



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: PERSPECTIVAS
FISIOPATOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS DE LA ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER.**

T E S I S

**Que para obtener el título de:
Químico Farmacéutico Biólogo**

PRESENTA: José Antonio Angel Cruz

ASESOR: DR. Ricardo Víctor Santiago Díaz

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO, 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ricardo Víctor Santiago Díaz en primer lugar por dirigir este trabajo de tesis, por compartir sus conocimientos, su experiencia, su tiempo y su confianza guiándome a lo largo de este trabajo.

A los profesores que integraron mi jurado, M. en D. María Esther Revuelta Miranda, Dr. Francisco López Mejía, Dr. Víctor Manuel Zendejas Buitrón y M. en C. Jazmín Flores Monroy. Por sus observaciones, sus consejos y su tiempo.

A mi familia que ha dado todo su apoyo lo cual ha sido fundamental para concluir esta etapa de mi vida, gracias por sus consejos, su comprensión, por estar siempre en la buenas y malas conmigo. Sin ustedes no habría llegado hasta aquí.

A mis amigos por sus ideas, observaciones, las experiencias compartidas y por darme animo en momentos complicados.

Índice

Abreviaturas	IX
RESUMEN.....	XI
INTRODUCCIÓN	1
1. MEMORIA	2
1.1. SISTEMAS DE MEMORIA A LARGO PLAZO	3
1.1.1. Memoria Semántica.....	3
1.1.2. Memoria episódica.....	5
1.1.3. Memoria procedimental	8
1.1.4. Priming.....	9
1.2. SISTEMA DE MEMORIA DE CORTO PLAZO	9
2. DEFINICIÓN Y ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD	11
2.1. HISTORIA DE LA EA	11
2.2. ALZHEIMER Y SU SINTOMATOLOGÍA.....	13
2.2.1. Demencia.....	14
2.3. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	16
2.3.1. EA forma Familiar	16
2.3.2 Forma esporádica de la EA.....	18
2.4. EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIAL.....	18
2.5. FACTORES DE RIESGO.....	22
3. GENES IMPLICADOS EN LA EA.....	29
3.1. PROTEÍNA PRECURSORA AMILOIDE (APP)	32
3.1.1. Procesamiento de la APP.....	34
3.1.2. Papel fisiológico de la APP	35
3.1.3. β -secretasa (BACE1).....	36
3.1.4. γ -secretasa.....	37
3.2. PRESENILINAS: PS1 Y PS2 ESTRUCTURA Y FUNCIÓN	39
3.3. GEN APOE	42
3.3.1. Estructura y funciones de apoE.....	44
3.3.2. ApoE en la enfermedad de Alzheimer	46
3.4 GEN P53 Y SU RELACIÓN CON LA EA	48
4. CAMBIOS NEUROPATOLÓGICOS DE LA EA	50

4.1. CAMBIOS MACROSCÓPICOS	51
4.2. OVILLOS NEUROFIBRILARES	52
4.2.1. <i>Proteína Tau estructura y función</i>	54
4.2.2. <i>Hiperfosforilación de tau y su relación con la EA</i>	56
4.3. PLACAS AMILOIDES.....	59
4.3.1. <i>Hipótesis de la cascada amiloide</i>	62
4.4. Mecanismos de la EA.....	64
4.4.1. <i>Alteraciones sinápticas</i>	64
4.4.2. <i>Estrés oxidativo y daño a la mitocondria</i>	66
4.4.3. <i>Alteraciones vasculares y de la vía de señalización de la insulina</i>	69
4.4.4. <i>Inflamación y EA</i>	71
4.4.5. <i>Alteraciones en los niveles de calcio</i>	72
4.4.6. <i>Alteraciones en el metabolismo del colesterol</i>	73
5. Terapia farmacológica.....	74
5.1. INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA	75
5.2. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NMDA	78
5.3. USO DE PSICOFÁRMACOS PARA TRATAR ALTERACIONES DEL COMPORTAMIENTO EN LA EA	79
5.4. OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN EVALUACIÓN	80
5.4.1. <i>Inhibidores de las secretasas</i>	80
5.4.2. <i>Inmunización</i>	81
5.4.3. <i>Inhibidores de la GSK-3</i>	82
5.4.4. <i>Factor de crecimiento nervioso (NGF)</i>	82
5.4.5. <i>Inhibidores de los productos avanzados de la glicación</i>	83
5.4.6. <i>Agonistas del PPARγ</i>	83
5.4.7. <i>Estatinas</i>	84
5.4.8. <i>Estrógenos</i>	84
5.4.9. <i>Dimebon</i>	85
5.5. TERAPIAS ALTERNATIVAS: PRODUCTOS NATURALES Y SUPLEMENTOS	86
5.5.1. <i>Vitamina E</i>	86
5.5.2. <i>Vitamina B</i>	86
5.5.3. <i>Ginkgo Biloba</i>	87
5.5.4. <i>Ácido Docosahexaenoico (DHA)</i>	88
5.5.5. <i>Polifenoles</i>	89

5.5.6. <i>Huperzina A</i>	90
5.6. TERAPIAS PREVENTIVAS	91
6. Diagnóstico de la EA.....	92
6.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO EN LA FASE PRODRÓMICA.....	93
6.2. USO DE IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA (MRI) EN LA EA.....	96
6.3. USO DE FDG-PET EN LA EVALUACIÓN DE CAMBIOS METABÓLICOS.....	98
6.4. PET USANDO COMPUESTO B DE PITTSBURGH Y 18F-AV-45.....	99
6.5. DETERMINACIÓN DE A β EN LCR	101
6.6. DETERMINACIÓN DE TAU EN LCR	102
CONCLUSIÓN	103
Referencias bibliográficas	104

Índice de figuras

Figura 1. Tipos de memoria y sus zonas de actividad cerebral	4
Figura 2. Memoria episódica.....	7
Figura 3. Modelo del circuito fonológico.....	10
Figura 4. Formas en la que se presenta la enfermedad y genes involucrados.....	16
Figura 5. Prevalencia a nivel mundial de la EA.....	19
Figura 6. Cambios neurológicos durante el envejecimiento.....	23
Figura 7. Relación entre número de casos respecto a factores como edad y sexo.....	25
Figura 8. Estructura tridimensional del péptido amiloide	32
Figura 9. Presentación de la estructura de APP y sus mutaciones.....	33
Figura 10. Metabolismo de la APP y generación de A β	35
Figura 11. Estructura de BACE 1.....	36
Figura 12. El complejo γ -secretasa.....	38
Figura 13. Funcionamiento del complejo γ -secretasa.....	38
Figura 14. Presentación esquemática de la estructura de las presenilinas.....	41
Figura 15. Estructura de ApoE.....	43
Figura 16. Diferencias entre las isoformas de ApoE y su frecuencia alélica.....	44
Figura 17. Estructura tridimensional de la ApoE4.....	45
Figura 18. Comparativa de la ApoE, isoformas y su influencia en la EA.....	47
Figura 19. Estructura de P53.....	49
Figura 20. Procesos patológicos de la EA.....	51
Figura 21. Ovillos neurofibrilares.....	52
Figura 22. Tinción de ovillos neurofibrilares.....	53
Figura 23. Estructura y dominios de las isoformas de tau.....	55
Figura 24. Hiperfosforilación de tau.....	57
Figura 25. Esquema de los múltiples sitios de fosforilación de tau.....	58
Figura 26. Placas seniles.....	60
Figura 27. Tinción de placas seniles.....	61
Figura 28. Hipótesis amiloide actualizada.....	63
Figura 29. Alteraciones sinápticas en la EA.....	65

Figura 30. Estrés oxidativo y alteraciones mitocondriales.....	68
Figura 31. Diabetes y la EA.....	69
Figura 32. Inflamación y mecanismos de eliminación de A β	72
Figura 33. Estructura de los agentes inhibidores de la colinesterasa.....	75
Figura 34. Propuesta de acción de la galantamina.....	76
Figura 35. Estructura de la memantina.....	78
Figura 36. MRI coronal comparativo entre un control y paciente con EA.....	97
Figura 37. Cerebros de pacientes que muestran atrofas y diferencias en perfusión regional.....	98
Figura 38. Imágenes transaxiales usando FDG-PET de un paciente control y un paciente con EA.....	99
Figura 39. Ejemplos de cerebros con depósitos amiloides.....	100

Índice de cuadros

Cuadro 1. Clasificación hecha por Tulving y Schacter de la memoria	3
Cuadro 2. Propiedades de la memoria episódica según Conway.....	6
Cuadro 3. Etapas del deterioro cognitivo durante la Enfermedad de Alzheimer.....	15
Cuadro 4. Genes de las formas familiares y algunas de sus características.....	17
Cuadro 5. Prevalencia a nivel mundial de la demencia estudio reportado en 2005.....	20
Cuadro 6. Prevalencia vs costos en el periodo 2004-2007 en los Estados Unidos.....	21
Cuadro 7. Genes de riesgo en la enfermedad de Alzheimer.....	31
Cuadro 8. Propuestas farmacológicas contra el Alzheimer.....	74
Cuadro 9. Características de los fármacos contra los síntomas de la EA.....	77
Cuadro 10. Principales hallazgos obtenidos por neuroimagen.....	93
Cuadro 11. Criterios a seguir para el diagnóstico probable de la EA.....	95

Abreviaturas

Aβ: beta amiloide.	HNE: 4-hidroxi-2-transnonenal.
ACh: acetilcolina.	HTA: hipertensión arterial.
AChEI: inhibidor de la acetilcolinesterasa.	INEGI: instituto nacional de estadística y geografía.
AMPA: receptor del ácido- α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoaxolopropionico.	JNK: quinasa c-jun amino terminal.
AMPS: área motora pre-suplementaria.	LCR: liquido cefalorraquídeo.
AMS: área motora suplementaria.	LDL: lipoproteínas de baja densidad.
ApoE: Apolipoproteína E.	LTD: depresión a largo plazo.
ApoE4: Apolipoproteína E4.	LTP: potenciación a largo plazo.
APP: proteína precursora amiloide.	MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos.
BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro.	MAPs: proteínas asociada a microtúbulos.
CaMKII: proteína quinasa dependiente de calcio/calmodulina.	MARK: proteína quinasa reguladora de afinidad entre microtúbulos.
CDK5: quinasa dependiente de ciclina 5.	MCI: deterioro cognitivo leve.
CTF: fragmentos carboxi terminales.	mtDNA: ácido desoxirribonucleico mitocondrial.
DNA: ácido desoxirribonucleico.	MRI: imagen por resonancia magnética.
DFT: demencia frontotemporal.	NMDAR: receptor del N-metil-D-aspartato.
EA: enfermedad de Alzheimer.	NFTs: ovillos neurofibrilares.
EAE: enfermedad de Alzheimer forma esporádica.	NGF: factor de crecimiento nervioso.
EAF: enfermedad de Alzheimer forma familiar.	PET: tomografía por emisión de positrones.
ERT: terapia de sustitución de estrógenos.	PICALM: proteína de ensamblaje de la clatrina ligada al fosfatidilinositol.
FAD: forma autosómica dominante.	PPAR- γ : receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma.
FDA: administración de alimentos y medicinas de los Estados Unidos.	PS1: presenilina 1.
FDG: fluorodesoxiglucosa.	PS2: presenilina 2.
GSK-3B: glucógeno sintasa quinasa 3.	RAGE: receptor para productos finales de la glucosilación.
HDLs: lipoproteínas de alta densidad.	

RNA: ácido ribonucleico.

RNS: especies reactivas de nitrógeno.

ROS: especies reactivas de oxígeno.

SAM: S-adenosilmetionina.

sAPP: fracción soluble de la APP.

SNC: sistema nervioso central.

SORL1: receptor relacionado a sortilina 1.

SRP: sistema de representación perceptual.

TGN: red trans Golgi.

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

VLDLs: lipoproteínas de muy baja densidad.

RESUMEN

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que conforme va evolucionando lleva al individuo a la demencia. La cual es una condición caracterizada por severos déficits cognitivos capaces de producir discapacidad en el funcionamiento ocupacional y social. La enfermedad se puede clasificar de acuerdo a la edad de aparición y genes alterados en forma familiar o forma esporádica o tardía. En esta redacción se incluyen los genes de riesgo presentes en la EA y sus características, así como su incidencia en la población y cifras estadísticas de la prevalencia de la enfermedad a nivel mundial.

Al ser catalogada como una enfermedad multifactorial, se han establecido en los últimos años varios posibles mecanismos patológicos que conllevan a la demencia, por lo que se incluye un capítulo destinado a dar una visión actual de estos mecanismos. Tanto mayor sea el conocimiento de los mecanismos patológicos de la enfermedad, mayores posibilidades existirán de encontrar alternativas terapéuticas que detengan o reviertan el proceso patológico.

En base a lo anterior se llevó a cabo una revisión de una serie de alternativas terapéuticas que están siendo evaluadas así como la descripción de los fármacos que actualmente se utilizan para controlar la enfermedad. Al ser una enfermedad que no se comprende del todo, existe cierta complejidad para realizar un diagnóstico oportuno, por lo que en algunos países se llega a tomar al Alzheimer y su sintomatología como una condición propia del envejecimiento. Actualmente el diagnóstico confirmativo solo se hace por exámenes histopatológicos en la autopsia, por lo que se crearon los principios de la evaluación por el instituto nacional de desordenes neurológicos, de lenguaje, infarto cerebrovascular, Alzheimer y desordenes relacionados (NINCDS-ADRDA) los cuales se incluyen en el presente trabajo.

Aunque aun quedan varias cuestiones por resolver entorno a la enfermedad de Alzheimer, se pretende dar a conocer un panorama de lo que representa la enfermedad y las alternativas para combatirla.

Objetivo general:

- Aportar al estudio de las enfermedades neurodegenerativas una herramienta de tipo documental que sirva de actualización y consulta para los alumnos del área de ciencias de la salud.

Objetivos particulares:

- Realizar una revisión bibliográfica de fuentes de prestigio internacional en la que se recopile información actual de la enfermedad de Alzheimer.
- Describir las alteraciones anatómicas, histológicas, fisiológicas, que conlleva el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.
- Revisar las estrategias terapéuticas que permitan prevenir y combatir la enfermedad de Alzheimer.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia entre pacientes de la tercera edad a nivel mundial. Se trata de una enfermedad de patogenia compleja de la cual aun no se han establecido completamente sus mecanismos, además de que en países en vías de desarrollo no se tienen suficientes datos epidemiológicos o en ocasiones no se le considera al deterioro cognitivo derivado del Alzheimer como una enfermedad, si no como una condición natural del envejecimiento. Por lo que en este trabajo se decidió realizar una exhaustiva recopilación de diferentes revistas de prestigio internacional, en las que se aborda diferentes perspectivas fisiológicas y patológicas de la enfermedad.

El presente trabajo pretende recopilar los principales aspectos relacionados con la patología de la enfermedad, partiendo desde la definición de la memoria y su clasificación siendo esta la principal función deteriorada por la enfermedad, su clasificación, factores de riesgo, aspectos genéticos y bioquímicos, hasta llegar a la descripción de los mecanismos de la enfermedad y los posibles tratamientos farmacológicos que se están evaluando. Siendo este trabajo una opción de consulta para todos aquellos interesados en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas.

1. MEMORIA

La memoria es una función cerebral que resulta de conexiones sinápticas entre neuronas, de manera que este proceso permite retener experiencias del pasado. La podemos definir como la Capacidad mental que permite recordar información almacenada en el cerebro (ideas, imágenes, acontecimientos, sentimientos, etc.). Se trata de una función compleja en la que intervienen varios componentes: 1) fijación (entrada y registro de la información); 2) conservación (almacenamiento de la información); 3) evocación (recuperación de la información almacenada), y 4) reconocimiento (sensación de familiaridad que acompaña a la información almacenada, cuando ésta es recuperada).⁽¹⁰⁾

La memoria no es una función cerebral estática, única o aislada, se comporta más bien como un conjunto de funciones cerebrales distintas pero estrechamente interrelacionadas que están orientadas hacia un mismo fin, por lo que resulta más correcto denominarla en términos de sistemas de memoria. Podría intentar definirse someramente a la memoria como un grupo de funciones cerebrales que tienen la tarea de clasificar, codificar, almacenar y recuperar una gran diversidad de tipos de información que resultan de importancia para el organismo en particular.⁽¹⁵⁾

La memoria se puede clasificar de acuerdo a su duración; en memoria de corto plazo, memoria a largo plazo y memoria sensorial, o según su aplicación o contenido en; memoria episódica, memoria semántica, memoria declarativa, memoria procedimental y memoria de referencia. Autores como Tulving y Schacter definen cinco sistemas de memoria según los mecanismos cerebrales involucrados, el tipo e información que se maneja y los principios con los que operan cada uno de los sistemas (cuadro 1).^(14, 15)

Cuadro 1. Clasificación hecha por Tulving y Schacter de la memoria.⁽¹⁵⁾

Sistema de memoria	Contenido
• Memoria procedimental	Hábitos y destrezas; condicionamiento simple
• Sistemas de representación perceptual	<i>Priming</i>
• Memoria de corto plazo	Información rápidamente disponible sobre eventos cognoscitivos recientes
• Memoria semántica	Conocimiento general del mundo
• Memoria episódica	Recolección consciente del pasado personal

1.1. SISTEMAS DE MEMORIA A LARGO PLAZO

Los sistemas de memoria de largo plazo en los mamíferos se consideran conformados por dos grandes categorías de información, la declarativa y la no-declarativa. La memoria declarativa se compone por dos variedades de memoria: la semántica y la episódica, que comprende una memoria compuesta por información sensorial de muy distintas variedades sobre un marco temporal y espacial definido acerca de hechos que ocurrieron en el pasado personal. (17).

1.1.1. Memoria Semántica.

El ámbito de la memoria semántica es la información almacenada sobre las características y atributos que definen los conceptos, así como los procesos que permiten su recuperación de forma eficiente para su utilización en el pensamiento y el lenguaje. Estudios de neuroimagen funcional han demostrado que la información sobre las características de objetos específicos que es necesaria para la generación de conceptos es almacenada dentro de los mismos sistemas neuronales que están activos durante la percepción de esos mismos estímulos. (18)

Pero ¿cómo es que se organiza la información sobre la forma de los objetos? los estudios de imagen han demostrado que se activan áreas específicas dentro de la corteza

occípitotemporal cuando se utilizan ciertas categorías de objetos; por ejemplo, objetos vivos o animales (giro fusiforme lateral) vs objetos inanimados (giro fusiforme medial), lo cual ha sugerido que las representaciones de diferentes categorías de objetos están distribuidas ampliamente y pueden traslaparse entre sí, dando como resultado una gran diversidad de categorías potenciales. Sin embargo en estudios más restrictivos se ubican a las tareas de denominación y clasificación en los lóbulos temporales infrolaterales. Como se aprecia en la (figura 1).^(16,72)

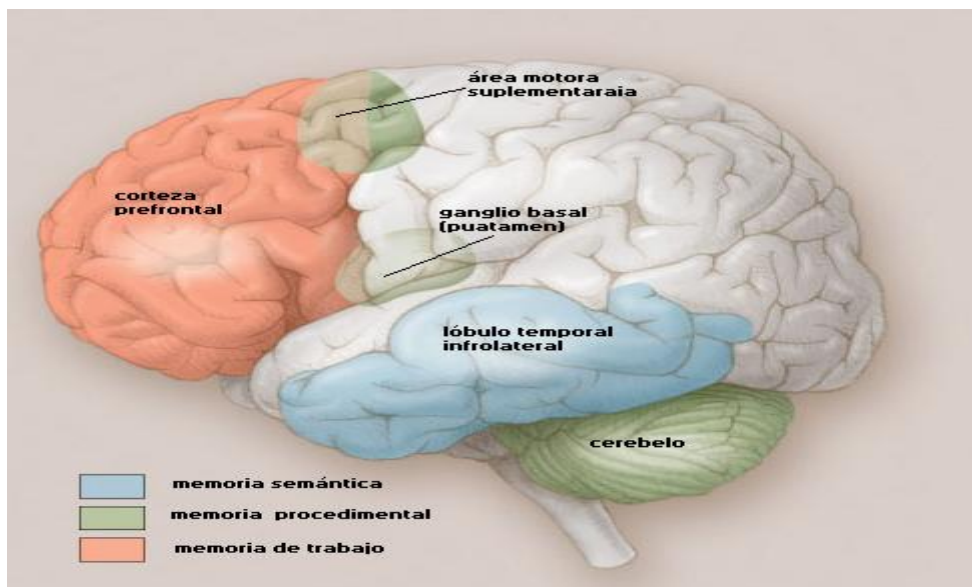


Figura 1: tipos de memoria y sus zonas de actividad cerebral.⁽⁷²⁾

Esta es una de las tareas que muestra mayor sensibilidad en la etapa inicial de la enfermedad de Alzheimer afectando la capacidad de los individuos para generar una clasificación en categorías de objetos tales como; animales, herramientas, plantas, etc. Estas deficiencias se van acentuando conforme progresa la enfermedad. Se han hecho ensayos que han demostrado que los pacientes con esta enfermedad producen con mayor frecuencia errores semánticos que visuales o fonológicos, esto mediante ensayos de memoria semántica donde se prueba el conocimiento sobre un conjunto de elementos (nombrar imágenes, generar definiciones de palabras, relacionar objetos con palabras, clasificaciones, entre otros.).^(5, 19)

Por lo que estos estudios proponen que sí un paciente es incapaz de nombrar un elemento determinado en la serie de pruebas, será incapaz de generar una adecuada

definición cuando se le presenta el nombre del mismo artículo. Otro componente afectado en este sistema es el conocimiento de las personas: los pacientes suelen quejarse de la dificultad de los nombres propios que podrían deberse a nombre de acceso o una pérdida de información conceptual subyacente. Una serie de estudios sugiere que el déficit es semántico y ocurre una fase muy temprana de la enfermedad.⁽²⁰⁾

