HDRS: bajo puntaje de depresión, pero

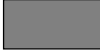
										decremó. Incremento del flujo cerebral en el lóbulo frontal, y ctz. Motora. Incremento de estrógenos séricos. El mejoramiento con E no se relacionó a estado antidepresivo.
Ohkura 1994b	Tokio, Japón	Abierto	10	10	No reportan, solo resultados como grupo	Edad casos 70.7 ± 2.1 y controles 71.4 ± 1.9	Japonesas	MMSE, HDS, examinación ginecológica.	0.625 mg/día oral por 21 días y una pausa de 7 días (ciclo de 28 días). Tomaban otra medicación psicotrópica: sulpiride o mianserina 5 meses	MMSE: diferencia significativa entre el grupo tratado y el control (orientación en el tiempo, mención de tres objetos, repetición de una oración) HDS: Mejoría en el tiempo en ge, pero no respecto al grupo control. La diferencia se dio en eventos recientes, mencionar 5 objetos.
Henderson 1994	Los Ángeles, California	Caso-control	143	92	No reportan	Casos 76.0 ± 8.9 y controles 76.3 ± 8.5	No reportan	MMSE	Estrógenos conjugados (premarin, no reportan dosis) % sujetos con tratamiento Caso: 7 % Control: 18 %	Los resultados son consistentes con la opinión de que la TRH postmenopáusica puede estar asociada con un decremento en el riesgo de EA y ese reemplazo de estrógeno puede mejorar el rendimiento cognitivo de mujeres con esta enfermedad (dif. sig. entre MMSE caso vs. control). No efecto de edad y educación.
Ohkura 1995	Tokio, Japón	Abierto	7	0	6/7	56 a 77 años	Japonesas	MMSE, HDS, GBS	Premarin 0.625 mg/Kg. 4 casos con progestinas, 10-12 días antes de terminar la mediación con estrógenos. Tomaban otra medicación psicotrópica: sulpiride, mianserina 5/7 y flunitrazepam 5-45 meses	4p marcada mejoría 2p moderada mejoría 1 p no respondedora en la evaluación con MMSE y HDS reversión de la mejoría cuando se administró medroxiprogesterona >65 años: 4 muy efectiva, 1 moderadamente efectiva <65 años: 1 moderadamente efectiva, 1 inefectiva.
Mortel 1995	Hoston, Texas	Caso-control	93	148	No reportan	Casos 73.7 ± 7.6 y controles 72.3 ± 8.5	No reportada	Registros médicos, pruebas estandarizadas y entrevistas	19.6 % controles y 11.8 % casos con TRH (diferentes compuestos)	No hay beneficio, pero sugieren que la TRH podría reducir el riesgo de padecer EA. Se discute el efecto de la adición de progestinas a una TRH.
Tang 1996	Manhattan, New York	Estudio longitudinal prospectiva, observacional	156	968	No reportan	74.2 años	400 Africo-americanas, 431 Hispanas, 293 Caucasicas	Entrevista cara a cara (90 minutos), historia medica, examen físico y neurológico y una breve (+ o - 1 hora) batería de pruebas neuropsicologicas.	Diferentes tratamientos con estrógenos. Mayoría usaron Premarin 6.8 años	El uso de estrógenos fue más común en mujeres que no desarrollaron EA, que en aquellas que la desarrollaron. El riesgo relativo para padecer EA fue menor en mujeres que usaron E. No hubo influencia de la edad, etnia o educación en el riesgo relativo. La tasa de incidencia anual para EA fue 2.7 para mujeres que