1.1.2. Memoria episódica

Contiene la información relativa a sucesos vividos por el paciente en un momento y lugar concreto o el recuerdo del ¿qué?, ¿dónde? y ¿cuándo? ocurrió cierto hecho de la experiencia personal, la memoria episódica se comporta como una función asociativa entre distintas modalidades de información (visual, espacial y temporal) que origina un estímulo con una configuración compleja que denominamos «suceso». Pacientes en etapa inicial de Alzheimer muestran deterioro en esta función al ser evaluados con pruebas autobiográficas.⁽²¹⁾

El componente de la experiencia personal es importante para la memoria episódica, y éste se refiere a que los eventos recordados deben haber sido experimentados personalmente (por lo que también es referida como memoria autobiográfica). Pueden recordarse otros eventos que no hayan sido experimentados de primera mano (por ejemplo, sucesos históricos), pero éstos no son considerados como parte de la memoria episódica. Autores como Conway han descrito las propiedades de este sistema (cuadro 2).⁽¹⁷⁾

Cuadro 2. Propiedades de la memoria episódica según Conway. ⁽¹⁷⁾

-
1. Contiene registros resumidos del procesamiento de información sensorial-perceptual-conceptual-afectiva.
 2. Es a veces representada en forma de imágenes visuales.
 3. Siempre tiene una perspectiva, ya sea de campo u observador.
 4. Representa segmentos de duración corta de la experiencia previa («rebanadas de tiempo»).
 5. Está representada en una dimensión temporal y en orden de ocurrencia.
 6. Está sujeta al olvido rápido.
 7. Realiza recuerdos autobiográficos específicos.
 8. Cuando se accesa a ella se requiere de una recolección consciente de experiencias.
-

Una de las características importantes en esta memoria es el denominado nivel de consciencia, la memoria episódica necesita que la persona sea consciente de que lo que recuerda sea algo que le ocurrió personalmente (conciencia auto-noética), pero esto a su vez requiere de lo que llamó «recolección consciente»; es decir, es necesario que el individuo sea capaz de discernir entre eventos pasados que no vivió personalmente, los de su pasado reciente o los que sólo le resultan familiares.⁽²²⁾

Otro componente importante de la memoria episódica es la ubicación de los eventos en un marco temporal subjetivo, lo cual provee del conocimiento sobre la secuencia de eventos que han ocurrido en el pasado (memoria retrospectiva), así como el orden preciso en que ocurrieron éstos (memoria de orden temporal). Los estudios experimentales con registros electrofisiológicos hipocampales han mostrado que esta región participa en dos componentes fundamentales de la memoria episódica: las fuertes asociaciones del individuo con el ambiente o su contexto espacial, y la organización temporal de la información almacenada. A continuación se representan las múltiples estructuras que participan en la memoria episódica, (figura 2).^(23,72)

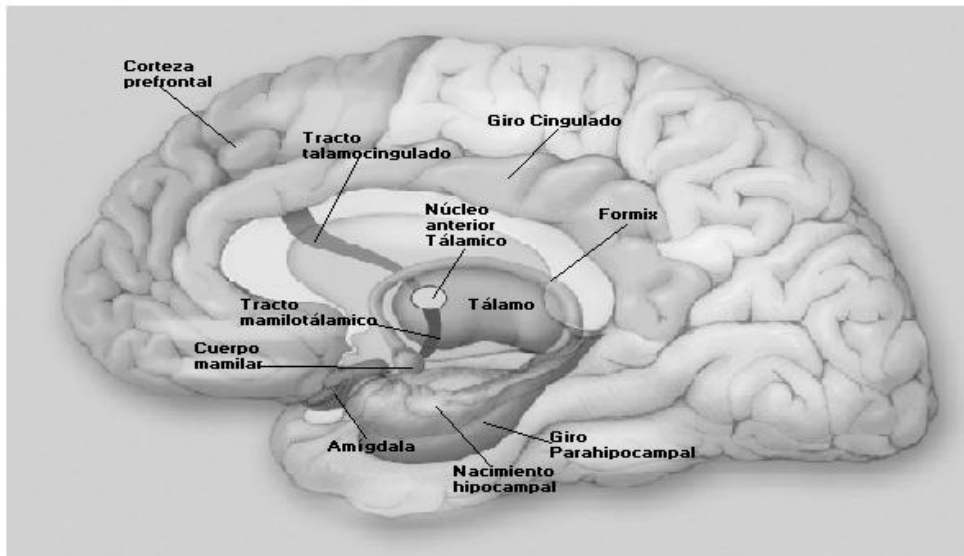


Figura 2: memoria episódica. Los lóbulos temporales medios, incluyendo el hipocampo y parahipocampo, forman el núcleo del sistema de memoria episódica. Además de otras regiones necesarias para esta función.⁽⁷²⁾

La pérdida de la memoria, atribuible a la disfunción del sistema de memoria episódica sigue un patrón predecible conocido como ley de Ribot, que establece que los eventos justo antes de un ataque cerebrovascular son más vulnerables a la disolución mientras que los recuerdos remotos son más resistentes. La capacidad para aprender nueva información se ve afectada (amnesia anterógrada) la información recién aprendida no se puede recuperar (amnesia retrograda).⁽⁷²⁾

En estudios recientes se sabe que los lóbulos frontales están involucrados en el registro, adquisición o la codificación de la información, la recuperación de información, sin señales contextuales y de otro tipo, el recuerdo de la fuente de información, la evaluación de la secuencia temporal y lo reciente de los acontecimientos. Por otro lado los lóbulos temporal medio izquierdo y frontal izquierdo son más activos en el aprendizaje de palabras, mientras que el lóbulo temporal medio derecho y el lóbulo frontal derecho se encuentran activos en el aprendizaje visual.⁽⁷³⁾

1.1.3. Memoria procedimental

Es un sistema de memoria no declarativo, se refiere al almacenamiento y recuperación de información sobre las habilidades motoras; es decir, el aprendizaje relacionado a «saber como hacer» distintas tareas. Las estructuras cerebrales relacionadas en el aprendizaje motor en el ser humano son diversas, según lo han indicado múltiples estudios clínicos y de imagen funcional: Corteza prefrontal: esta región es activada en las etapas iniciales de aprendizaje motor explícito. Se ha propuesto que la corteza prefrontal izquierda está especializada en la codificación y la derecha en la recuperación de la información motora.⁽²⁴⁾

La Corteza del cíngulo: se ha implicado en la retroalimentación sensorial de la corteza prefrontal, así como con la selección de una respuesta basada en el resultado esperado de una acción previa. Área motora pre-suplementaria y suplementaria (AMPS y AMS): ambas están activadas en las etapas tempranas del aprendizaje, pero la AMS aumenta su actividad con la práctica de la tarea y está asociada con el desempeño de secuencias de movimientos, sobre todo los que requieren de ritmo o uso simultáneo de varias extremidades.⁽²⁵⁾

El área premotora: especialmente la del lado derecho se ha relacionado con la asociación de la información espacial y las respuestas motoras apropiadas; además existe evidencia de que en la corteza premotora ventral existen las que se han llamado «neuronas en espejo», que son células que descargan tanto cuando se realiza una acción específica como cuando se observa a otro individuo realizar la misma tarea y ayudan en el aprendizaje por imitación. En el área motora primaria: Su activación es contralateral a las extremidades usadas en la tarea y se asocia con la velocidad y dirección del movimiento voluntario.⁽²⁶⁾

Mientras que las Estructuras subcorticales como: el Cerebelo, se relacionan con la retroalimentación sensorial (propioceptiva, visual y vestibular) del movimiento que se está realizando en el momento actual, y la detección y corrección de errores en la ejecución de tareas. En tanto que a los ganglios basales se les ha atribuido la función global del almacenamiento de secuencias de movimiento engramadas durante el aprendizaje implícito.⁽²⁷⁾

1.1.4. Priming

El *priming* es un tipo de memoria implícita que no requiere de ninguna recolección consciente de experiencias previas, y que comparte algunas características con la memoria procedimental, pero también con la memoria semántica, lo que significa un incremento de habilidades, pero en este caso perceptuales. Por otro lado, también se asemeja a la memoria semántica en que involucra representaciones cognitivas del mundo exterior y su expresión es más cognitiva que conductual.⁽¹⁷⁾

Existe evidencia neuropsicológica que demuestra que el *priming* significa un incremento en las operaciones de correlación cognitiva de un sistema general de representación perceptual (SRP). El cual tiene las siguientes características: Está relacionado con la identificación perceptual de objetos en general, incluyendo palabras. El sustrato neuronal del SRP no es dependiente de las regiones cerebrales necesarias para la memoria episódica y semántica. Se desarrolla de forma temprana en la vida y su capacidad se mantiene estable a lo largo de ella. Su operación está desconectada de la conciencia y su funcionamiento no es suficiente para recordar la experiencia previa. Es relativamente inmune a los efectos de las drogas que afectan los otros sistemas de memoria. La información en el SRP está distribuida en múltiples representaciones de palabras particulares y objetos y el acceso a estas representaciones es hiperespecífico.^(16,17)

1.2. SISTEMA DE MEMORIA DE CORTO PLAZO

Se le conoce también como memoria de trabajo, modelo que fue propuesto por Baddeley y Hitch en 1974 y que sigue vigente a la fecha. La memoria de trabajo es considerada como un sistema encargado de almacenar y administrar transitoriamente toda la información (de distintas modalidades) que se encuentra actualmente en uso para la realización de una tarea específica. Este sistema se basa en tres componentes principales: i) Un sistema de control con capacidad atencional limitada que denominaron: Componente Central Ejecutivo, el cual era asistido por dos sistemas subsidiarios de almacenamiento. ii) El circuito fonológico, que está basado en sonido y lenguaje (figura 3). iii) El esquema visuo-espacial.⁽¹⁵⁾

En el caso del modelo fonológico se dice que tiene dos componentes: un almacén fonológico que puede retener información por algunos segundos antes de que se olvide, y un sistema articulatorio de reforzamiento de repetición, análogo al de la repetición verbal. Así mediante este mecanismo la información puede ser «refrescada» con la repetición verbal; sin embargo la memoria inmediata es limitada porque la articulación ocurre en tiempo real, de modo que al incrementar el número de estímulos consecutivos por recordar, llega un momento en que el primero ha sido olvidado antes de poder ser repetido.⁽²⁸⁾

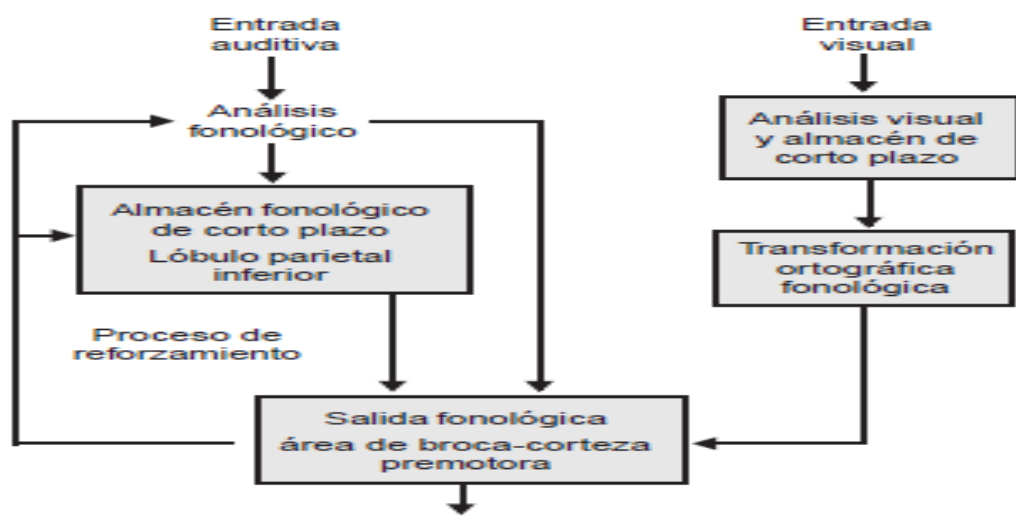


Figura 3: modelo del circuito fonológico.⁽¹⁵⁾

La forma en la que se propone que este circuito facilita el aprendizaje comprende dos vías: el almacén fonológico aporta una representación temporal relativamente extensa para nuevas secuencias fonéticas y el sistema articulatorio que puede facilitar el aprendizaje por medio del reforzamiento mediante repetición.⁽¹⁸⁾

Se piensa que la función del esquema visuo-espacial, como sucede con el circuito fonológico, es la de facilitar el aprendizaje, en este caso de tipo semántico, proporcionando información acerca de la apariencia de los objetos y la manera de usarlos, ayudando así a comprender visualmente sistemas complejos (como por ejemplo, el de alguna maquinaria), así como para la orientación espacial y el conocimiento geográfico. Mientras que el componente ejecutivo es responsable del control atencional de la memoria de trabajo.⁽²⁹⁾

Varios estudios han demostrado que la memoria de trabajo usa una red de áreas corticales y subcorticales, dependiendo de la tarea que se requiera, entre estas áreas se incluyen regiones posteriores del cerebro, que se vinculan con regiones prefrontales formando un circuito.⁽⁷³⁾

Estudios de la memoria de trabajo han encontrado que la función fonológica tiende a involucrar las regiones del lado derecho del cerebro, mientras que las funciones espaciales involucran regiones del lado izquierdo y en tareas de mayor dificultad existe una activación bilateral.⁽⁷⁴⁾

2. DEFINICIÓN Y ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD

Las enfermedades neurodegenerativas son procesos crónicos y progresivos que se caracterizan por pérdidas selectivas y simétricas de neuronas en los sistemas motor sensorial y cognitivo. Los trastornos neurodegenerativos del envejecimiento de la población afecta a más de 5 millones de personas en los Estados Unidos y Europa.

Estudios epidemiológicos establecen una estrecha relación entre la incidencia y el desarrollo de estas enfermedades con múltiples factores entre los que destacan la edad, el nivel socioeconómico, la actividad laboral, la actividad física, los antecedentes familiares o genéticos y en los últimos años, los patrones dietarios.

2.1. HISTORIA DE LA EA

La primera descripción de la enfermedad de Alzheimer (EA), la forma mas común de demencia en personas de edad avanzada, se remonta a hace algo mas de un siglo, sí bien desde antes de nuestra era se reportaban en la literatura casos de demencia.

En 1906, Alois Alzheimer presentó en un congreso celebrado en Tubingen (Alemania) el caso de una paciente, Auguste D, de 51 años de edad, que había desarrollado una perdida de memoria progresiva, acompañada de una total desorientación, delirios y

alucinaciones que acabaron desembocando en una demencia profunda. Al morir la paciente cuatro años después, Alois Alzheimer observó una gran atrofia cerebral y la presencia en el cerebro de dos estructuras anómalas, placas neuríticas y ovillos neurofibrilares, lesiones que aun hoy día son los signos neuropatológicos utilizados para establecer el diagnóstico post mortem de la enfermedad que luego llevaría su nombre.^(2,4)

Años después su alumno Emil Kraepelin fue quien designó esta nueva enfermedad con el apellido de su maestro, en la octava edición de su Manual de Psiquiatría, en 1910, desde entonces se acuñó el término de enfermedad de Alzheimer.⁽⁶⁾

En 1964, Roth realizó un estudio epidemiológico que mostraba que las mismas características aparecían en una frecuente patología de la vejez. En 1979, Jerome Stone y otros miembros con familiares afectados por esta enfermedad crearon la asociación de Alzheimer con sede en Chicago. En 1987, Katzman introdujo el concepto de reserva cerebral para explicar cómo individuos con hallazgos patológicos de EA en sus cerebros, no presentaban manifestaciones clínicas.^(1,5)

No fue hasta mediados de los años ochenta cuando se descubrió la naturaleza química de las placas, constituidas fundamentalmente por un péptido de 40 a 42 aminoácidos, al cual se denominó inicialmente A4 y posteriormente beta-amiloide (β A).

George Glenner en 1984, fue el primero que aisló y parcialmente caracterizó la proteína β A procedente de pacientes que murieron de Alzheimer o tenían síndrome de Down. Años después varios laboratorios identificaron la proteína asociada a microtúbulos, siendo la proteína tau el principal componente de los ovillos neurofibrilares. En 1999, Petersen describió el deterioro cognitivo leve (mild cognitive impairment, MCI) que incluye otros déficits cognitivos que en la mayoría de los pacientes supone el preludeo del desarrollo de EA u otras demencias.^(3,9)

Actualmente se sabe que la degeneración fibrilar y las placas seniles son lesiones propias de la vejez y que la enfermedad de Alzheimer las comparte con otras enfermedades.

2.2. ALZHEIMER Y SU SINTOMATOLOGÍA

La enfermedad de Alzheimer es un proceso neurodegenerativo que se caracteriza por presentar un déficit progresivo e irreversible de la función cognoscitiva, pérdida de memoria y cambios en la personalidad, con alteración en la capacidad de juicio, toma de decisiones, orientación y lenguaje. También pueden surgir alteraciones neuropsiquiátricas como depresión, retraimiento, alucinaciones, delirios organizados, agitación, insomnio y desinhibición. En promedio, su duración es de 8 a 12 años, con un periodo de sintomatología sutil. La EA es un deterioro adquirido en las capacidades cognitivas que entorpece la realización satisfactoria de las actividades de la vida diaria. Más que considerarse enfermedad debe considerarse como un síndrome ya que es producida por una combinación de eventos que alteran las funciones neuronales.^(7, 8)

Se caracteriza por la presencia de dos alteraciones típicas: la degeneración u ovillo neurofibrilar, y las placa neuríticas o placas seniles. El ovillo neurofibrilar es una lesión intracelular que afecta principalmente a las neuronas piramidales. Su principal constituyente es la proteína tau asociada a microtúbulos que se fosforila anormalmente, lo que altera su solubilidad y unión con los microtúbulos. Las placas neuríticas son estructuras esféricas que se ubican entre las células. Su componente principal es el beta-amiloide ($A\beta$) generado a partir del procesamiento proteolítico de una proteína de mayor tamaño, la proteína precursora amiloide.⁽¹¹⁾

El desarrollo de placas y ovillos en la estructura del cerebro lleva a la muerte de las neuronas. Los pacientes con EA también tienen deficiencia de algunos neurotransmisores en el cerebro. Los síntomas de demencia se deben a que las neuronas que sintetizan y liberan acetilcolina sufren una degeneración usualmente grave. Las cantidades y actividades de las enzimas sintéticas y degradativas, colina acetiltransferasa y acetilcolinesterasa, disminuyen en las cortezas límbica y cerebral, y hay pérdida asociada de cuerpos celulares colinérgicos en el núcleo septal y el sistema colinérgico basal anterior.^(8,11)

El desarrollo de la enfermedad se clasifica en 3 etapas de acuerdo a la gravedad sus síntomas:

- **Etapa inicial o leve:** en un inicio la enfermedad puede pasar desapercibida. Existen pequeñas pérdidas de memoria (dificultad para recordar hechos recientes o conversaciones), apatía general, alejamiento de las relaciones sociales, cambios de humor con ciertos rasgos depresivos. Reducción de la capacidad de juicio.
- **Etapa intermedia o moderada:** aparecen problemas conductuales (ira, paranoia, violencia, alucinaciones, repetición de preguntas y frases), pérdida de la capacidad de comprensión, coordinación y razonamiento, apariencia visible de depresión. El deterioro avanza con rapidez y los enfermos pueden llegar a perderse en lugares familiares y no reconocer a familiares o amigos.
- **Etapa avanzada o grave:** todas las funciones cognitivas se encuentran afectadas, pierden la capacidad de comunicación, incapacidad para reconocer a sus familiares y amigos, ni siquiera se reconocen a ellos mismos frente al espejo, se muestran desorientados y los más afectados se olvidan de andar, sentarse, y sufren incontinencia. Permanecen horas inmóviles sin actividad y durmiendo. Dejan de ser individuos autónomos y necesitan de ayuda constante. Gritan, lloran o ríen sin motivo y no comprenden cuando se les habla. Pueden llegar a sufrir rigidez, convulsiones y trastornos deglutorios. Muchos de ellos acaban en estado vegetativo.⁽¹³⁾

2.2.1. Demencia

El deterioro cognitivo que se produce abarca casi todas las capacidades mentales; en especial la memoria, la cual es una de las primeras manifestaciones de la enfermedad, ya que se inicia con olvidos que con el tiempo se van haciendo mayores hasta llevar a un individuo a no poder siquiera recordar su propia historia.⁽⁸⁾

Por otro lado es considerada como la principal causa de demencia; actualmente se considera a la demencia como un síndrome adquirido que produce la pérdida progresiva de múltiples funciones corticales superiores (memoria, pensamiento, aprendizaje, personalidad, lenguaje, relaciones espacio-tiempo, función ejecutiva y capacidad de razonamiento) sin descenso del nivel de conciencia y que causa incapacidad funcional y una alteración significativa del desempeño social y laboral.⁽¹⁰⁾

Conforme avanza la demencia se presentan episodios sicóticos, depresivos y de delirios. Los primeros hallazgos consisten en cambios de personalidad o de conducta los cuales al principio son leves hasta llegar a las alucinaciones y delirios. La enfermedad como se mencionó antes presenta diferentes etapas en las cuales se van agravando las funciones cognitivas (cuadro 3).⁽⁵⁾

Cuadro 3. *Etapas del deterioro cognitivo durante la Enfermedad de Alzheimer.*⁽⁵⁾

Funciones	MCI	INICIAL	MODERADA	SEVERA
Memoria de trabajo	-	-/+	++	+++
Memoria episódica	++	+++	+++	+++
Memoria de largo plazo	-/+	-/+	++	+++
Memoria semántica	-/+	+	+++	+++
Atención y habilidades motoras	-/+	++	++	+++
Lenguaje (sintaxis y fonología)	-	-	+	++
Percepción visual y espacial	-	-/+	++	++
Conducta	-	-	++	++
Claves: - (no observado), + (presente), -/+ (variable)				

Los déficits cognitivos tienen que ser lo suficientemente graves para causar discapacidad en el funcionamiento social y ocupacional. Además de que las demencias pueden ser reversibles o irreversibles según el origen etiológico. Tecnologías de neuroimagen nos ayudan a ver el grado de severidad en las demencias.⁽¹²⁾

2.3. CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Una de las maneras en las que se puede dividir la EA es atendiendo a su edad de inicio, anterior a los 60 años (formas tempranas) o posterior a la séptima década (formas tardías). Aunque minoritarias, el estudio genético de las formas tempranas (representan tan solo el 1-6% de los casos) han sido de inestimable valor para establecer alguna de las causas biológicas asociadas a la EA, y gran parte de la investigación neurobiológica de la EA se basa en estos hallazgos. En la (figura 4) se esquematiza esta forma de clasificación. ^(30, 31)

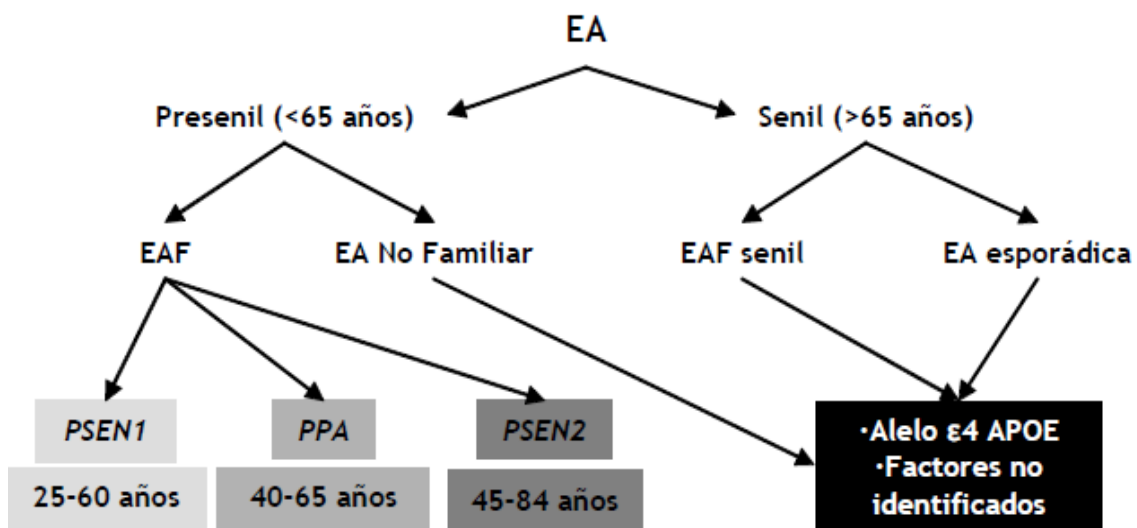


Figura 4: formas en que se presenta la EA y genes involucrados. ⁽³¹⁾

2.3.1. EA forma Familiar

Existen casos de EA presenil que presentan herencia autosómica dominante. A esta forma de EA se le denomina EA familiar (EAF). Aproximadamente en el 60% de las formas tempranas de EA existe una historia familiar de enfermedad, y en el 13% la agregación familiar sigue un patrón de herencia de tipo autosómico dominante (la mitad de la descendencia tiene la enfermedad). Son pocos los casos que desarrollan la enfermedad con un patrón de herencia autosómica dominante en los que aparezca la enfermedad entre los 30 y 50 años, aproximadamente la mitad de estos casos resulta por mutaciones que codifican la proteína precursora de amiloide, la presenilina 1, o la

presenilina 2 (cuadro 4). Los estudios de estos genes mutados han llevado a la afirmación de que la enfermedad de Alzheimer es causada por la generación y agregación del péptido beta-amiloide, que luego forma las placas neuríticas. A pesar de que varios cientos de familias son portadoras de estas mutaciones, representan menos del 1% de los casos.^(30, 32,33)

Cuadro 4. Genes de las formas familiares y algunas de sus características.⁽³⁰⁾

Genética de las formas de enfermedad de Alzheimer familiares con segregación autosómica dominante.				
Locus	Gen (símbolo)	Cromosoma	Proporción	Edad de inicio (media ± DE)
AD3	PSEN1	14q24.3	20-70%	44 ± 8 años
AD1	APP	21q21	10-15%	49 ± 7 años
AD4	PSEN2	1q31-q42	< 1%	59 ± 7 años

DE: desviación estándar.

Individuos que tienen parientes de primer grado con enfermedad de inicio tardío tienen aproximadamente el doble de riesgo de padecer la enfermedad. La enfermedad también es más común entre gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos. Los casos de EA que se transmiten con una herencia mendeliana representan sólo el 5% del total de casos de EA. Por tanto son casos raros, pero su importancia en el estudio de la enfermedad es mucho mayor que su frecuencia. Gracias a estudios con familias afectadas de EAF ha sido posible identificar algunos de los mecanismos patogénicos críticos de la enfermedad.^(32,34)

La descripción de Alois Alzheimer correspondía a un caso de EA presenil. Debe mencionarse que la clasificación de la EA en demencia presenil (inicio temprano) y senil (inicio tardío) no es equivalente a EAF (heredada) y la EA no familiar puesto que existen casos de EA pre-senil en los que no se ha descrito mutaciones en esos tres genes y no presentan historial familiar. . Debe mencionarse que la clasificación de la EA en

demencia presenil (inicio temprano) y senil (inicio tardío) no es equivalente a EAF (heredada) y la EA no familiar puesto que existen casos de EA pre-senil en los que no se ha descrito mutaciones en esos tres genes y no presentan historial familiar.

2.3.2 Forma esporádica de la EA

La mayoría de casos de EA son no familiares de inicio tardío que se presentan de forma esporádica. Este tipo de EA esporádica (EAE) muestra una etiología compleja debida a factores ambientales y genéticos que individualmente serían insuficientes para desarrollar la enfermedad.⁽³³⁾

La variante genética que codifica la apolipoproteína (ApoE) $\epsilon 4$ es la mutación asociada con la forma de inicio tardío de la enfermedad de Alzheimer, siendo el mayor factor de riesgo identificado, aunque sólo el 50% de los casos no familiares de EA son portadores del alelo $\epsilon 4$, la variante genética que predispone a padecer la EA. Se estima un mayor riesgo, en individuos con edad de 60 a 80 años portadores del alelo $\epsilon 4$ de la APOE. Recientemente se han reportado asociaciones entre el receptor 1 relacionado a sortilina (SORL1), proteína de ensamblaje de la clatrina ligada al fosfatidilinositol (PICALM), y receptor de factores del complemento 3b/ 4b, cuyo mecanismo no se ha explicado.^(11,35)

No existen rasgos clínicos o patológicos que distingan la EAF de la EAE, exceptuando la edad de inicio. Esta falta de rasgos distintivos indica que la influencia de diferentes factores ocasiona un proceso patogénico similar.⁽³⁰⁾

2.4. EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIAL

La enfermedad de Alzheimer (EA), con una incidencia que aumenta exponencialmente desde los 2,8 pacientes cada 1.000 personas al año (entre 65 y 69 años) hasta alcanzar la cifra de 56,1 pacientes cada 1.000 personas al año (en la población con mas de 90 años), es la causa mas frecuente de demencia degenerativa primaria. Se espera que durante los próximos 20 años, el número de personas con demencia aumente un 40% en Europa, un

63% en Norteamérica, un 77% en el cono sur de Latinoamérica y un 89% en los países desarrollados de Asia Pacífico (figura 5). En contraste, se espera un incremento porcentual del 117% en Asia oriental, y del 107% en Asia meridional.^(34,39)

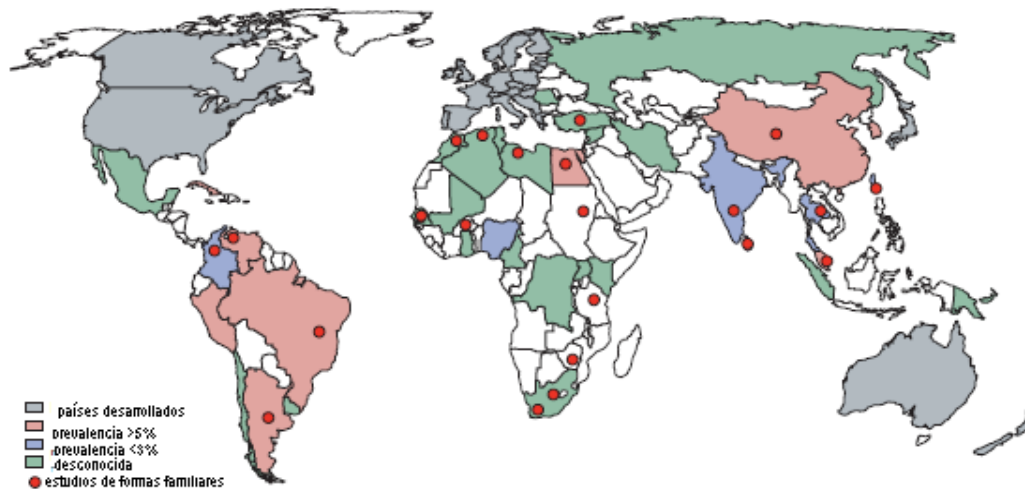


FIGURA 5: Prevalencia a nivel mundial de la EA. Países en color rojo presentan una prevalencia de demencias en general mayor al 5%, de manera similar a los países desarrollados, iluminados en color gris. Mientras que los países iluminados de color azul presentan una muy baja tasa de demencia <3%. El tamaño de muestra usado para los cálculos fue de 700 a 1300 personas. En las zonas de color verde se han reportado casos de demencia, pero no se tienen cifras recientes de prevalencia. Las zonas punteadas de color rojo indican registro de familias con alguna enfermedad neurodegenerativa y trastornos vasculares que son causa de demencia, tales como; EA, Parkinson, enfermedad con cuerpos de Lewy, la degeneración lobulillar frontotemporal, enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica.⁽¹⁸¹⁾

Estimaciones recientes indican que la prevalencia global de la enfermedad es de unos 35 millones de personas en el mundo, y las predicciones apuntan a que en el año 2030 existirán más de 115 millones de casos con EA. La siguiente tabla muestra una cifra de prevalencia a nivel mundial esperada en los próximos años de la demencia, la cual fue obtenida en un estudio en el 2005 (cuadro 5). Por consiguiente, es tarea imprescindible establecer las causas etiopatológicas de la EA, ya que solo así se podrá luchar contra esta pandemia del siglo XXI.⁽³⁶⁾

Cuadro 5. Prevalencia a nivel mundial de la demencia, estudio realizado en 2005.⁽¹⁴⁰⁾

	Región	prevalencia de demencia en mayores de 60 años	Número de personas mayores de 60 años que presentan alguna demencia (millones) en los próximos años.		
			2000	2020	2040
Europa occidental	EURO A	5.4	4.9	6.9	9.9
Europa oriental con baja mortalidad de adultos	EURO B	3.8	1.0	1.6	2.8
Europa oriental con elevada mortalidad de adultos	EURO C	3.9	1.8	2.3	3.2
Norte América	AMRO A	6.4	3.4	5.1	9.2
América Latina	AMRO B/D	4.6	1.8	4.1	9.1
Norte de África y medio oriente	EMRO B/D	3.6	1.0	1.9	4.7
pacífico occidental desarrollado	WPRO A	4.3	1.5	2.9	4.3
China y pacífico occidental	WPRO B/D	4.0	6.0	11.7	26.1
Indonesia, Tailandia y Sri Lanka	SEARO B	2.7	0.6	1.3	2.7
India y sur de Asia	SEARO D	1.9	1.8	3.6	7.5
África	AFRO D/E	1.6	0.5	0.9	1.6
Total		3.9	24.3	42.3	81.1

En Estados Unidos se estima que 5.4 millones de habitantes de todas las edades tienen Alzheimer, de los cuales 5.2 millones se ubican por encima de los 65 años de edad, mientras que existen 200,000 casos cuya aparición es anterior a los 65 años. Uno de cada ocho personas de 65 años o más padece la enfermedad, en tanto que casi la mitad de las personas de 85 años o más la padecen. Cabe mencionar que resulta ser la enfermedad que genera más gastos a nivel personal en cuanto a tratamiento promedio. En la siguiente tabla se hace una comparativa de prevalencia frente a costos por persona y a nivel estado de las principales enfermedades crónicas en los Estados Unidos (cuadro 6).^(39, 41)

Cuadro 6. Prevalencia vs costos en el periodo 2004-2007 en los Estados Unidos.⁽⁴⁰⁾

Enfermedad	Prevalencia	Costo por persona	Costo para el estado
		(U.S dólar)	
Alzheimer/ demencia	4.5 millones	\$ 31,000	\$ 92 billones
Artritis	58 millones	\$ 17,500	\$ 138.5 billones
Asma	29 millones	\$ 5,336	\$ 22 billones
Problemas de espalda	60 millones	\$ 527	\$ 56 billones
Cáncer	13.5 millones	\$ 9,333	\$ 126 billones
Depresión	14.5 millones	\$ 2,655	\$ 38.5 billones
Diabetes	19 millones	\$ 4,211	\$ 80 billones
Enfisema	3 millones	\$ 11,333	\$ 34 billones
Problemas en la Vesícula	3 millones	\$ 4,500	\$ 13.5 billones
SIDA	0.9 millones	\$ 18,000	\$ 19 billones
Enfermedades Cardiacas	46 millones	\$ 3,848	\$ 177 billones
Colesterol elevado	105 millones	\$ 352	\$ 37 billones
Hipertensión	58 millones	\$ 1,810	\$ 105 billones
Úlcera	10 millones	\$ 400	\$ 4 billones

En el caso de nuestro país según datos de la Secretaria de Salud y el INEGI en datos del 2008 este padecimiento ocupa el lugar número 16 de causas de muerte en edad posproductiva, con una tasa de 19,8 por cada 100,000 habitantes, representando el 0.4% de las muertes en ese año. En el 2012 el secretario de salud Salomón Chertorivski,

en un comunicado sobre el aumento de la longevidad en México, indicó que actualmente la prevalencia en el país de demencia y deterioro cognitivo, en particular el Alzheimer, es de más de 6 por ciento en los mayores de 60 años,⁽³⁸⁾

En países con renta baja y media en concreto, existe una falta de conocimiento sobre el Alzheimer y otras demencias como enfermedades. Pues se les considera como parte del proceso de la vejez. Las personas con Alzheimer y otras demencias suelen estar específicamente excluidas de la asistencia en residencias, y se les suele denegar el acceso a instalaciones hospitalarias. Las alteraciones en la conducta, comunes entre las personas con demencia, suelen ser especialmente mal comprendidas, causando estigmas, culpa y malestar en los cuidadores. Asimismo, la base evidente a nivel mundial se ha incrementado de forma considerable.^(37,41)

Todas las personas con demencia experimentan al menos algún grado de discapacidad funcional. En la mayoría de los lugares, entre el 50 y el 70% de las personas con Alzheimer y otras demencias fueron calificadas como en necesidad de asistencia y la mayoría de los que necesitan asistencia necesitaban “mucho atención”. En Europa, el 85% o más de las parejas (una padecía Alzheimer u otra demencia y la otra la cuidaba) vivían solas. Por otra parte Los cuidadores de personas con demencia experimentan altos niveles de depresión, morbilidad psicológica y posiblemente una salud física deteriorada. En EE.UU. más del 40% de los familiares y otros cuidadores no remunerados de personas con demencia describen el estrés emocional como alta o muy alto.⁽³⁷⁾

2.5. FACTORES DE RIESGO

EDAD: Este es el factor de riesgo más sobresaliente ya que resulta ser el más relacionado con la aparición de la enfermedad y los depósitos de proteína amiloide. En la segunda mitad de este siglo, la distinción entre las demencias de inicio precoz y de inicio tardío, fue cuestionada debido a que las características entre estas manifestaciones de la enfermedad resultaban indistinguibles. Estudios epidemiológicos revelan un aumento incesante de la enfermedad con respecto a la vejez, ya que entre mayor sea la esperanza de vida en un país, existirá una mayor incidencia de la EA, aunado a los

cambios que sufre el cerebro con la edad (figura 6). La edad promedio de aparición suele ser los 80 años.^(42, 43)



Figura 6: Cambios neurológicos durante el envejecimiento.⁽¹⁰¹⁾

Historia familiar: Aunque el factor de riesgo más importante relacionado con la EA es el envejecimiento, el segundo factor de riesgo es la historia familiar de enfermedad, está claramente establecido que, además del envejecimiento, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad es el ser familiar en primer grado de un paciente con EA, incluso en los casos de herencia compleja. Aproximadamente el 40% de los individuos afectados presenta historia familiar de EA, y los estudios epidemiológicos señalan que el riesgo de padecer EA en un individuo con un familiar de primer grado afecto es de dos a tres veces superior al de la población general.^(30, 75)

Asimismo, estudios llevados a cabo con gemelos indican que la concordancia de enfermedad en gemelos monocigóticos (comparten el 100% de su genoma) es del 40-50%, mientras que en los dicigóticos (comparten el 50% del genoma) baja al 10-50%. Un pequeño número de pacientes (probablemente menos del 1%) tienen EA de inicio precoz, ya que han heredado mutaciones autosómicas dominantes en los genes cuyas proteínas están involucrados en la producción de beta amiloide: APP, la presenilina 1 o presenilina 2 y App.⁽⁴¹⁾

Raza y etnia: La importancia que los distintos grupos étnicos puedan tener en la distribución de EA todavía no es bien conocida.⁽⁴⁴⁾

Algunos trabajos realizados en Estados Unidos revelan que Afroamericanos e hispanos de Estados Unidos tienen de 2 a 3 veces más tasa de EA que los blancos no hispanos que viven en la misma comunidad. Los afroamericanos y los hispanos tienen una elevada frecuencia de EA a pesar de su genotipo ApoE, y familiares de pacientes sin el alelo ApoE4 de estas etnias también tienen aumentado el riesgo de padecer EA.⁽⁴⁵⁾

En los países en vías de desarrollo existen menos estudios epidemiológicos de demencia. Un estudio comparativo entre afroamericanos y africanos evidenció que la incidencia de EA y demencia en Yoruba (Nigeria) es menos de la mitad de la incidencia que en afroamericanos. Además ApoE4 no es un factor de riesgo para EA en esta población africana, en contraste con la afroamericana y la mayoría de poblaciones estudiadas que sí es un factor de riesgo.^(44, 46)

Sexo: el sexo femenino según diferentes estudios muestra mayor prevalencia tomando en cuenta que el sexo femenino tiene una mayor esperanza de vida que hace que supere en número al hombre a los 65 años, tomando en cuenta que la edad es el principal factor de riesgo por lo que esta tendencia favorece la predisposición en mujeres. De los múltiples estudios publicados se observa que, en general, existe una mayor prevalencia femenina de EA y la tendencia a una incidencia mayor de la enfermedad en la mujer, en especial en edades avanzadas. En la siguiente imagen mediante una gráfica se muestra una relación entre sexo y edad, en la cual se observa que conforme avanza la edad, mayor es el número de casos en mujeres con esta enfermedad. (Figura 7).^(47, 49)

En estudios de prevalencia en la Unión Europea encontraron mayor tasa de prevalencia en mujeres. Según los grupos de edad se observaron diferencias. Los hombres de 65 a 74 años tenían mayor tasa que mujeres en 4 estudios, y menor en otros 3. Excepto en Bélgica y Dinamarca, por debajo de los 85 años, las mujeres tenían mayor tasa de incidencia de EA.⁽⁴⁸⁾

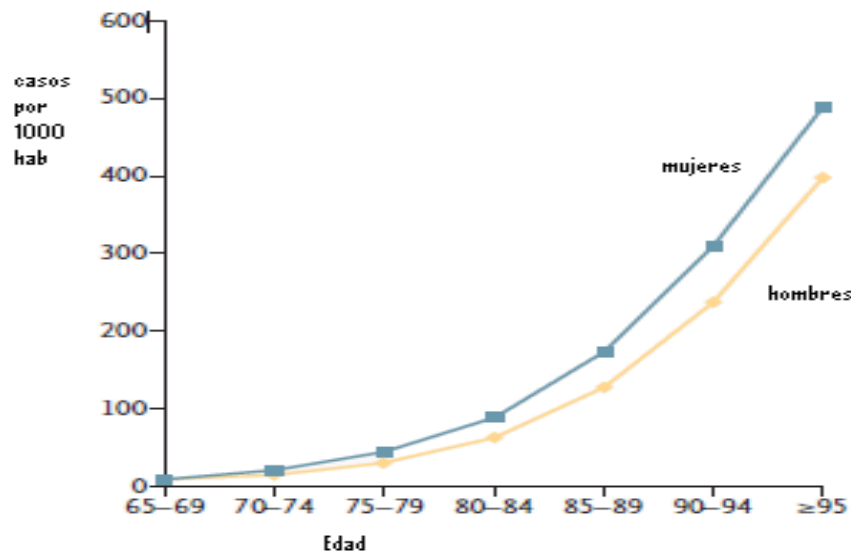


Figura 7: Relación entre número de casos respecto a factores como edad y sexo ⁽⁴⁷⁾

Se ha planteado también que entre los pacientes con EA, la mujer sobrevive más que el hombre, lo cual puede contribuir a la mayor prevalencia de EA en la mujer. Además de que una edad de comienzo temprano de EA y pertenecer al sexo femenino son factores predictivos de una supervivencia mayor. Por otra parte se piensa que la demencia en grado ligero es más frecuente en el varón, pero conforme aumenta la intensidad de la demencia, la frecuencia se hace mayor en la mujer. ^(48,50)

Nivel educativo: Actualmente se acepta que la educación y las variables relacionadas con la educación se asocian con un reducido riesgo de EA. Los mecanismos implicados en la asociación entre educación y deterioro cognitivo no son bien conocidos, y se atribuye en algún trabajo al incremento en la capacidad de reserva cerebral en personas con mayor nivel educativo, que retrasase el inicio de la enfermedad, ya que sujetos con más años de educación, tienen mayores niveles de funciones cognitivas y requieren más patología para alcanzar daños cognitivos. ^(51,52)

Deterioro cognitivo leve (MCI): este es otro factor establecido, ya que es una condición en que la persona presenta problemas de memoria, lenguaje u otras manifestaciones relacionadas con habilidades cognitivas, pero que no son lo suficientemente graves para influir en las actividades diarias del paciente. Los estudios

indican que un 10 a 20 por ciento de las personas mayores de 65 años tienen deterioro cognitivo leve.^(53, 55)