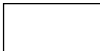
										tomaron E, y de 8.4 para las que no tomaron E.
Henderson 1996	Los Angeles, California	Caso control, control EA sin TRH	TRH 9, No TRH 27 y 26 hombres	27 mujeres con EA, sin TRH; 26 con EA	No reportan	TRH 74.7 ± 6.5 No TRH 74.3 ± 6.3 Y Hombres 75.3 ± 6.2	No reportan	MMSE	8 Premarin (CCE), 3 tomando medroxiprogesterona 1 Estrona	Mujeres que tomaron TRH mejor ejecución de pruebas: memoria semántica, memoria verbal de corto plazo, tarea semántica y comprensión del lenguaje, que mujeres sin TRH u hombres.
Paganini-Hill 1996	Southern, California	Caso-control dentro de un estudio cohort prospectivo	248 con EA, 96 con E	1198 controles 5 x cada caso, 578 con e	No reportan	Edad de muerte casos 87.7 ± 5.9 y controles 87.3 ± 5.5	No reportan	No reportan, ya que evaluaron certificados de muerte y confirmaron diagnóstico de EA o demencias relacionadas.	0.625 ó 1.25 mg/día Tres rangos, <4-14 >15 años	El riesgo de padecer demencia por EA (entre otros) fue sig. menor en mujeres con mayor tiempo de exposición a E, y con mayor dosis. La hipertensión y el uso de antihipertensivos fue asociada a un menor riesgo de EA
Kawas 1997	Baltimore, USA	Prospectivo longitudinal, observacional	514, 230 (45 % con TRH). Usuarías de TRH 34, 9 casos de AD	47 % controles	No reportan	61.5 años (rango de 28 a 94) menopausia 46.4 ± 6.5, menarca 12.7 ± 1.5	Predominantemente blancas (92 %)	Evaluación multidisciplinaria que incluía historia medica, uso de medicamentos exámenes físicos y neurológicos, mediciones neuropsicologicas y funcionales	CCE, o inyectables, se descarta pomadas Por categorías 0, 1-5 años, 5-10, >10 años	Los resultados apoyan observaciones previas de una influencia protectora de reemplazo de estrógeno en el desarrollo de la EA.
Baldereschi 1998	Italia	Multicentrico, estudio cohort población-base	2816,		No reportan	65 a 84 años	Italianas	MMSE, secciones B y H de CAMDEX, the Pfeffer Functional Activities Questionnaire, HDRS	TRH, no especifican 3.1 años, uso más común en grupos de edad más jóvenes	Los resultados proporcionan evidencia adicional acerca de la negativa asociación entre TRH postmenopáusica y EA, así como estimaciones de la prevalencia del uso de TRH en las ancianas italianas. Mujeres con TRH menor riesgo (3-4 veces) por debajo de no usuarias Las mujeres c/- riesgo fueron más educadas y más jóvenes.
Slooter 1999	The Netherlands	Caso-control, observacional	109	119	No reportan	Edad de inicio de EA antes de 65 años	Caucásicos	NINCDS-ADRDA para diagnóstico de AD	Uso de TRH antes de presentar la demencia, no especifican tipo o dosis	Edad de inicio de EA: 57.9 casos, 58.2 controles Uso de estrógenos menos reportado en controles que en casos (20 y 10 % respectivamente). Asociación inversa entre uso de TRH y EA. Primer estudio de EA en inicio temprano
Waring 1999	Rochester, MN	Caso-control	222	222	No reportan	Pacientes media de 82 años (57-96) Controles	No reportan	Diagnóstico por neurólogo, DSM-II-R, revisión de registros médicos	Cualquier forma de TRH: oral, inyectable, parches, supositorio Estrógenos sólo o en combinaciones uso tópicos. Mayoría CCE Mayor de 6 meses	Los controles usaron más TRH que los casos. Inicio de EA de 82 años (57-96), tardío para quienes usaron TRH (82 vs. 84 años), tendencia a menor riesgo de EA respecto a mayor duración de tratamiento con TRH