Personas que comienzan con la preocupación por la pérdida de memoria y acuden al médico parecen tener mayor riesgo de desarrollar la demencia. Se ha estimado que en un 15% de estos pacientes puede llegar a progresar la demencia. A partir de esta estimación se deduce que casi la mitad de todas las personas que han visitado a un médico sobre los síntomas de MCI desarrollarán la demencia en tres o cuatro años.⁽⁵⁴⁾

No está claro por qué algunas personas con deterioro cognitivo leve desarrollan demencia, mientras que otros no lo hacen. El MCI puede, en algunos casos representar un estado de transición entre el envejecimiento normal y los primeros síntomas de la enfermedad de Alzheimer.⁽⁵³⁾

Traumatismo craneal y lesión cerebral traumática: El traumatismo craneal tanto leve como grave, junto con heridas en la cabeza y lesiones cerebrales traumáticas se asocian con esta enfermedad y la demencia. Si durante la lesión en la cabeza existe pérdida de conciencia o amnesia post-traumática y esta dura más de 30 minutos, la lesión se considera moderada, y si cualquiera de estos signos duran más de 24 horas, la lesión se considera grave.⁽⁵⁶⁾

Los datos indican que las lesiones moderadas en la cabeza se asocian con el doble de riesgo de desarrollar Alzheimer y las lesiones graves en la cabeza aumentan hasta 4,5 veces el riesgo.⁽⁵⁶⁾

Los grupos que experimentan repetidas lesiones en la cabeza, como los boxeadores, jugadores de fútbol y los veteranos de combate, pueden estar en mayor riesgo de demencia, a finales de la vida el deterioro cognitivo y la evidencia de ovillos fibrilares en la autopsia indican esta idea.⁽⁵⁷⁾

Ciertos estudios sugieren que portadores de ApoE-e4 que sufren traumatismo craneoencefálico moderado a severo corren un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer en comparación con portadores de ApoE-e4 que no tienen antecedentes de traumatismo craneoencefálico moderado a severo.⁽⁵⁸⁾

Enfermedades Cardiovasculares: se dice que la buena salud del cerebro está ligada al buen funcionamiento del sistema circulatorio. El cerebro se nutre de una de las mayores

redes de vasos sanguíneos del cuerpo. Un corazón saludable bombea la suficiente sangre con nutrientes y oxígeno a través de estos vasos que aseguran que el cerebro cuente con los nutrientes necesarios para su funcionamiento óptimo. Algunos datos indican que los factores de riesgo cardiovascular, tales como el colesterol alto (especialmente en la mediana edad), la diabetes tipo 2, presión arterial alta (especialmente en la mediana edad), la inactividad física, el tabaquismo y la obesidad, se asocian con un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer y otras demencias.^(59, 60)

A diferencia de los factores genéticos predisponentes, varios de estos factores son modificables, es decir se pueden combatir para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y posiblemente el deterioro cognitivo asociado con la EA.⁽⁵⁹⁾

Datos de distintos trabajos indican que la hipertensión arterial (HTA) durante la mediana y la tercera edad pueden tener relación en la aparición de la EA. Se ha relacionado la HTA en pacientes ancianos con susceptibilidad genética para EA (ApoE4), y supone un riesgo añadido si padecen tensión arterial sistólica elevada o diastólica baja. Dichas diferencias entre presión diastólica y sistólica afectan el cerebro debido a que se produce una rigidez de las arterias y aterosclerosis severa. Se cree que la HTA produce una desmielinización isquémica y pérdida neuronal hipocámpica. Así mismo se ha visto que el tratamiento antihipertensivo disminuye el riesgo de EA.^(61,62)

En lo referente a los niveles de colesterol, en un estudio con pacientes tratados con estatinas para reducir los niveles de colesterol estos presentan un descenso en la incidencia de EA. Un estudio reciente considera que la ingesta moderada de grasas insaturadas en mediana edad es protectora, pero la toma moderada de grasas saturadas puede incrementar el riesgo de demencia y EA, especialmente en los portadores de ApoE4.⁽⁶³⁾

Se ha valorado la relación entre colesterol y otros lípidos y el genotipo ApoE, con el riesgo de EA en una población de Nigeria con cifras de colesterol más bajas y menor incidencia de EA respecto a afroamericanos. En estos sujetos los niveles elevados de colesterol y LDL se asociaban con mayor riesgo de EA en ausencia de ApoE4, pero no en aquellos con ApoE4 presente.⁽⁶⁴⁾

En la diabetes tipo 2 existen similitudes con la EA como; el incremento de su prevalencia con la edad, la predisposición genética, y las características patológicas en los islotes y en el cerebro (depósitos de amiloide). Los islotes de Langerhans tienen pérdida celular y depósitos de sustancia amiloide derivados del péptido amiloidogénico de los islotes. En EA existen semejanzas patológicas, con pérdida de neuronas neocorticales y depósitos focales amiloideos expresados por la proteína amiloide.⁽⁶⁵⁾

Se ha comprobado el incremento de diabetes tipo 2 en pacientes con EA y el incremento de depósitos amiloides en islotes en estos pacientes, pero no incremento de amiloide en cerebros de pacientes con diabetes. Estos datos sugieren que pacientes con EA son más vulnerables a la diabetes tipo 2, y la posible relación entre ambos procesos.⁽⁶⁶⁾

Del interés por establecer la relación entre ApoE, la patología vascular y EA surgió un reciente estudio en el que ApoE4 se asociaba con aterosclerosis de pequeños vasos, microinfartos de los núcleos profundos, placas neuríticas seniles y angiopatía amiloide en las autopsias de los cerebros de pacientes con EA. Estos resultados sugieren el papel de ApoE4 en algunos de los cambios microvasculares comúnmente encontrados en la EA, así como el papel en la amiloidogénesis de E4. Sin embargo no se encontró asociación con ovillos neurofibrilares, quizás atribuible por la muestra demográfica de este estudio.^(62, 66)

Se valoró, con una estimación semicuantitativa, la aterosclerosis de la aorta. Esta mostraba menor asociación con las lesiones patológicas de EA, solamente con placas neuríticas en el hipocampo del subgrupo de sujetos ApoE4. La distinción entre aterosclerosis de coronarias y aorta es respaldada por estudios epidemiológicos recientes que sugieren que la aterosclerosis aórtica está menos fuertemente asociada con la enfermedad cerebrovascular.⁽⁶⁷⁾

Homocisteína y Ácido fólico: En 1990 se observó por primera vez una relación directa entre hiperhomocisteinemia y demencia degenerativa primaria. El nivel de homocisteína sérica está elevado en enfermos de Alzheimer tanto con diagnóstico clínico de esta afección como verificado neuropatológicamente, lo que se hizo en el estudio OPTIMA de Oxford. Además de su relación en otros trastornos como; enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y vascular periférica.⁽⁶⁸⁾

El papel que desempeña el ácido fólico en el metabolismo de la homocisteína es fundamental, ya que el folato es necesario para la conversión de homocisteína en metionina y la posterior síntesis de S-adenosilmetionina (SAM). Tras reacciones de metilación de SAM, surge el S-adenosilhomocisteína que posteriormente pierde el grupo adenosil para formar homocisteína. Así, la homocisteína puede pasar al ciclo de síntesis de metionina o bien ser catalizada a través de la síntesis de cistationina.⁽⁶⁹⁾

Los niveles elevados de homocisteína son una de las primeras consecuencias del déficit de folato, y son un indicador de niveles inadecuados de ácido fólico y vitamina B12 y pueden afectar directamente la función cerebral. Además, en diversos estudios se ha observado que ancianos con déficit de folato tienen mayor riesgo de deterioro cognitivo, demencia y EA y se ha postulado que el efecto del déficit de ácido fólico en la función cerebral es mediado por homocisteína.⁽⁷⁰⁾

En un reciente estudio se ha observado que el folato eritrocitario está directamente asociado con el nivel de funciones cognitivas, e inversamente asociado con la demencia en ancianos de origen latino, mientras que otro trabajo reporta niveles elevados de homocisteína y bajos de folato en plasma como predictores independientes para el desarrollo de demencia y EA, pero no se estableció asociación con la vitamina B12.⁽⁷¹⁾

3. GENES IMPLICADOS EN LA EA

Las familias que presentan un patrón autosómico dominante para la EA constituyen alrededor de un 13% de los casos precoces (≤ 65 años) y menos del 0,01% del total de los pacientes. Se han identificado cuatro genes que influyen en el desarrollo de la enfermedad: el gen de la proteína precursora amiloide (*APP*, en el cromosoma 21) y dos genes de presenilinas (*PS1* y *PS2*, en los cromosomas 14 y 1, respectivamente) son causantes de la forma familiar. Las personas con cualquiera de estos genes tienden a desarrollar la enfermedad entre los 30 y 40 años y vienen de familias en las que varios miembros también tienen EA de aparición temprana. Suman menos de 1 en cada 1.000 casos.^(8, 75)

Un cuarto gen, el gen de la apolipoproteína E (*APOE*), es el único gen de mayor susceptibilidad para las formas, tanto esporádicas como familiares tardías, de EA. Los portadores de la variante genética *ApoE4* tienen mayores posibilidades de desarrollar la enfermedad. En la siguiente tabla se muestran algunos genes reportados recientemente como riesgosos para la EA (cuadro 7).⁽⁷⁵⁾

Cuadro 7. Genes de riesgo para la enfermedad de Alzheimer. ⁽⁷⁵⁾

Papel en la EA	Efecto en el riesgo de la EA	
Genes familiares		
APP	APP es una proteína fragmentada por secretasas. Mediante la vía amiloidogénica o no amiloidogénica. En el caso de mutaciones se genera la acumulación de A β .	NA
PSEN1	Componente de α -secretasa, involucrada en el procesamiento de APP. Las mutaciones en PSEN1 altera la producción de A β 1-42 que forma placas	NA
PSEN2	Forma parte de α -secretasa, las mutaciones producen aumento de la producción de A β 1-42	NA
SORL1	Interactúa con ApoE, afecta el transporte de APP. La unión entre APP y SORL1 ocasiona la disminución de la producción de A β , es también un sustrato de γ secretasa, sus niveles en pacientes son bajos.	NA
GENES DE RIESGO		
ApoE	Es transportada con el colesterol, se une de maneras distintas dependiendo de las isoformas al A β . Participa en la eliminación del A β mediante la interacción con LRP.	3-10 Veces mayor riesgo
GSK3 β	Fosforila a tau formando los ovillos. Los fragmentos de APP pueden activar a GSK3 β , su actividad puede ser favorecida por las PSEN.	1-7 veces mayor riesgo
DYRK1A	Se encuentra en cromosoma 21, participa en la fosforilación de tau participa en el fosforilación de APP que conduce a la vía amiloidogénica por interacción con BACE	El alelo T es menos frecuente en personas con EA
Tau	Existen 6 isoformas, su alteración se deriva en los ovillo neurofibrilares	El haplotipo H1C es el más frecuente en la EA.
TOMM40	Es una traslocasa de membrana externa mitocondrial. Interactúa con APP y es asociada al inicio tardío de la enfermedad	En evaluación
CLU	Es una chaperona relacionada con APP y se asocia a la severidad y progresión.	En evaluación
PICALM	Presente en endosomas que son ampliados en la EA.	En evaluación
NA: no aplica, PICALM: proteína de ensamblaje de la clatrina ligada al fosfatidilinositol.		

3.1. PROTEÍNA PRECURSORA AMILOIDE (APP)

En la década de los años 1980 Kang y sus colegas realizaron la purificación tanto de la placa y los depósitos amiloides, y aislaron un péptido de 40 residuos de aminoácidos ($A\beta$) que posteriormente dio lugar a la clonación de la glicoproteína integral de membrana APP tipo 1, de la cual se deriva la $A\beta$. En la siguiente (figura 8) se aprecia la estructura tridimensional del $A\beta$ ⁽⁷⁶⁾



FIGURA 8: Estructura tridimensional del péptido amiloide. ⁽¹⁸²⁾

En el año 1987, el estudio genético de familias con segregación autosómica dominante de la enfermedad permitió el primer ligamiento genético en el brazo largo del cromosoma 21. Cuando se demostró que sólo una proporción de las formas autosómica dominante (FAD) estaba ligada al cromosoma 21, el gen *APP* fue el gen candidato elegido para la búsqueda de mutaciones en los pacientes. La secuenciación del exón 17 del gen *APP* en una familia de origen británico con FAD, mostró que los pacientes eran portadores de la mutación Ile717Val debida al cambio de una citosina (C) por una timina (T) en el gen. ⁽⁷⁵⁾

Este hallazgo reforzó la hipótesis de que el péptido beta amiloide ($A\beta$) era un elemento fundamental en la etiopatogenia de la EA y que la agregación del péptido $A\beta$ podría ser el evento que desencadena las demás alteraciones observadas en los cerebros de los

pacientes. En 1991 se descubrieron las primeras mutaciones de la APP las cuales se relacionaban con la EAF. Hasta la fecha se han encontrado 32 mutaciones en 85 familias que sustituyen aminoácidos. La mayoría de estas mutaciones se encuentran en los sitios de escisión de la secretasa o el dominio transmembrana de la APP, en los exones 16 y 1 (figura 9).^(30, 76)

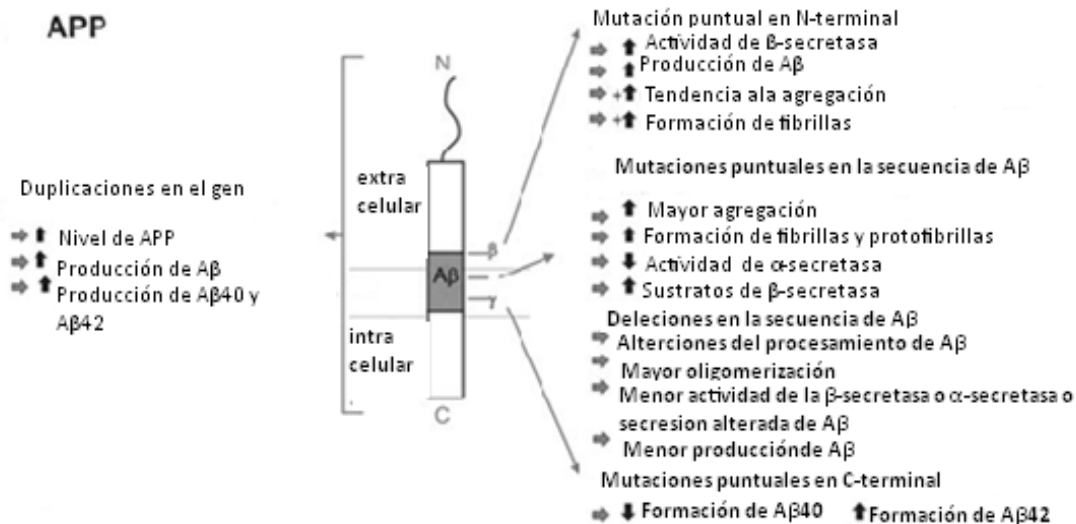


Figura 9: Presentación de la estructura de APP y sus mutaciones. En el lado derecho se muestra el efecto de las mutaciones de APP en el procesamiento de la APP. El símbolo + se usa para notar los efectos adicionales de las mutaciones recesivas A673V y E693D de N-terminal. En tanto que de lado derecho se muestran los efectos en la duplicación en el conjunto de genes o locus.⁽¹⁸³⁾

La proteína APP es una glucoproteína transmembrana de tipo I formada por 770 aminoácidos, que es procesada por distintas proteasas (llamadas α, β y γ secretasas). Contiene 18 exones, presenta 3 formas principales originadas del corte y empalme de los exones 7, 8 y 15. Estas son APP695, APP751 y APP770 (conteniendo 695, 751, 770 aminoácidos respectivamente). APP751 y APP770 se expresan en la mayoría de tejidos, mientras que APP695 se expresa en neuronas.⁽⁷⁷⁾

En las neuronas, la APP se encuentra en vesículas en las terminales axonales. Puede transportarse de manera anterógrada (hacia el axón) o retrógradamente (de vuelta hacia el cuerpo celular), otras células cerebrales también expresan APP y liberan cantidades variables de Aβ, incluyendo astrocitos, microglía, células endoteliales y de músculo liso. El Aβ puede cruzar la barrera hematoencefálica y así contribuir a su acumulación cerebral.⁽⁷⁸⁾

3.1.1. Procesamiento de la APP

La APP es sintetizada en el Retículo endoplasmico, después es transportada al aparato de Golgi a través de la red del trans Golgi (TGN), donde la mayor parte de la APP se encuentra en neuronas en estado estacionario. En las células no neuronales, la APP se internaliza a minutos de su llegada a la superficie celular. Después de endocitosis, se lleva a los endosomas y una fracción de moléculas endocitadas se recicla a la superficie celular. Su vida media es relativamente corta (45-60 min). Existen dos vías de procesamiento del APP: vía amiloidogénica y vía no amiloidogénica. La (figura 10) muestra la forma en que se realizan estas rutas y sus componentes. ⁽⁸¹⁾

La α y la β secretasas tienen sitios de escisión en el dominio extracelular de APP. La ruta no amiloidogénica involucra la degradación de APP por la α -secretasa en el dominio del péptido amiloide (entre los aminoácidos 687 y 688, correspondientes a los residuos 16 y 17 del péptido A β) y posteriormente por la γ -secretasa. Produciendo el segmento soluble (sAPP) y un fragmento unido a la membrana por el fragmento C-terminal (α -CTF), un fragmento de 83 residuos generado por la γ -secretasa al cortar (entre los aminoácidos 712, 714 o 715, correspondientes a los residuos 40, 42 o 43 del péptido A β), y se produce un péptido no-amiloidogénico truncado (P3) que impide la generación de fragmentos beta amiloides. El segmento sAPP activa un receptor en la membrana neuronal, desencadenando una serie de reacciones, en las cuales se abren canales de Potasio y se activa la transcripción nuclear del factor NF κ B, que conduce a promover las señales de supervivencia celular. ^(13, 76,79)

En la vía amiloidogénica la β -secretasa que es una aspartil proteasa transmembranal llamada BACE1. Fragmenta a APP por el C-terminal liberando sAPP β y un fragmento de 99 residuos unido a membrana por un C-terminal β -CTF. La γ -secretasa fragmenta a β -CTF por diferentes sitios formándose fragmentos de A β de varios tamaños. Las principales variaciones son el A β 40 y el A β 42, de 40 y 42 aminoácidos respectivamente. El β 42 es altamente hidrófobo debido a la presencia de Leucina en el sitio 41 y Valina en la posición 42 del C-terminal, además de que puede formar agregados fácilmente bajo condiciones de estrés oxidativo, formando así las placas amiloides. Estos agregados extracelulares pueden conducir a la peroxidación de lípidos

que están en la membrana, alterándose los canales de Na^+/K^+ . Además de la captación de glucosa por las células lo que lleva a la apoptosis. (78, 79, 80)

Los fragmentos intraneurales son altamente tóxicos e insolubles y parecen participar en el desequilibrio de la homeostasis del Calcio, formación de poros en la membrana, apoptosis, activación del complemento y producción de radicales libres. (13)

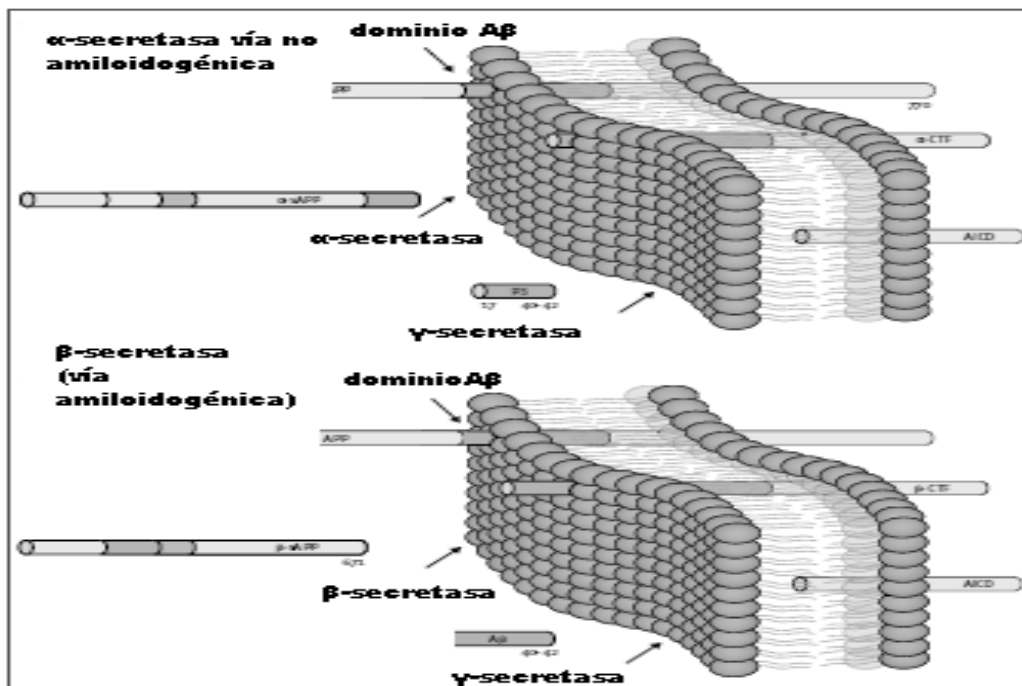


Figura 10: Metabolismo de la APP y generación de A β . La APP es una proteína transmembranal que posee una larga porción N-terminal. La imagen muestra a la isoforma más larga, la APP770, que presenta un dominio inhibidor de proteasa de tipo kunitz y un dominio antigénico OX-2. El dominio A β está parcialmente incrustado en la membrana e incluye 28 residuos fuera de la membrana mientras que los primeros 12-14 residuos son transmembranales. La APP es procesada por 2 vías. En la vía no amiloidogénica, el α -secretasa, corta la APP en el dominio A β y se genera una fracción soluble (α -SAPP). El restante fragmento C-terminal (CTF) o C83, es cortado por el complejo γ -secretasa liberando al péptido P3. El dominio intracelular de APP restante (AICD) se metaboliza en el citoplasma. Desde que la APP es fragmentada por el α -secretasa se encuentra dentro del dominio A β esto le impide la formación del A β . Mientras que en la vía no amiloidogénica, el β -secretasa fragmenta a la APP antes del dominio A β liberando la fracción soluble β sAPP. La parte restante CTF o C99 es fragmentada por el γ -secretasa, liberando A β de 40 o 42 aminoácidos. El restante (AICD) se metaboliza en citoplasma. (138)

3.1.2. Papel fisiológico de la APP

Desde el descubrimiento de la APP se le han atribuido una variedad de papeles fisiológicos, algunos únicos a ciertas isoformas, pero su función real aun no se encuentra clara. La APP tiene funciones autocrinas y paracrinas en la regulación del crecimiento. La función mejor establecida es su papel trófico. Ha mostrado estimular el

crecimiento de las neuritas, fenotipo compatible con el aumento de su expresión durante la maduración neuronal.⁽⁷⁾

Su dominio amino terminal de unión a heparina también estimula el crecimiento de las neuritas y promueve la sinaptogénesis. Esta claro que el α -APP generado por el corte de la α -secretasa es importante para el desarrollo y plasticidad sinápticas. La APP se dirige a las membranas presinápticas de neuritas en crecimiento y la estimulación de las neuronas libera α -APP.⁽⁷⁷⁾

Se han mostrado papeles prominentes para este en la regulación del crecimiento de las neuritas y la supervivencia celular en neuronas hipocámpales en desarrollo y en la plasticidad sináptica en circuitos hipocámpales maduros.⁽⁷⁹⁾

3.1.3. β -secretasa (BACE1)

La β -secretasa se conoce con el nombre de BACE1 y es una aspartil proteasa (figura 11). Aunque la mayoría de los tejidos del cuerpo exhiben actividad β -secretasa, los niveles de actividad más altos se observan en el tejido neuronal y líneas celulares neuronales. Se detecta mayor actividad a pH ácido, aproximado de 4,5, dentro de los compartimentos subcelulares de la vía secretora, incluyendo TGN y endosomas.⁽⁷⁸⁾

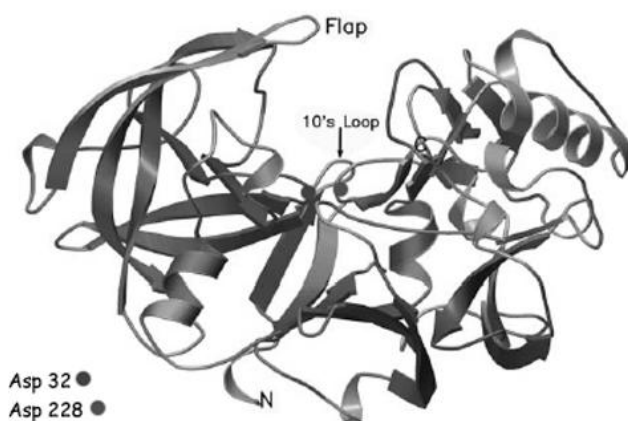


Figura 11: Estructura de BACE1: es una proteína transmembranal, la cual es activa en el dominio extracelular. El sitio activo posee 2 residuos de aspartato: ASP32 y ASP 2228, los grupos R de los dos aspartatos coordinan una simple molécula de agua entre los dos, facilitando un ataque nucleofílico entre los carbonilos, posee una horquilla (flap) en el sitio activo compuesta de 67 residuos. Además de que se aprecia un bucle 10's que formado de 9 aminoácidos, el cual se localiza en la región S3.⁽¹⁸⁴⁾

El gen de BACE1 abarca aproximadamente 30 kb en el cromosoma humano 11q23.2 e incluye nueve exones. El promotor carece de las típicas cajas CAAT y TATA, y contiene diversos sitios de unión a factores de transcripción y receptores de estrógeno y glucocorticoides. BACE1 tiene una secuencia de 501 aminoácidos y dos sitios activos de proteasa de aspártico. La mutación en cualquier ácido aspártico inactiva la enzima.⁽⁸³⁾

Se sintetiza inicialmente en el RE como un precursor (pro BACE1) de vida corta madurado en el aparato de Golgi. ProBACE1 puede cortar APP a inicios de su vía biosintética, generando un *pool* intracelular de A β en el RE, el cual se piensa que es particularmente neurotóxico. La enzima madura comienza en el residuo Glu46. Tiene un dominio transmembrana simple y una cola citoplasmática palmitolizada, así como seis residuos de cisteína en el lumen que forman tres puentes disulfuro intramoleculares y diversos sitios de N-glicosilación (importantes para la actividad enzimática).⁽⁸²⁾

La BACE1 madura se localiza dentro de *rafts* de lípidos ricos en colesterol. Varios tipos de lípidos estimulan la actividad de BACE1 y su localización en el *raft* puede aumentarse por palmitolización, lo que incrementa la producción de A β .⁽⁸³⁾

3.1.4. γ -secretasa

La γ -secretasa esta formada por cuatro subunidades esenciales: la PS1 o PS2, la nicastrina, APH-1 y PEN-2, necesarias para formar un complejo γ -secretasa activo (figura 12). La PS es la proteína del núcleo catalítico del complejo, la nicastrina podría tener un papel en la estabilización o crear un sitio de acoplamiento al sustrato en el complejo; se sugiere que APH-1 estabiliza el complejo y que PEN-2 asiste en la endoproteólisis de PS durante la maduración del complejo. El ensamblaje del complejo γ -secretasa se efectúa en los primeros compartimentos de la vía secretora.⁽⁸⁴⁾

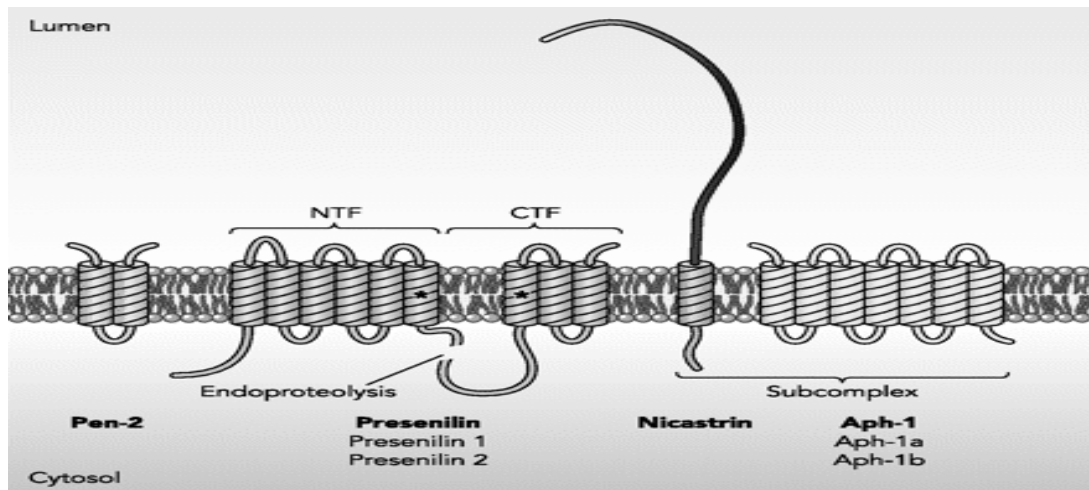


Figura 12: El complejo γ -secretasa: es altamente hidrofóbico constituido por 4 proteínas integrales de membrana: PSEN 1, Nicastrina, Aph-1 y PSEN 2. La presenilina ofrece un sitio activo con 2 aspartatos catalíticos, señalados con color negro en los dominios transmembranales 6 y 7. Una vez que los cuatro componentes forman un complejo se lleva a cabo la endoproteólisis por una presenilinas. ⁽¹⁸⁵⁾

La γ -secretasa se ha encontrado presente realizando su actividad enzimática en múltiples compartimientos, incluyendo el RE, aparato de Golgi, TGN, endosomas y membrana plasmática (figura 13). En donde corta múltiples sitios dentro del dominio transmembranal de APP, formando así péptidos de A β que varían en longitud, resaltando los péptidos A β 40 y A β 42 que son los más abundantes este último es el más tóxico para las neuronas. ⁽⁸⁵⁾

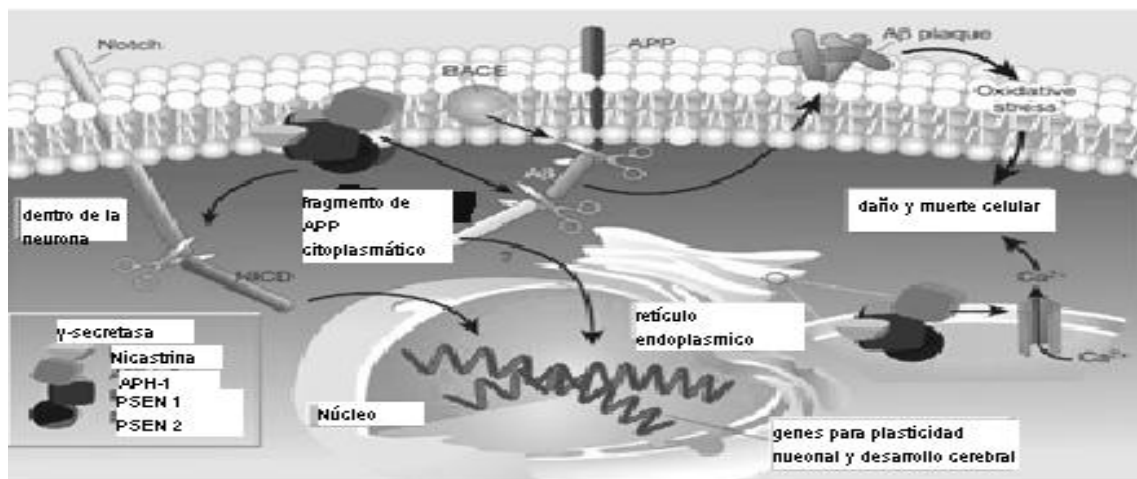


Figura 13: Funcionamiento del complejo γ -secretasa: El complejo γ -secretasa fragmenta a NOTCH (de lado izquierdo) y genera un fragmento NICD que se dirige al núcleo y regula la expresión de genes participantes en el desarrollo cerebral y la plasticidad neuronal. El complejo también participa en la formación del péptido amiloide (al centro), proceso que inicia con la partición de la APP por la BACE-1. La γ -secretasa puede generar A β que puede moverse al núcleo y regular la expresión de genes. Las mutaciones en las presenilinas en especial en la PSEN 1 intensifica la producción de A β el cual se acumula en placas, junto con los cambios producidos por el estrés oxidativo se llega a la muerte celular. ⁽¹⁸⁶⁾

La nicastrina es una glicoproteína transmembrana tipo 1, que se expresa en niveles moderados en el cerebro y neuronas en cultivo. Esta se localiza en RE, aparato de Golgi y una población de vesículas. Pasa por un proceso de maduración convencional dependiente del tráfico. La PS1 actúa principalmente con la nicastrina madura, por lo que el tráfico y localización correctos de los componentes del complejo PS son esenciales para su actividad. La sobreexpresión de nicastrina puede resultar en la acumulación de grandes cantidades de la proteína inmadura, que aparentemente es incapaz de unirse a los complejos activos capaces de procesar la APP.^(84, 86)

Las mutaciones de PS1 y PS2 son causa común de la forma autosómica dominante de la enfermedad. Estas mutaciones influyen de forma elusiva la actividad de la γ -secretasa que variablemente alteran la especificidad de sitios de corte, favoreciendo que esta acción se realice en la posición 42. $A\beta$ se genera principalmente en TGN y los endosomas conforme la APP pasa por las vía secretoria y de reciclaje.⁽⁸⁵⁾

Las Holoproteínas de PS sufren endoproteólisis constitutiva en muchos tipos celulares y en el cerebro en las vesículas del RE, se estabilizan los fragmentos en el aparato de Golgi. También existen estudios que indican la participación de PS y APP en la apoptosis. La sobreexpresión de PS incrementa la apoptosis. Las mutaciones asociadas a forma autosómica dominante en PS y APP incrementan la actividad proapoptótica de estas moléculas. La apoptosis inducida por la APP requiere PS. Esto nos lleva a un modelo en el cual la neurodegeneración se facilita por el aumento en la susceptibilidad de las neuronas a estímulos apoptóticos.^(76, 79)

Circunstancias que inhiben la apoptosis reprimen la actividad γ -secretasa El dominio intracelular C-terminal de la APP, liberado después del corte de la APP por γ - secretasa, actúa como un regulador positivo de apoptosis. La producción de este dominio intracelular puede causar el proceso neurodegenerativo observado en los pacientes con EA.⁽⁸⁾

3.2. PRESENILINAS: PS1 Y PS2 ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

En 1995 se clono el gen responsable del 95% de los casos familiares de la EA. Este gen se llamo *S182* y poco después se bautizo como presenilina 1 (PSEN1). Actualmente se

han descrito 177 mutaciones distintas en PSEN1, las cuales pueden causar EA a edades tan tempranas como los 23 años, aunque en la mayoría de los casos la enfermedad se presenta entre la cuarta y quinta décadas de vida. Mutaciones en PS1 representan la mayor causa de aparición de forma temprana de la enfermedad, con aproximadamente un 18% a 50% de casos.⁽⁷⁵⁾

Las mutaciones en PS1 ocurren con frecuencia en residuos altamente conservados que afectan a los dominios transmembrana, así como en las regiones de la proteína que conectan dichos dominios. Mientras que la mayoría de las mutaciones para PS2 se producen en los dominios transmembrana altamente conservados.⁽⁷⁶⁾

Tiempo después de su descubrimiento se hayo en el cromosoma 1 una secuencia genética muy similar a PS1. El análisis de este gen permitió descubrir el tercer *locus* relacionado con formas familiares de la enfermedad. Este gen, inicialmente llamado *E5-I*, rebautizado como presenilina 2 (*PSEN2*), es responsable de una proporción muy pequeña de los casos de EA autosómicos dominantes (menos del 1%), a la fecha se han descrito 16 mutaciones. La edad de aparición de la enfermedad es variable.^(75,84)

Los genes que codifican a las presenilinas, se encuentran localizados en el cromosoma 14 (14q24.2) para PS1 y en el cromosoma 1 (1q42.13) correspondiente a PS2. Mutaciones en estos genes incrementan la producción de la forma más larga del péptido β -amiloide. Son proteínas integrales de membrana con ocho posibles dominios transmembrana y un lazo hidrofílico entre los dominios 6 y 7 y en las que el extremo N-terminal, el lazo hidrofílico y el extremo C-terminal se encuentran orientados hacia el citoplasma. Poseen 467 y 468 aminoácidos respectivamente, Cada gen consta de un total de 13 exones, 10 de los cuales (exones 3-12) comprenden la secuencia codificadora, mientras que los exones restantes codifican regiones no traducidas (figura 14).^(85, 88)

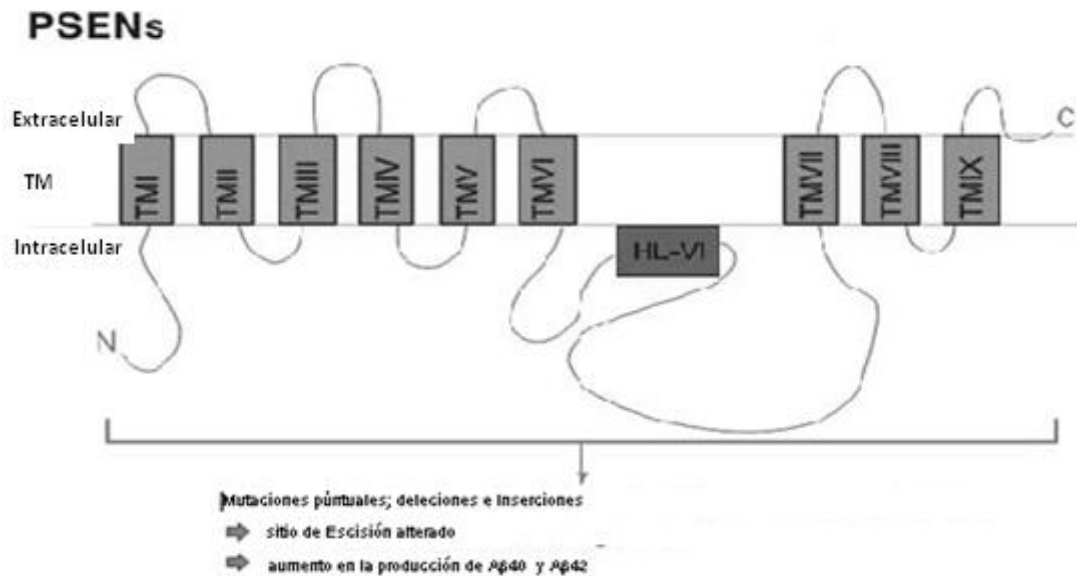


Figura 14: Presentación esquemática de la estructura de las presenilinas. Los cuadros representan las regiones transmembrana separados por los bucles hidrofílicos. En la parte inferior se presentan los efectos de las mutaciones de las presenilinas.⁽¹⁸³⁾

En el caso de PS2 esta constituida de 9 dominios transmembrana y una estructura de bucle entre el dominio sexto y séptimo. Muestra en tejidos empalme alternativo. En condiciones fisiológicas cada PSEN forma un complejo multiproteico con otras proteínas. Su localización principal es el retículo endoplasmico, el aparato de Golgi, la membrana nuclear endosomas, lisosomas, fagosomas, membrana plasmática y mitocondria.⁽⁸⁶⁾

PSEN1 y PSEN2 forman parte del complejo proteico γ -secretasa, equipando a dicho complejo del sitio catalítico enzimático. Este complejo en forma de barril y anclado en la membrana celular, lo completan la proteína transmembrana tipo I, Nicastrina y las proteínas de transmembrana tipo II, Aph-1 y Psen-2. Las presenilinas están encargadas de regular el procesamiento del APP a través de su interacción con las γ -secretasas, enzimas que cortan al APP. A su vez, las presenilinas están implicadas en la segmentación de los receptores Notch que actúan directamente en la regulación de la actividad de las γ -secretasas o actuando ellas mismas como enzimas proteolíticas, y en la estabilización de la β -catenina y la homeostasis del calcio intracelular.^(84, 87, 88)

La PSEN1 está implicada en otros procesos celulares mediados por la interacción con otras proteínas. La lista incluye: la β -Catenina; la proteína de transmembrana de la superficie celular, E-cadherina, GSK-3, proteína asociada a microtúbulos, tau; molécula anti-apoptótica Bcl-Xl y β -secretasa, BACE-1 entre otras.⁽⁸⁶⁾

Las presenilinas son proteínas muy parecidas, llegando a presentar una homología cercana al 90% en sus dominios transmembrana. Aunque no se conoce exactamente sus funciones, lo que sí es cada vez más evidente es que están íntimamente unidas al complejo γ -secretasa y por lo tanto al procesamiento de la proteína APP. Con la mutación de PS1 se incrementa la actividad de la γ -secretasa generando mayor péptido A β .⁽⁸⁵⁾

3.3. GEN APOE

El gen apoE se ha asociado tanto a la forma familiar de inicio tardío, así como a la forma esporádica de aparición tardía, en numerosos estudios de varios grupos étnicos. El genotipo $\epsilon 4$ se ha relacionado con un alto riesgo en la EA, en la forma de aparición temprana de la EA y síndrome de Down (donde existe una copia adicional del cromosoma 21 que lleva el gen de la APP) y peor aun en casos de traumatismo craneoencefálico y accidente cerebrovascular. Esta es la isoforma más común encontrada en estudios de prevalencia en pacientes con la enfermedad.⁽⁷⁵⁾

El gen de la apoE se localiza en el cromosoma 19q13.2 y consta de 4 exones que codifican una proteína de 299 aminoácidos (figura 15). El gen se encuentra agrupado con otros genes de la apolipoproteína: APOC1, APOC2 y APOC4. El loci de apoE $\epsilon 4$ está situado en el exón 4 del gen, los 3 alelos de apoE $\epsilon 4$ ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) se caracterizan por dos polimorfismos de nucleótido simple, rs429358 y rs7412, que codifican 3 isoformas de la proteína (E2, E3 y E4) (figura16).⁽⁷⁶⁾

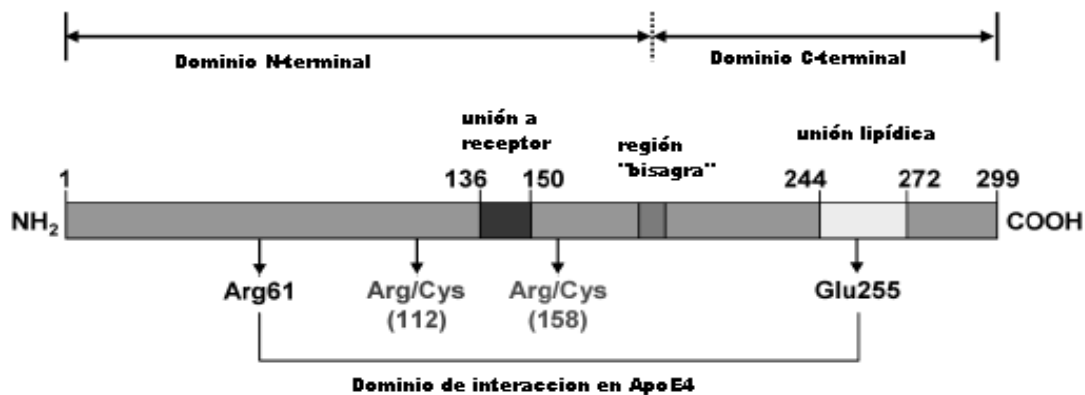


Figura 15: Estructura de ApoE: la ApoE posee dos dominios plegados independientemente: un dominio N-terminal que incluye la zona de unión a receptor. La porción C-terminal posee la principal región de unión con lípidos. Los residuos que distinguen las isoformas son el 112 y 158.⁽¹⁸⁷⁾