Asthana 1999	USA	Placebo-control, doble-ciego, grupos- paralelos, estudio piloto	6, EA demencia leve o moderada	6, EA demencia leve a moderada	No reportan	Estrógeno 79.5 y placebo 77.6	No reportan	NINCDS/ADRDA para diagnóstico. Pruebas Psicológicas: Buschke Selective Reminding Test, Recall Paragraph, Visual Reproduction (Wechsler) Stroop Color Word Interference test, Trail-making test, Verbal fluency y Token Test., MMSE, BMIT, BPRS,	0.05mg/día de 17β-estradiol (skin-patch 8 semanas	La administración a corto plazo de E tiene el potencial de aumentar la cognición en mujeres postmenopáusicas diagnosticadas con EA. El tratamiento correlacionó con niveles altos de E2 en sangre que cayeron una semana después de discontinuar el tratamiento. El E2 mejoró: atención, memoria semántica, lenguaje
Wang 2000	Taipei, Taiwan	Aleatorizado, doble-ciego, placebo-control	25 mujeres con leve o moderada EA	25	No reportan	Estrógeno 72.6 ± 9.1, placebo 71.0 ± 9.1	Japonesas	NINCDS/ADRDA, MMSE, CASI, CDR, CIBIC-plus, BEHAVE-AD, HARS, HDRS	1.25mg/día de Premarin oral o placebo por 12 semanas	Los resultados del estudio sugieren que la TRH no es efectiva para mejorar la función cognitiva y la severidad de la demencia.
Henderson 2000	USA	Aleatorizado, doble-ciego, placebo-control, grupos paralelos	21 mujeres post-menopáusicas con leve o moderada demencia	21 mujeres post-menopáusicas con leve o moderada demencia	No reportan	Placebo 78 ± 1.0 y estrógeno 77 ± 1.4	No reportan	Exámenes neurológicos, ginecológicos, pruebas de laboratorio	1.25 mg/d de Premarin oral, las tabletas placebo fueron idénticas en apariencia 16 semanas	No existen cambios en la función cognitiva en grupos tratados con estrógeno
Mulnard 2000	USA	Aleatorizado, doble-ciego, placebo-control, grupo paralelo	42 mujeres con dosis baja y 39 con dosis alta con leve o moderada EA	39 con placebo	No reportan	Placebo 74.1, dosis baja 76.8, dosis alta 74.2	No reportan	NINCDS/ADRDA, MMSE, HDRS, examen ginecológico	Dosis diaria de placebo, 0.625 mg. o 1.25 mg. de Premarin, seguido por una fase placebo único-ciego de 3 meses 1 año	La TRH por 1 año no retrasa el progreso de la EA, ni mejora las funciones cognitivas. El estudio no soporta el rol del estrógeno para el tratamiento de la EA
Seshadri 2001	USA	Caso-control en una población base	59	221	No reportan	Casos 66.7 y controles 65.2	No reportan	NINCDS/ADRDA, examinación neurológica, exámenes de laboratorio y neuroimagen.	Uso de TRH (estrógenos orales y transdermales) de por lo menos un año	El uso de TRH en mujeres post-menopáusicas no está asociado con una reducción sustancial del riesgo de padecer EA.
Asthana 2001	USA	Aleatorizado, doble-ciego, placebo-control, grupos paralelos	10 mujeres con leve o moderada EA	10 mujeres con leve o moderada EA	No reportan	Estrógeno, 61-90 y placebo 68-90	No reportan	Exámenes de laboratorio y radiológicos. NINCDS/ADRDA, MMSE (modificado), BMIT, BPRS, CIBIC, IADL, PSMS, pruebas de sangre.	0.10mg/día de 17-β estradiol (skin patch) o placebo por 8 semanas	Los resultados sugieren que la administración de altas dosis de estrógeno es asociada a un mejoramiento significativo en memoria verbal, memoria visual y atención en mujeres post-menopáusicas con EA. Las altas dosis de estrógeno fueron bien toleradas y no hubo efectos adversos.
Zandi 2002	Utah	Longitudinal	1066 mujeres uso de TRH	1357 hombres, 800 mujeres	26 de 1066 mujeres que usaron, 56 de 800 mujeres que no usaron TRH	Hombres 73.2, Mujeres sin TRH 76.2 y Mujeres con TRH 73.1	No reportan	MMSE modificado, DQ, historia medica, examinación neurológica, exámenes neuropsicológicos, y una batería de pruebas neuropsicológicas (1 hora).	Uso de estrógenos orales, 3 años, 3 a 10 años, más de 10 años	Una larga duración de TRH fue asociada con una mayor reducción en el riesgo de EA.
Levine 2004	Los Angeles, USA	Caso-control	20 mujeres con EA	79 mujeres con EA	No reportan	Estrógeno 79 y no-estrógeno 77.5	No reportan	Examen físico y neurológico, historia familiar, NINCDS/ADRDA, criterio del DSM-IV, BRDRS, combinación MMSE/OMC, NCSE, CSDD, NRS	Uso de TRH, no especifican tipo o duración	Este trabajo no soporta la existencia de diferencias cognitivas específicas entre los grupos de uso de TRH y los que no usaron TRH en este estudio

Henderson 2005	Boston, USA	Estudio de asociación con parientes en primer grado como control	426 mujeres con EA, con tratamiento	545 mujeres sin demencia, sin tratamiento	(reducción del 65% en mujeres de 50 a 65 años)	50 a 99 años	Afro-americanas	criterio NINCDS/ADRDA	Uso de estrógenos conjugados por mas de 6 meses	La reducción en el riesgo de EA fue asociada a la edad
Roberts 2006	Rochester, MN	Caso-control en una población-base	264	264	No reportan	Media de 84.0	No reportan	DSM-IV y confirmado por un neurólogo	Cualquier forma de TRH, mayor de 6 meses	No hubo asociación significativa entre la TRH y la EA.

 Estudios incluidos en el meta-análisis de estudios observacionales-prospectivos

 Estudios incluidos en el meta-análisis de estudios controlados con placebo

 Estudios no considerados debido a que no cumplen los criterios de inclusión

ABREVIATURAS TABLA

HDR-S	Hamilton Depresión Scale
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
NS	New Screening Test for Dementia
HS	Hasegawa Scale
MMSE	Mini-Mental State Examinación
GBSS	GBS-Scale
CAMDEX	Cambridge Mental Disorder of the Elderly Examination
CASI	Cognitive Ability Screening Instrument
CDR	Clinical Dementia Rating
CIBIC-plus	Clinician Interview-Based Impression of Change
BEHAVE-AD	Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease
HARS	Hamilton Anxiety Rating Scale
BMICT	Blessed Memory Information and Concentration Test
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CIBIC	Clinician-Rated Interview-Based Impression of Change
IADL	Instrumental Actives of Daily Living
PSMS	Physical Self-Maintenance Scale
DQ	Dementia Questionnaire
BRDRS	Blessed Roth Dementia Rating Scale
NCSE	Neurocognitive Status Exam
CSDD	Cornell Scale of Depression in Dementia
NRS	Neuropsychological Rating Scale