La isoforma más frecuente es la E3, la cual posee cisteína y arginina en las posiciones 112 y 158. A diferencia de la isoforma E2 que solo posee residuos de cisteína en esas posiciones, en el caso de E4 esta solo posee Arginina en esas posiciones. La sustitución de arginina-cisteína afecta la estructura tridimensional y las propiedades de unión de lípidos entre las isoformas. En apoE4 la sustitución del aminoácido da como resultado la formación de un puente salino entre la arginina en posición 61 y el ácido glutámico en posición 255. En tanto que apoE2 y apoE3 se unen preferentemente a lipoproteínas de alta densidad (HDLs). A diferencia de E4 que tiene mayor afinidad por lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLs).^(89,90)

La variante $\epsilon 2$ tiene una frecuencia aproximada del 6% en la población caucásica, $\epsilon 3$ se encuentra en el 78% y $\epsilon 4$ tiene una presencia del 16%. Un individuo portador de una copia del alelo $\epsilon 4$ tiene un riesgo de contraer la enfermedad de entre 1,1-5,6 veces mayor respecto a la población general, mientras que el riesgo para un homocigoto $\epsilon 4$ (dos copias) es de entre 2,2-33,1 veces.⁽³⁰⁾

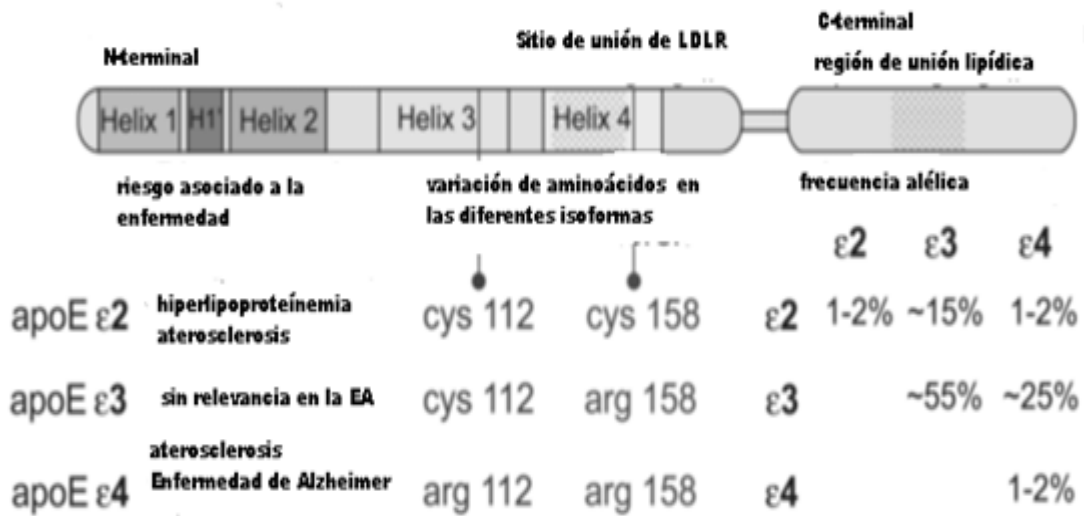


Figura 16: Diferencias entre las isoformas de ApoE y su frecuencia alélica. La variación entre las isoformas se muestra en los residuos 112 y 158 como se muestra en la imagen, además de que se aprecia que la forma E4 es la más importante para la enfermedad.⁽¹⁸⁷⁾

3.3.1. Estructura y funciones de apoE

ApoE es una proteína de 34KDa que transporta el colesterol y otros lípidos en el plasma y el sistema nervioso central, mediante la unión a receptores de ApoE de superficie (figura 17). Se expresa en varias células del organismo, pero principalmente en células del Hígado y el SNC. En el cerebro es expresada por los astrocitos en mayor proporción además de la microglía.⁽⁹¹⁾



Figura 17: Estructura tridimensional de la ApoE4. ⁽¹⁸⁸⁾

Bajo ciertas condiciones, como por ejemplo después de una lesión excitotóxica, algunas neuronas parecen ser capaces de sintetizar apoE. Bajo condiciones fisiológicas, apoE está presente en las partículas de lipoproteínas. ApoE también está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a una concentración de 5 mg / ml, en partículas esféricas que son similares a HDL gliales.⁽⁹²⁾

ApoE es una de las lipoproteínas clave de los complejos lipoproteicos que regulan el metabolismo de lípidos, dirigiendo su traslado y distribución entre los tejidos y células mediante la interacción entre receptores de apoE y proteínas asociadas a transferencia de lípidos y lipólisis. Isoformas específicas se asocian con complejos lipoproteicos en el plasma. Los complejos lipoproteicos de apoE son recibidos por receptores de LDL y tienen efectos significativos sobre el metabolismo lipídico periférico, participando en enfermedades como la hiperlipoproteínemia tipo 3 y aterosclerosis.^(90,92)

En líquido cefalorraquídeo se asocia en complejos con el colesterol, fosfolípidos y HDLs. Caso contrario en plasma. El LCR solo contiene lipoproteínas tipo HDL y no de tipo LDL y VLDL. La asociación entre la apoE y partículas de HDL en LCR no requiere isoformas específicas. Su papel en sistema nervioso no está claro en cuanto a la homeostasis de lípidos y colesterol. Estudios in vitro indican que el colesterol liberado de partículas lipoproteicas que contienen apoE se usa para apoyar la

sinaptogénesis y mantenimiento de conexiones sinápticas. Estudios in vivo sugieren que apoE desempeña un papel en los brotes neuronales después de una lesión.^(93,94)

3.3.2. ApoE en la enfermedad de Alzheimer

Se ha confirmado que apoE como un factor de riesgo en la forma esporádica de la enfermedad, la manifestación de inicio tardío (>60 años) y forma autosómica dominante. En lo que respecta a la conexión entre APOE y la EA, se encontró en la década de 1990 que la apoE se relaciona con placas amiloides. Después de eso se descubrió el alelo 14 del gen de apoE como un factor de riesgo. Siendo el triple de riesgo para personas que presenten un alelo 14 y 12 veces mayor en aquellos que presenten 2 alelos 14.⁽⁹⁴⁾

En los primeros estudios se propuso que apoE era una proteína que se unía a A β e inducía un cambio conformacional que era dañino al cerebro. Estudios patológicos mostraron una relación entre la densidad de la placa y el alelo E4 en la autopsia de varios pacientes con EA. Si el efecto de apoE4 es acelerar la aparición de depósitos de A β en el cerebro entonces se esperaría que personas en edad media con riesgo de desarrollar EA en el futuro que tienen una función cognitiva normal, podrían tener una mayor cantidad de depósitos de A β en el cerebro. Esto ha sido mostrado en estudios de neuroimagen con el compuesto B de Pittsburgh, así como estudios de LCR detectando A β 42 donde la disminución de este compuesto sugiere se han formado depósitos amiloides en el cerebro.^(93,91)

Personas cognitivamente normales con el gen apoE4, individuos de mediana edad y ancianos son mucho más propensos a la formación de estas placas. En comparación con aquellos que no lo poseen. Individuos que poseen solo la isoforma E2 raramente presentan depósitos amiloides.⁽⁹²⁾

Es bien sabido como ya se menciona la capacidad de apoE para el transporte de lípidos y colesterol en el cerebro, de allí que tenga participación en la remodelación de la membrana celular y la sinaptogénesis, de todas las isoformas E4 resulta ser la menos eficiente en el transporte de colesterol, la reutilización de la membrana lipídica y la reparación neuronal.⁽⁹⁴⁾

Aunque se ha encontrado a apoE en las placas amiloides y en los ovillos neurofibrilares, su papel en la patogénesis es incierto todavía. Estudios in vivo e invitro sugieren que apoE podría influir en la acumulación y fibrillogénesis, así como en la eliminación de la forma soluble de A β . La variante E4 se une con una gran afinidad favoreciendo la formación de depósitos en comparación con las demás isoformas así como también es la que causa mayor grado de fibrilación. Estudios sugieren que el orden de capacidad de eliminación de las isoformas es el siguiente: E2>E3>E4. En la (figura 18) se muestra el papel de apoE y la comparativa de las isoformas en la acumulación y eliminación del A β ^(92,95)

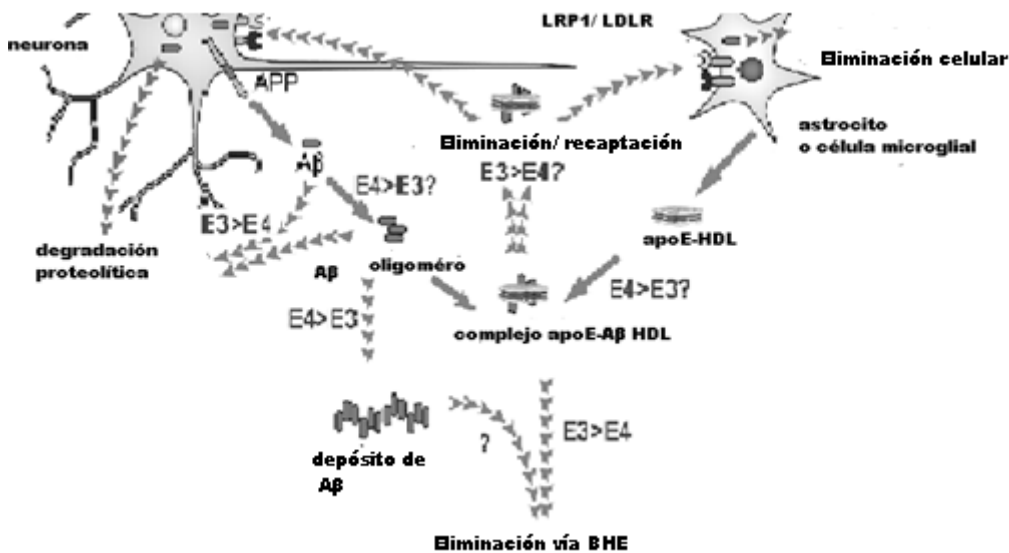


Figura 18. Comparativa de apoE, isoformas y su influencia en la EA. La oligomerización de A β procedente de la proteína precursora amiloide (APP) en la membrana neuronal ha sido descrita como un factor de riesgo en el desarrollo de la EA que puede ser intensificado por la participación de la apoE4 en comparación con apoE3. Aun permanece incierto si las isoformas de apoE afectan la asociación entre A β y el complejo apoE-HDL. Sin embargo la eliminación de apoE-A β HDL por los receptores (LRP1 and LDLR) parece ser promovida en menor grado por apoE4 en comparación con apoE3. Los astrocitos juegan un papel importante de apoE que contiene partículas de tipo HDL. ⁽⁹²⁾

ApoE contiene partículas lipoproteicas que pueden secuestrar al A β y modular la captación celular del complejo apoE-A β por un proceso de endocitosis mediada por receptores. Alternativamente apoE puede modular la remoción de A β del cerebro hacia la circulación sistémica por transporte a través de la barrera hematoencefálica. Datos adicionales in vitro apoyan la idea de que apoE facilita la unión e internalización de la forma soluble de A β en células o la eliminación vía enzimática mediante la enzima llamada nepriliasina. ⁽⁹⁶⁾

Dentro de otros efectos sugeridos esta el de alterar la estructura y función del citoesqueleto, además de alterar la fosforilación de tau, al momento de que apoE interactúa con tau estimulando una hiperfosforilación que altera el citoesqueleto neuronal. El mecanismo aun no se conoce perfectamente.⁽⁹⁴⁾

Los fragmentos C-terminal de apoE4 son más efectivos en estimular la anormal fosforilación de tau en ratones transgénicos. Los niveles de tau fosforilada son mayores en ratones que expresan E4 en neuronas que en los que expresan E4 en astrocitos, lo que sugiere un efecto específico neuronal de ApoE4 en la fosforilación de tau.⁽⁹⁰⁾

También se ha relacionado con la alteración de los patrones de señal neuronal la alteración del sistema de defensa antioxidativo. El estrés oxidativo se ha observado en los cerebros de pacientes con EA. De las tres isoformas de apoE, E4 es la de menor actividad antioxidante ($E2 > E3 > E4$), y se correlaciona con incremento del daño oxidativo en EA. Las membranas celulares de portadores de E4 son más vulnerables a la actividad oxidativa inducida por β -amiloide que E2 y E3.⁽⁹⁷⁾

3.4 GEN P53 Y SU RELACIÓN CON LA EA

Se trata de un gen supresor que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 banda 13, y codifica una proteína nuclear de 53 KD (figura19). La función del P53 en estado normal es la de regulación del ciclo celular ante un daño del DNA. La p53 es una proteína que responde a daños celulares, es una proteína de unión a ADN. Se une a diversos sitios específicos de regulación de expresión de genes, ocasionando que se produzcan proteínas que detienen el ciclo celular. Normalmente la p53 está presente en las células a niveles muy bajos, pero cuando se produce un daño en el ADN por diversos motivos como radiaciones o sustancias químicas aumenta mucho su nivel.⁽¹⁷⁴⁾

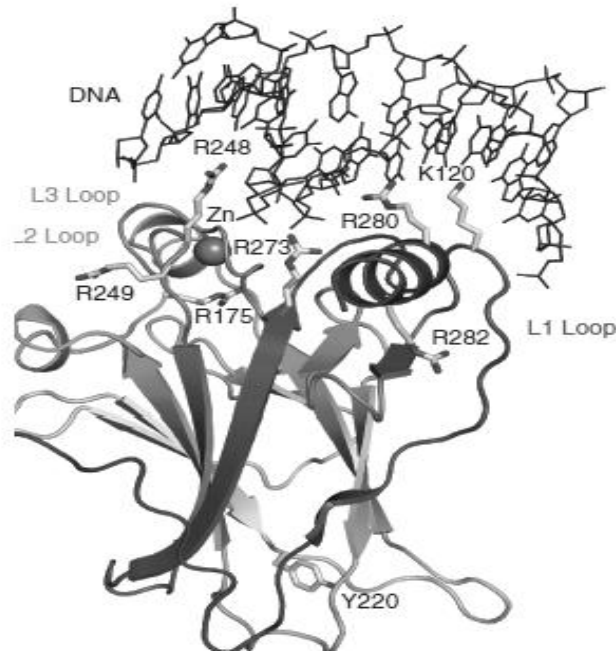


Figura 19. Estructura de P53. Es una proteína supresora de 393 aminoácidos, que induce la apoptosis, regula el ciclo celular y juega un papel central en la prevención del cáncer. Cada cadena del tetrámero se compone de varios dominios en los cuales se une con el DNA. Dentro de los componentes de superficie que se unen con el DNA se encuentran 2 largos bucles (L2 y L3) que son estabilizados por el Zinc.⁽¹⁷⁸⁾

Cuando el DNA se daña, el P53 se acumula en el núcleo, y es capaz de detener el ciclo celular en G1 antes que se duplique el DNA e iniciar su reparación. P53 va a inducir la síntesis de proteínas inhibitoras de los complejos ciclina-CDKs, bloqueando el ciclo celular. Si se repara la lesión el ciclo continúa, pero si no se repara se induce la apoptosis. Se ha observado recientemente que alteraciones en la estructura de P53, juegan un papel importante en el envejecimiento y progresión de la EA.⁽¹⁷⁵⁾

Datos obtenidos en estudios in vivo e in vitro, muestran elevados niveles de P53 en neuronas dañadas, apoyando la relación de la P53 con la pérdida neuronal ocasionada por enfermedades neurodegenerativas. La exposición a condiciones adversas tales como; la radiación, agentes genotóxicos, hipoxia, estrés oxidativo y agotamiento de ribonucleótidos. Favorecen su unión a los fragmentos de DNA y conducen a una serie de procesos que estimulan la apoptosis. Sin embargo se piensa que existen vías independientes de la transcripción de P53 que regulan la apoptosis. Por lo que P53 puede contribuir a la apoptosis por señalización directa a la mitocondria. Lo que lleva a la liberación de citocromo C y la activación de las caspasas.⁽¹⁷⁴⁾

La alteración en la actividad de P53, podría deberse a mutaciones en los genes, como ocurre regularmente en los tumores, o modificaciones postranscripcionales que alteran su estructura terciaria e impiden la unión a los fragmentos de ADN. Estas modificaciones se han observado en estudios con animales y en humanos. Donde p53 actúa como un gen que protector durante la longevidad el cual reduce el impacto de la tumorigénesis.⁽¹⁷⁶⁾

En un estudio usando fibroblastos provenientes de pacientes control y pacientes con demencia. Se encontró que con la edad se incrementa la producción de P53 que presenta modificaciones conformacionales, pero en los pacientes con la EA, estas alteraciones son más frecuentes. Estas modificaciones resultan independientes de mutaciones genéticas. Como resultado de estas alteraciones P53 parcialmente pierde su actividad y altera la unión a fragmentos de ADN y la capacidad transcripcional frente a los estímulos dañinos. Por lo que los fibroblastos de pacientes con EA son más vulnerables frente el estrés oxidativo. La alteración en la modificación de la estructura de P53 se ha relacionado con la disminución de iones de Zinc en el dominio central de la proteína, por lo que este ion es fundamental para la estabilización de la estructura y la afinidad en la unión con el ADN.^(174, 177)

Además de que en otros estudios con fibroblastos se ha observado que la exposición a bajas concentraciones del péptido (A β 1-40). Inducen la expresión de P53 con cambios conformacionales, esto en pacientes sanos. Lo que lleva a pensar que la presencia del péptido soluble A β induce cambios patológicos en etapas iniciales de la enfermedad a nivel celular que pueden preceder a la hipótesis amiloide. Siendo el principal cambio la modificación en la estructura terciaria de la P53.⁽¹⁷⁷⁾

4. CAMBIOS NEUROPATOLÓGICOS DE LA EA

Como se ha mencionado la enfermedad se caracteriza por la acumulación de proteínas dañinas para las neuronas, aparición de placas seniles (agregados del péptido β -amiloide, prolongaciones dendríticas y axónicas degeneradas, prolongaciones gliales alteradas) y ovillos neurofibrilares (formados por la proteína tau hiperfosforilada) en las

estructuras del lóbulo temporal medial y áreas corticales del cerebro, junto con una degeneración neuronal y una disfunción sináptica. En la (Figura 20) se muestran los procesos patológicos de la EA.⁽¹¹⁾

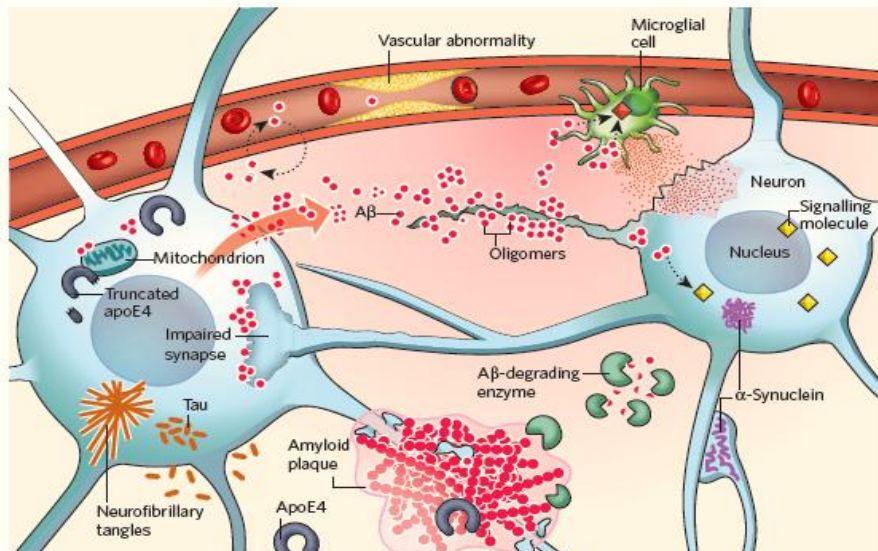


Figura 20: Procesos patológicos de la EA. La acumulación de A β puede resultar de la excesiva producción del A β y la ineficacia de los sistemas enzimáticos de eliminación o alteraciones en los sistemas de transporte hacia que cruzan la BHE. Los oligómeros dañan funciones sinápticas mientras las placas amiloides distorsionan los procesos neuronales. Los oligómeros interactúan con receptores de superficie de membranas, alterando sus vías de señalización y desencadenando la liberación de mediadores tóxicos por la microglía. Lesiones vasculares alteran la distribución de nutrientes y la acumulación de productos de desecho lo que se deriva en microinfartos, los cuales promueven la activación de astrocitos y microglía. La apoE4 incrementa la producción de A β y dificulta su eliminación. Cuando apoE4 se produce en neuronas bajo condiciones de estrés, apoE4 es fragmentada en productos tóxicos que dañan el citoesqueleto y dañan la función de la mitocondria. Las proteínas tau y α -sinucleína pueden auto ensamblarse y formar oligómeros que llegan a formar largos agregados intraneuronales desplazando los orgánulos celulares.⁽¹¹⁾

4.1. CAMBIOS MACROSCÓPICOS

Aunque el examen macroscópico del cerebro no es considerado como parte del diagnóstico de la EA. Un patrón de atrofia cortical simétrica, comúnmente afecta los lóbulos temporales medios y escasamente afecta a la corteza sensorial y visual. Lo que sugiere una condición de demencia.⁽⁹⁸⁾

Como resultado del estrechamiento de la zona cortical, los ventrículos laterales, en particular sus cuernos temporales pueden lucir dilatados. Dichos patrones pueden ser observados en etapas tempranas de la EA mediante estudios de resonancia magnética.⁽⁹⁹⁾

La enfermedad vascular, por lo general presenta una oclusión de pequeños vasos causada por la hipertensión u otros trastornos vasculares, es una condición que acompaña la EA. Por lo que es común encontrar algunos microinfartos, infartos lacunares en el ganglio basal y la desmielinización de la sustancia blanca periventricular.⁽¹⁰⁰⁾

La presencia de microhemorragias corticales con formación de petequias, o inclusive hemorragias lobares que son evidentes, particularmente en los lóbulos parietales, posteriores y occipitales conducen a la sospecha de una severa angiopatía amiloide. A menos que haya una enfermedad concomitante como Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy, la sustancia negra presenta una coloración normal; en contraste con el locus coeruleus que se ve afectado en etapas iniciales de la EA.⁽⁹⁹⁾

4.2. OVILLOS NEUROFIBRILARES

Fueron descubiertos por primera vez en un informe de una autopsia realizada por Alois Alzheimer, en donde reportó la presencia de inclusiones intraneuronales filamentosas, en las neuronas piramidales. Estudios ultraestructurales de pacientes con EA revelaron que los NFTs (ovillos neurofibrilares) se componen de filamentos helicoidales apareados, es decir fibrillas de 10nm de diámetro que forman pares con una conformación tridimensional de helicoidal (figura 21).⁽⁹⁹⁾

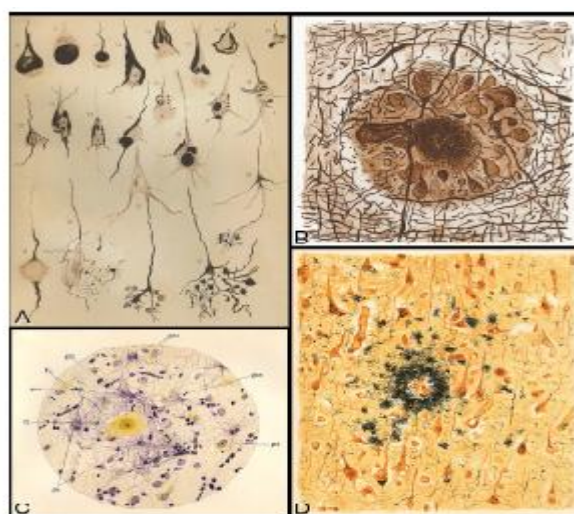


Figura 21: Ovillos neurofibrilares. (A) Dibujos de ovillos neurofibrilares teñidos con en método de impregnación de plata realizados por Sala (1913). (B-D) Dibujos de placas seniles de Marinesco y Minea (1912), Alzheimer (1911) y Cowe (1915), respectivamente, usando diferentes técnicas.⁽¹⁷⁹⁾

El componente principal de estas estructuras es la proteína asociada a microtúbulos Tau hiperfosforilada de manera anormal. Otro acompañante de los NFTs son los denominados hilos del neuropilo, las cuales se piensa provienen de la descomposición de dendritas y axones.⁽¹⁰¹⁾

Los NFTs son argirofílicos (capacidad para unirse a sales de plata) y se pueden observar por tinciones de plata como la técnica de Gallyas. Existen otros métodos como la tinción con colorantes fluorescentes como la Tioflavina-S que reconoce la estructura beta plegada de los filamentos helicoidales apareados. O bien el uso de anticuerpos anti Tau en inmunotinciones usando AT8 entre otros compuestos. (Figura 22)⁽⁹⁹⁾

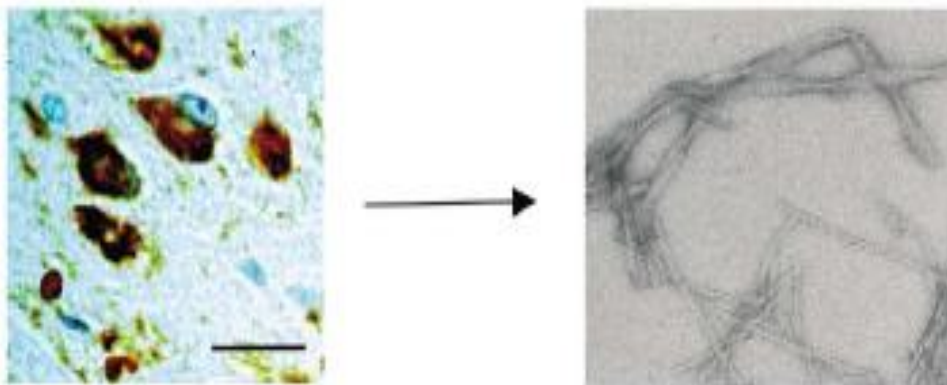


Figura 22: Tinción de ovillos neurofibrilares. Ovillos neurofibrilares en neuronas hipocampales teñidos con anticuerpos anti tau-fosforilada AT8. De lado derecho se aprecia filamentos helicoidales (teñidos negativamente 120 000X).⁽⁹⁹⁾

Se han distinguido 3 etapas morfológicas: pre NFTs u ovillos difusos, se definen por una difusa o a veces punteada tinción de Tau en el citoplasma en comparación con neuronas normales, con dendritas bien conservadas y núcleo centrado. La siguiente etapa son los ovillos neurofibrilares intraneuronales, que consisten en agregados filamentosos de Tau en citoplasma, que desplazan el núcleo hacia la periferia del soma y con frecuencia se extienden hasta ir distorsionando las dendritas. Por ultimo la aparición de NFTs extraneuronales, provenientes de la muerte de redes de neuronas de soporte se caracterizan por la ausencia de núcleo y la tinción citoplasmática.⁽¹⁰²⁾

La neurodegeneración fibrilar comienza en la allocorteza del lóbulo temporal medio (corteza entorrinal e hipocampo) extendiéndose hacia la neocorteza asociativa, en menor proporción afecta las áreas visuales, motoras y sensoriales. En estudios clinicopatológicos se distinguen varias fases de la neurodegeneración; primero

aparecen los NFTs en región transentorrinal junto con la corteza entorrinal, seguido de la región CA1 del hipocampo, en la siguiente etapa se desarrollan en estructuras límbicas tales como el subiculum, la amígdala y tálamo. Finalmente los ovillos se extienden a las áreas isocorticales junto con las áreas asociativas, pudiendo haber también afectación del cuerpo estriado y la sustancia negra.^(102, 103)

4.2.1. Proteína Tau estructura y función

La proteína tau es una proteína de 55KDa pertenece a la familia de proteínas asociadas a microtúbulos (MAP, por sus siglas en ingles), que son factores clave en la regulación de la dinámica de los microtúbulos en las células. En el cerebro humano existen seis isoformas distintas, sintetizadas a partir de un solo gen localizado en el cromosoma 17q mediante *splicing* alternativo (figura23). El gen de tau esta posicionado en el brazo largo del cromosoma 17, en la banda q21, y contiene 16 exones que abarcan aproximadamente unas 100 kb. Antes del primer exón hay una región que contiene sitios de unión consenso para factores de transcripción como el SP1.⁽¹⁰⁴⁾

Dichas isoformas se diferencian por la presencia de 3-4 repeticiones de unión a microtúbulos de 31-32 aminoácidos localizadas en tándem en su porción C-terminal: tres (3R taus) o cuatro repeticiones (4R taus). Las isoformas de tau 3R y 4R se encuentran en igual proporción en el cerebro adulto. Alteraciones en esta proporción han sido relacionadas con la taupatía neurodegenerativa de demencia frontotemporal con parkinsonismo asociada al cromosoma 17.⁽¹⁰⁵⁾

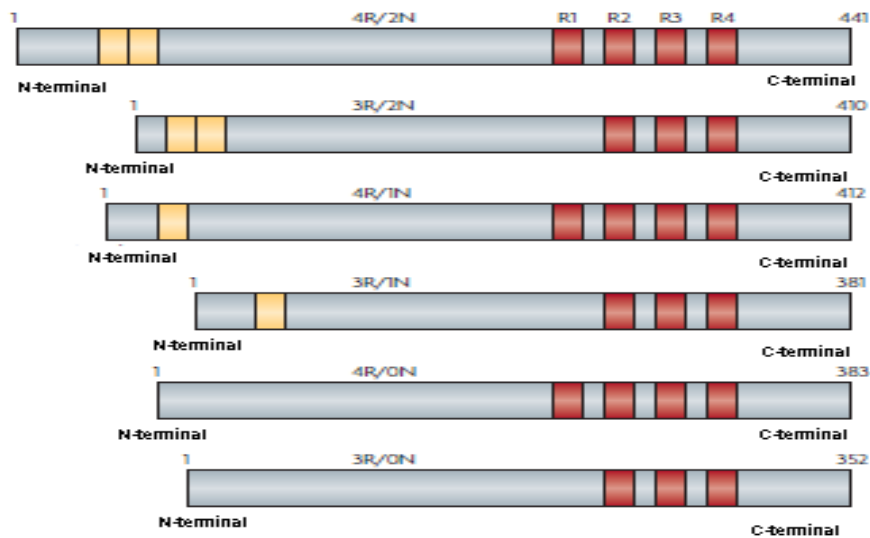


Figura 23: estructura y dominios de las isoformas de tau. Las isoformas se pueden diferenciar de acuerdo al número de dominios de unión a tubulina (3 o 4 repeticiones) localizadas en la región C-terminal mostradas en color rojo. También se puede distinguir por la presencia o ausencia de uno o dos de los 29 aminoácidos insertados en la porción N-terminal (dominio de proyección), mostrados en amarillo. Entre el dominio de proyección y el dominio de unión a tubulina se encuentra una región rica en prolina.⁽¹⁸⁹⁾

El corte y empalme alternativo da como resultado la expresión de 3R taus (0N3R, 1N3R y 2N3R) y tres 4R taus (0N4R, 1N4R, and 2N4R). La variante 2N4R es la de mayor longitud en el cerebro con un total de 441 aminoácidos. Mientras que la forma más corta de 352 aminoácidos que carece de insertos amino terminales y la repetición adicional de microtúbulos (0N3R) es la única isoforma expresada en el cerebro fetal humano.⁽¹⁰⁴⁾

En el sistema nervioso central (SNC), tau es la MAP principal en las neuronas, promueve el ensamblaje y estabilización de los microtúbulos necesarios para la morfogénesis y el transporte axonal. Además se ha detectado en el citoesqueleto, en ribosomas de neuronas y células gliales, en la vecindad de la membrana plasmática de líneas celulares neuronales y el nucléolo de fibroblastos, y en células no neuronales en tejidos periféricos, como corazón, hígado, pulmón, musculo, páncreas y testículos. Se encuentra también presente en fibroblastos y linfocitos.⁽¹⁰⁶⁾

Tau interactúa con la tubulina para estabilizar a los microtúbulos y promover el ensamble de tubulina en los microtúbulos ayudando a estabilizar su estructura. Por lo que contribuye de forma directa al mantenimiento de la morfología neuronal, transporte

axónico, neurogénesis y transporte entre el interior y el exterior de la neurona. Tiene dos formas de controlar la estabilidad de los microtúbulos: sus isoformas y la fosforilación.⁽⁹⁹⁾

La proteína tau es una fosfoproteína, cuya afinidad para unirse a microtúbulos viene determinada por la fosforilación mediante quinasas y fosfatasas de sus residuos serina/ treonina (Ser202, Thr205, Ser396, Ser404). Los dominios de unión se encuentran en el extremo carboxilo terminal y están cargados positivamente, lo que les permite unirse a los microtúbulos, cargados negativamente. Esta proteína está sujeta a diferentes modificaciones postraduccionales. *In vivo* se fosforila en diversos sitios a lo largo de la molécula y se sabe que la fosforilación regula negativamente su habilidad para unirse a los microtúbulos; es decir, cuando se fosforila altamente se reduce su afinidad por los microtúbulos.⁽¹⁰⁷⁾

En condiciones normales el cerebro contiene de 2-3 moles de fosfato por mol de la proteína, que son las condiciones normales para el ensamblaje de los microtúbulos. Tanto la repetición extra (repetición 2) en 4R taus y el amino terminal insertado (N1 y N2) mejoran la unión de tau con la tubulina, lo que hace que tau 2N4R y 0N3R (forma fetal) sean las formas menos efectivas en promover el ensamblaje de los microtúbulos. La concentración neuronal de tau es cercana a los 2 μ M.⁽⁹⁹⁾

4.2.2. Hiperfosforilación de tau y su relación con la EA

En cerebros de los pacientes con EA tau se encuentra hiperfosforilada o fosforilada en sitios normalmente no fosforilados presentando así modificaciones estructurales y conformacionales que afectan su unión a tubulina y le confieren mayor resistencia a la proteólisis (figura 24). Siendo esta la forma más tóxica que se separa de los microtúbulos formando los NFTs. Además se ha encontrado a la proteína hiperfosforilada en compuestos somato- dendríticos donde se asocia con el retículo endoplasmático rugoso y el aparato de Golgi.⁽¹⁰⁶⁾

La fosforilación de tau está regulada por el equilibrio entre múltiples quinasas como GSK-3 β y CDK5, y fosfatasas como PP-1 y PP-2A. La hiperfosforilación de tau resulta de un desequilibrio entre las actividades de las quinasas y las fosfatasas, así como

cambios en la conformación de tau que afecta a su interacción con estas enzimas. La proteína tau hiperfosforilada dirige la captación de tau normal y otras proteínas asociadas a los microtúbulos como MAP1A/MAP1B y MAP2, y causa inhibición y disrupción de los microtúbulos, dañando el transporte axonal, y afectando a la función sináptica y neuronal.⁽¹⁰²⁾

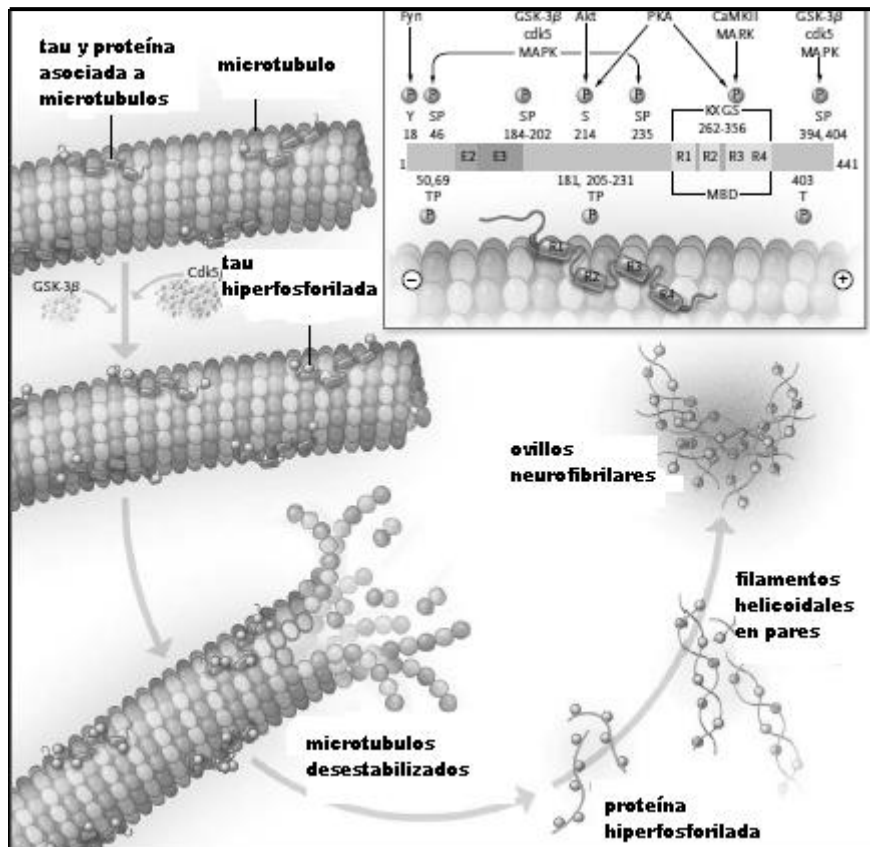


Figura 24: Hiperfosforilación de tau: 4 secuencias de repetición (R1-R4) componen al dominio de unión a tubulina (MBD). La fosforilación normal de tau se da en serina y treonina. Los residuos son numerados de acuerdo a la secuencia completa de tau. Cuando es seguido de prolina, los aminoácidos son fosforilados la (glucógeno sintasa cinasa 3) GSK-3, cinasa dependiente de ciclina (CDK5) y se activa la unidad P25 o la Proteincinasa activada por nitrógeno (MAPK). Se muestran también otras cinasas que fosforilan a tau como; proteincinasa A (PKA), proteincinasa 2 calcio calmodulina (CaMKII) y la cinasa reguladora de la afinidad a microtúbulos (MARK). La unión de tau a microtúbulos permite el ensamblaje y estabilidad. La excesiva fosforilación causa una desestabilización de los microtúbulos.⁽¹²⁰⁾

De entre los 79 residuos de serina o treonina susceptibles de fosforilación en la isoforma humana de tau de mayor longitud, más de 30 han sido identificados en los cerebros con EA utilizando anticuerpos frente a tau dependientes de fosforilación, espectrometría de masas y secuenciación. Aunque estos sitios se localizan principalmente en la región rica en prolinas y la región carboxilo-terminal, la estabilización de los microtúbulos se ve

afectada en mayor grado por la hiperfosforilación de tau en los sitios situados en la región de unión a los microtúbulos como la Ser262, Ser285, Ser305, Ser324, Ser352 y Ser356 (figura 25).⁽¹⁰⁴⁾

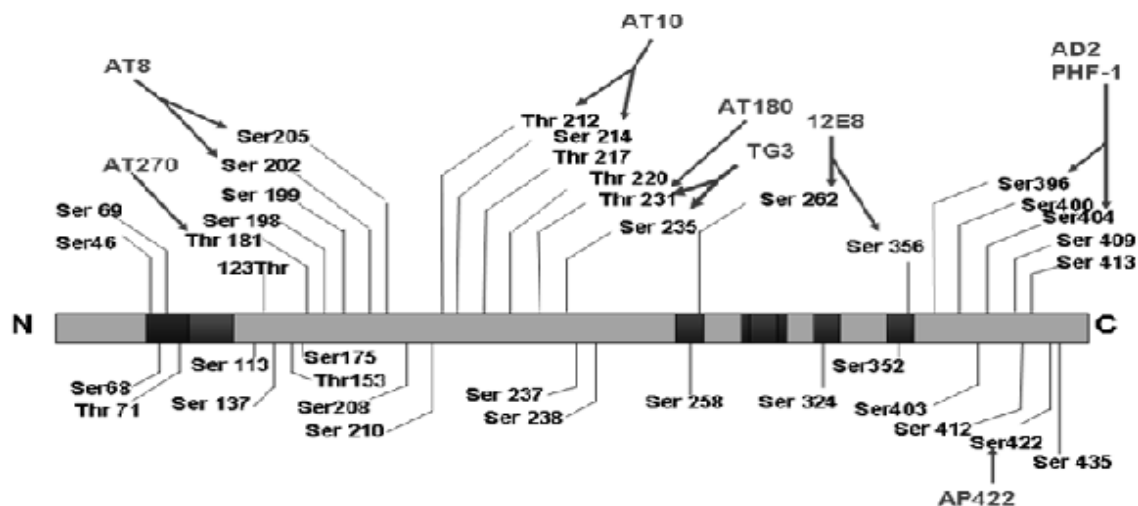


Figura 25: esquema de los múltiples sitios de fosforilación de tau. Con flechas se muestran los sitios que se han detectados con anticuerpos específicos anti tau.⁽¹⁹⁰⁾

También produce un efecto tóxico uniéndose a proteína tau normal y otras proteínas asociadas a microtúbulos (MAPs). Se ha propuesto que la presencia de tau hiperfosforilada soluble correlaciona con el daño cognitivo característico de la EA. La tau hiperfosforilada citosólica libre se acumula en depósitos que se reorganizan en forma de láminas β que constituyen los NFTs y los filamentos rectos que también son ensamblados.⁽¹⁰⁷⁾

Actualmente existe una gran controversia acerca de la función de los NFTs. Por un lado se piensa que pueden presentar un papel neuroprotector frente al desensamblaje de los microtúbulos secuestrando a la proteína tau hiperfosforilada. Por otro, se piensa que tienen un efecto tóxico debido a que están asociados a alteraciones del transporte axónico que culminan en muerte celular. No obstante, no existe correlación entre la presencia de NFTs y el deterioro cognitivo característico de la EA o muerte celular.^(107,108)

Las neuronas afectadas combaten a la tau tóxica sintetizando tau normal, y envolviendo la tau hiperfosforilada en polímeros inertes como los ovillos neurofibrilares de dobles filamentos helicoidales, cintas enrolladas y filamentos rectos. Estos hechos patológicos

comienzan tempranamente en la EA de manera lenta pero progresivamente, las neuronas afectadas experimentan degeneración retrograda.⁽¹⁰⁹⁾

4.3. PLACAS AMILOIDES

Son lesiones extracelulares esféricas de 10-200 μ m de diámetro que fueron inicialmente fueron identificadas y clasificadas mediante la técnica de plata de Bielschowsky (figura 26). La presencia de depósitos amiloides fue confirmada por Divry en 1927 con el uso de tinción de rojo Congo, pero no fue hasta la llegada de antisueros específicos y anticuerpos monoclonales que se investigó su composición proteica, entendiéndose que la proteína A β era producto metabólico de la PPA. Las placas seniles se pueden clasificar en varios tipos, aunque para efectos prácticos sólo dos criterios se utilizan habitualmente en los análisis neuropatológicos, las denominadas difusas y neuríticas.⁽⁹⁹⁾

Las cuales se evidencian con tinciones con Tioflavina S y rojo Congo. A diferencia de las placas difusas, las placas neuríticas son teñidas con Teoflavina S, se han asociado con efectos nocivos sobre la periferia del neuropilo como el incremento de la curvatura de neuritas y axones distróficos, la pérdida sináptica, la pérdida de neuronas, y el reclutamiento y la activación de astrocitos y células microgliales. De hecho las placas difusas normalmente se encuentran en cerebros de ancianos cognitivamente normales a diferencia de las placas neuríticas encontradas al existir un daño por la EA. Por lo que las diferencias patológicas aun son debatidas.⁽¹⁰⁴⁾

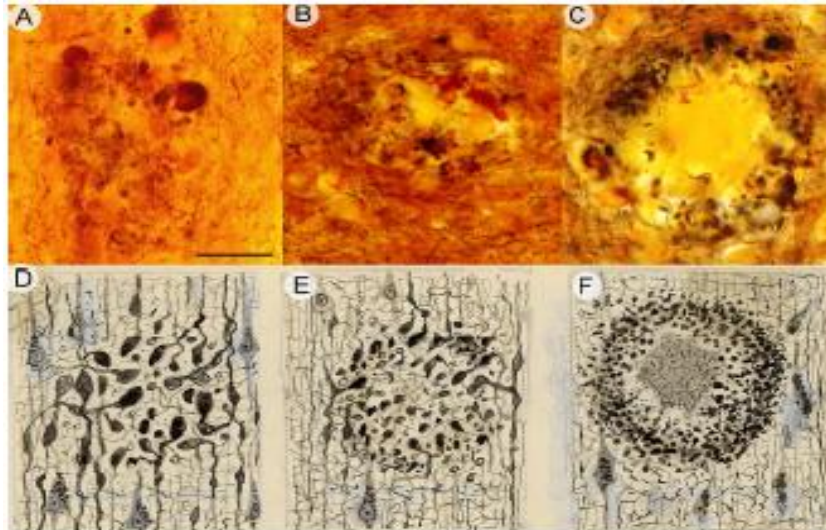


Figura 26: Placas seniles. (A-C) variaciones en la formación de una placa senil clásica tomados de una preparación histológica original de Cajal de la corteza cerebral teñida con el método del nitrato de plata y (D-F) representados con dibujos originales de Cajal. ⁽¹⁸⁰⁾

Las placas de $A\beta$ no solo están compuestas por neuritas distróficas y $A\beta$. Debido a que la formación de la placa desencadena una respuesta inflamatoria existe un halo de microglía activada rodeando la placa y hay astrocitos en la zona más periférica. ⁽¹¹¹⁾

Las neuritas básicamente se presentan como lesiones esféricas extracelulares de un diámetro de 10–50 μm , mientras que las placas difusas tienden a ser más heterogéneas en tamaño. Hallazgos con microscopia electrónica han revelado que las placas neuríticas tienen una estructura que se componen de una masa central de filamentos extracelulares que se extienden radialmente hacia la periferia. Contienen principalmente lipofucsina, mitocondrias en degeneración y tau hiperfosforilada, y que por sus características morfológicas la mayoría de las neuritas distróficas parecen ser axones. ⁽¹¹²⁾

Tanto las placas difusas como las placas neuríticas se distribuyen en la allocorteza, (incluyendo la corteza entorrinal y la formación hipocampal), ganglio basal y cerebelo.

Se ha observado por análisis de difracción de rayos X la estructura secundaria del $A\beta$ aislado de las placas seniles, las cuales presentan afinidad por colorantes congofílicos. Las placas seniles neuríticas presentan un núcleo central de 6-10nm formado de filamentos de $A\beta$ que se encuentran empacados en el centro. El núcleo está rodeado por un borde argiofílico de sinapsis distróficas y axones que normalmente contiene

filamentos helicoidales apareados y membranas alteradas. Tanto la proteína tau como la PPA y la A β se encuentran en la periferia de las placas seniles.^(99, 104)

Tanto las placas de A β como las nueritas distróficas se pueden marcar utilizando tinciones de plata (Campbell- Switzer, Bielschowsky y Bodian), técnicas histoquímicas (rojo Congo y tioflavina s-t) técnicas inmunohistoquímicas utilizando anticuerpos que reconocen de forma selectiva A β y tau hiperfosforilada (figura 27).⁽¹¹³⁾

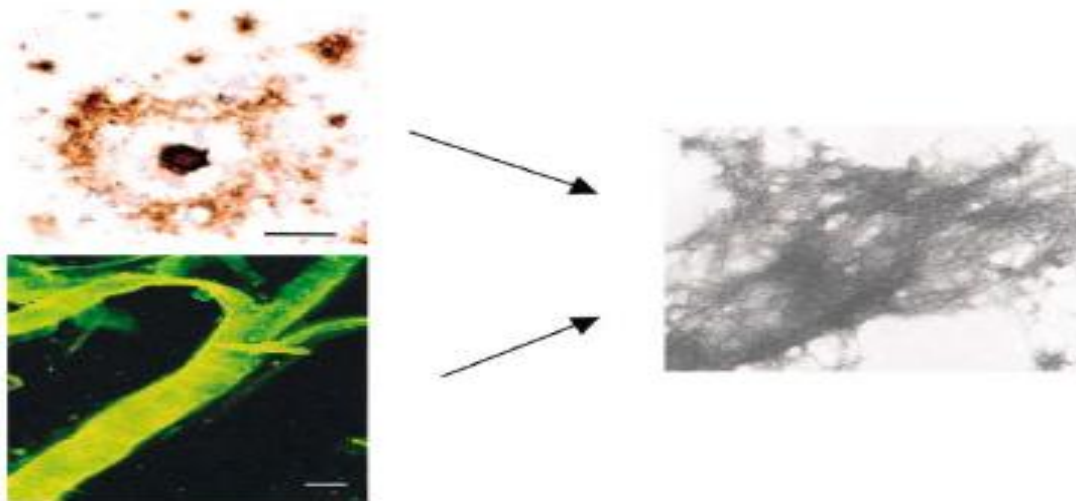


Figura 27: Tinción de placas seniles. Placa amiloide cortical teñida con anticuerpos anti A β 4G8 en la parte superior izquierda, en la parte inferior izquierda se muestra un vaso con presencia de A β teñido con Tioflavina S y en el lado derecho el vaso se tiñe con tinción negativa (120 000).⁽¹¹³⁾

Actualmente, se piensa que las placas de A β producen un microambiente tóxico para las dendritas y que contribuyen a una disfunción sináptica en los circuitos neuronales durante la EA.⁽¹¹⁴⁾

Por otro lado existen los oligómeros de 4 kDa y de 39 a 43 aminoácidos, con heterogeneidad en la secuencia de aminoácidos, pero con idéntico extremo C- terminal, que deriva de la proteína precursora de amiloide, se pueden encontrar intracelular o extracelularmente. Estudios en ratones indican que los oligómeros solubles de A β intracelulares, principalmente el A β 42, sintetizados en fases iniciales de la enfermedad previa a la formación de placas, están implicados en disfunción sináptica, alteraciones fisiológicas y neuríticas, además de funciones de aprendizaje y memoria.⁽¹¹⁰⁾

Pero también se les atribuyen a las especies de A β extracelular la reducción sináptica y alteraciones de la plasticidad sináptica. También se ha visto que el péptido β -amiloide

puede inducir apoptosis in vivo e in vitro. Estudios bioquímicos indicaron que la magnitud del reservorio soluble de A β 2 presenta el mayor relación en el deterioro cognitivo en pacientes con EA.⁽¹¹⁴⁾

4.3.1. Hipótesis de la cascada amiloide

En 1992, John A. Hardy y Gerald A. Higgins propusieron la hipótesis de la cascada de amiloide. Siendo los primeros en considerar que mutaciones en la PPA dan lugar a la forma familiar de aparición temprana de la enfermedad. En base a estos estudios, publicó, en colaboración con David Allsop, una revisión en la que por vez primera se formulaba la hipótesis del papel central del amiloide en el proceso neurodegenerativo, y poco después apareció ya formulada explícitamente la hipótesis de la cascada.⁽³⁾

Según la hipótesis la deposición de la proteína β - amiloide (principal componente de las placas de β -amiloide) es la causa inicial de la aparición de la patología de la EA, aparición de NFTs, muerte celular, daño vascular y demencia. (Figura 28)⁽¹¹⁶⁾

La hipótesis se vio reforzada con la idea de que mutaciones en las presenilinas daban lugar a una mayor formación de A β . Además de que se relaciono la EA con el síndrome de Down, el gen de la PPA se localiza en el cromosoma 21, cuya trisomía en el síndrome de Down da lugar a la sobreexpresión de PPA. El síndrome de Down cursa sin patología neurofibrilar por lo que concluyeron que no es necesaria la presencia de la proteína tau hiperfosforilada para desencadenar la enfermedad.⁽¹¹⁵⁾

La idea inicial de que las placas representaban el agente patógeno se sustituyo años mas tarde por la idea de que son oligómeros de A β los que inician el proceso neurodegenerativo. En general, se acepta actualmente que son los oligómeros solubles de A β los causantes de la enfermedad. Estos oligómeros, desde dímeros hasta dodecámeros, se han aislado de medios de cultivo, del cerebro de ratones transgénicos.⁽¹¹⁹⁾

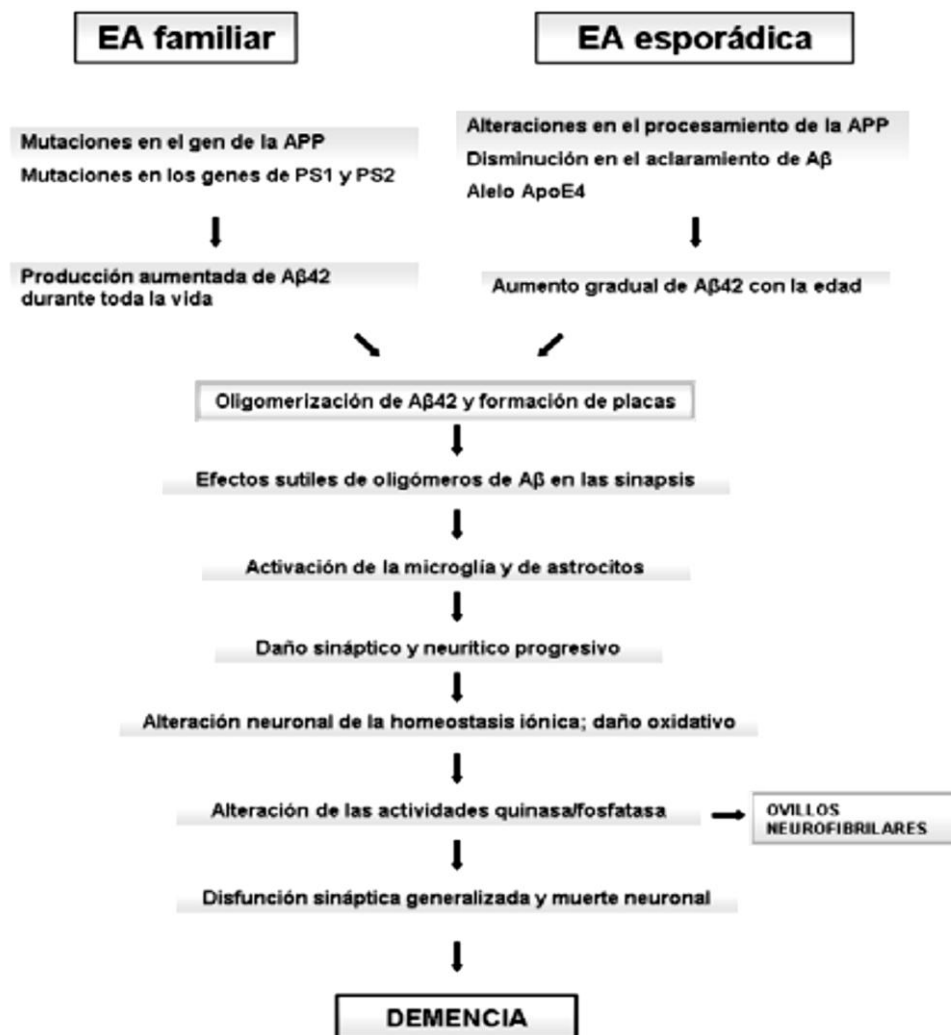


FIGURA 28: Hipótesis amiloide actualizada. ⁽³⁾

No está claro, sin embargo, que oligómeros son realmente responsables de la toxicidad del péptido A β . Se ha propuesto que son los dímeros y trímeros, detectados en cerebros de pacientes con EA, los responsables de la toxicidad. Los oligómeros A β podrían inhibir a largo plazo el hipocampo y alterar la función sináptica, junto con el estrés oxidativo y la inflamación causados por A β depositado. Un estudio sugirió que los oligómeros compuestos por 12 péptidos se relacionan con alteraciones de la memoria en ratones transgénicos, aunque no hay datos para la EA esporádica.⁽¹¹⁷⁾

Se sabe desde hace bastantes años que en la EA no existe una correlación temporal entre la densidad de las placas de amiloide y la progresión de la enfermedad. De hecho,

muchos pacientes con EA con graves problemas de memoria no presentan placas en el estudio histopatológico post mortem y a la inversa, estudios con tomografía por emisión de positrones usando distintos marcadores, como el compuesto B de Pittsburgh, han mostrado la existencia de placas en individuos cognitivamente normales.⁽¹¹⁸⁾

4.4. Mecanismos de la EA

4.4.1. Alteraciones sinápticas

En manifestaciones leves de la EA se presenta una reducción de cerca del 25% de la proteína presináptica sinaptofisina. A medida que avanza la enfermedad la sinapsis se va perdiendo en relación con las neuronas alteradas. Siendo un camino hacia la demencia. Aunque con el propio envejecimiento se dan estas pérdidas neuronales en las que se afecta principalmente la región dentada del hipocampo.⁽¹²⁰⁾

Se puede observar que la simple transmisión de impulsos basales y la potenciación largo plazo, que son indicadores de la formación de la memoria en la sinapsis, se ven dañados en ratones en los que se ha inducido la formación de placas por acumulación de péptido A β . Seguido a este deterioro, las moléculas de señalización son inhibidas.⁽¹²¹⁾

Los trastornos en la liberación de neurotransmisores presinápticos y el flujo de iones en el receptor postsináptico de glutamato, se derivan como resultado de la endocitosis de los receptores de superficie N-metil-D-aspartato (NMDA) y la endocitosis de receptores de superficie del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoaxolopropionico (AMPA). Este último debilita aun más la actividad sináptica mediante la reducción prolongada en las corrientes después de recibir estímulos de alta frecuencia. (Figura 29)^(122, 123)

Cambios similares en el balance entre potenciación depresión de la sinapsis suceden conforme envejecemos. La presencia de A β pueden promover estos déficits incluso en etapas tempranas del envejecimiento.⁽¹²³⁾

Las neurofinas son las proteínas que promueven la proliferación, diferenciación y supervivencia de las neuronas y células gliales, encargadas de mediar el aprendizaje la

memoria y el comportamiento. Normalmente existe un elevado número de receptores de neurofinas en neuronas colinérgicas en el proencéfalo basal, pero con el avance de la enfermedad estos niveles se reducen. La inyección de factor de crecimiento nervioso (NGF) puede rescatar a las neuronas basales, esto observado en ratones y se encuentra en fase 1 el ensayo del tratamiento con el gen de NGF para la EA mostrando hasta ahora una mejora en la cognición y el metabolismo cerebral.⁽¹²⁴⁾

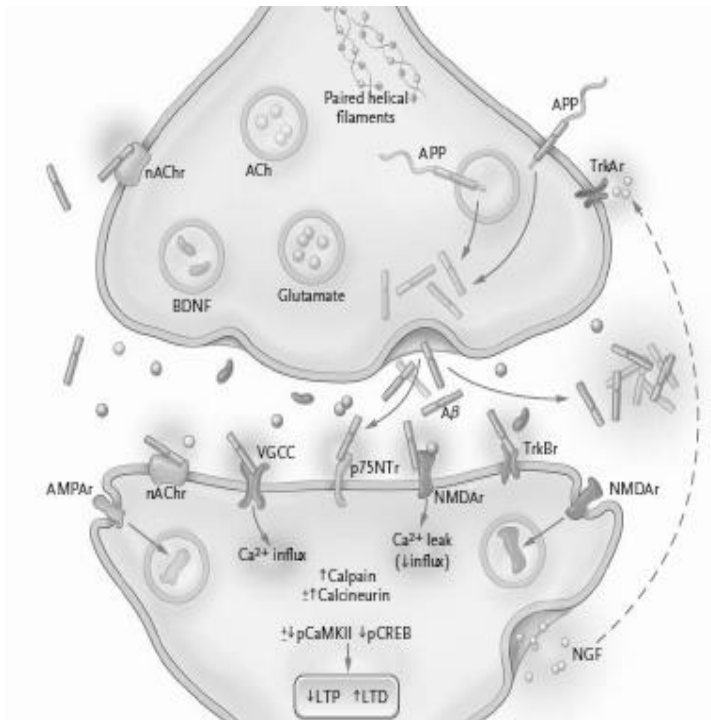


Figura 29: Alteraciones sinápticas en la EA. En la parte superior se muestra el control sináptico, mientras que la parte inferior muestra los efectos pleiotrópicos del A β , los arros representan las vesículas sinápticas. La presencia de oligómeros dañan la función sináptica por alteración del balance de la potenciación de largo plazo con respecto a la depresión a largo plazo y reduciéndose el número de espinas dendríticas. Elevadas concentraciones de oligómeros pueden suprimir la función sináptica basal. A β facilita la endocitosis del receptor (NMDA) y el receptor (AMPA). Además se une al receptor de la neurotrofina p75 y al BDNF propiciando bajos niveles de factor de crecimiento nervioso y de BDNF. Se deterioran los receptores de ACh. El número de neuronas hipocámpales se reduce. pCaMKII: proteína cinasa 2 dependiente de la fosforilación de calcio calmodulina. pCREB: proteína de unión a elementos de respuesta a cAMP. VGCC: canal de calcio dependiente de voltaje. trkAr: receptor de la tirosina cinasa A.⁽¹²⁰⁾

Tanto en la EA y en el MCI se ven deprimidos los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) un miembro de la familia de las neurofinas. Hallazgo producido experimentalmente con oligómeros de A β 42. La terapia en roedores y

primates favorece la supervivencia neuronal, la función sináptica y la memoria, sugiriendo esta terapia como alternativa para combatir la EA.⁽¹²⁵⁾

La deficiencia en las proyecciones colinérgicas en la EA se ha relacionado con la acumulación A β y tau. Los receptores presinápticos nicotínicos α -7 de acetilcolina son esenciales para el procesamiento cognitivo y sus niveles se incrementan en la fase inicial de la EA y se van reduciendo con el paso del tiempo. Estudios experimentales muestran que A β se une a los receptores nicotínicos α -7 de acetilcolina alterando la liberación de acetilcolina y el mantenimiento de la potenciación a largo plazo.⁽¹²⁶⁾

La reducción de los niveles de receptores muscarínicos de acetilcolina o de acoplamiento del receptor, se reduce en los pacientes con EA. La estimulación farmacológica de receptores postsinápticos muscarínicos de la acetilcolina tipo 1 (M1) activa la proteína cinasa C, que favorece el procesamiento de la APP de manera que no acumula A β . Además que la activación de los receptores muscarínicos de la acetilcolina tipo 1 limita la fosforilación de tau.⁽¹²⁰⁾

Aunque los inhibidores de la colinesterasa mejoran la neurotransmisión y brindan cierto alivio a los pacientes pierden eficacia con el tiempo. El uso de agonistas o moduladores de los receptores nicotínicos α -7 de acetilcolina sigue en investigación. Mientras que los ensayos revelan que los agonistas selectivos de M1 mejoran la cognición, reducen los niveles de A β en LCR, pero han resultado tóxicos.⁽¹²⁷⁾

4.4.2. Estrés oxidativo y daño a la mitocondria

En la EA la exposición de A β inhibe ciertas enzimas importantes de la mitocondria que se encuentran en el cerebro, como en el caso de la citocromo C oxidasa. En consecuencia el transporte de electrones, la producción de ATP, el consumo de Oxígeno y todo el potencial de membrana se ven deteriorados. El incremento de radicales superóxido, la formación y conversión en peróxido de Hidrogeno provocan estrés oxidativo, la liberación de la citocromo C y la activación de la apoptosis (Figura 30).⁽¹²⁸⁾

La acumulación de A β en la estructura dañada de las mitocondrias aislada de cerebros con la enfermedad y cerebros transgénicos aparecen evidencias de la acumulación de A β en pacientes con la EA. La alcohol deshidrogenasa es un blanco del A β durante la

unión a mitocondria y se le ha asociado a muerte celular. Cambios similares se producen en la células que han sido repobladas con ADN mitocondrial (mtDNA) de los pacientes con enfermedad de Alzheimer esporádica. Tanto en la EA como en el envejecimiento normal el mtDNA mantiene elevados niveles de daño oxidativo. Esta inestabilidad y el carácter irreparable del genoma mitocondrial del cerebro permiten la gradual progresión de mutaciones en el mtDNA.^(128, 129)

La fragmentación o fisión de la mitocondria por la oxidación de la proteína de transporte tipo dinamina, puede ocasionar pérdida sináptica en la EA. El antihistamínico Clorhidrato de Dimebolin, que es un estimulante mitocondrial, se ha reportado que tiene un efecto favorable para mejorar la cognición y la conducta en pacientes con manifestaciones leves o moderadas de la EA.⁽¹²⁰⁾

Modelos experimentales muestran que los marcadores de daño provienen de los cambios patológicos producidos por la EA. El A β participa como un potente generador de especies de Oxígeno reactivas así como especies de Nitrógeno reactivas, como parte inicial del daño. El receptor para productos finales de la glicación interviene en los efectos prooxidantes del A β en células neuronales, células microgliales y células cerebrovasculares.⁽¹²⁹⁾

El Peróxido de hidrogeno mitocondrial rápidamente circula por el citosol para participar en la formación de radicales hidroxilo catalizada por iones metálicos. La microglía activada es una fuente de radicales de Oxido nítrico que se difunden fácilmente. Dichas especies reactivas de Oxígeno y Nitrógeno producen severos daños en diferentes moléculas. En el caso de la peroxidación de los lípidos de membrana se producen aldehídos tóxicos que son perjudiciales para las enzimas mitocondriales. Proteínas esenciales son oxidadas, generándose derivados carbonilo, compuestos nitrados, posteriormente se da el incremento de la permeabilidad de Calcio en la membrana, el desequilibrio de otras especies iónicas y el daño a los sistemas de transporte de la glucosa, agravan el desequilibrio energético.⁽¹³⁰⁾

Niveles elevados de iones libres de metales de transición divalentes (Hierro, Cobre y Zinc) además de Aluminio están relacionados con especies de Oxígeno reactivo participantes en el daño neurodegenerativo. Dichos iones metálicos promueven la agregación de tau y los cambios conformacionales o de fosforilación. En el caso del

Zinc se cree que es una especie de toxina en la EA, que en concentraciones bajas podría proteger a las células mediante el bloqueo de canales de $A\beta$ o bien competir con el Cobre por la unión a $A\beta$.⁽¹³¹⁾

Aunque estudios en modelos animales junto con la mayoría de estudios transversales de envejecimiento de la población muestran una relación entre la ingesta de antioxidantes y el rendimiento cognitivo, ensayos aleatorios de agentes antioxidantes no han sido satisfactorios. Por otro lado la quelación de metales divalentes resulta peligrosa debido a que varias enzimas se basan en la coordinación de estos.⁽¹²⁹⁾

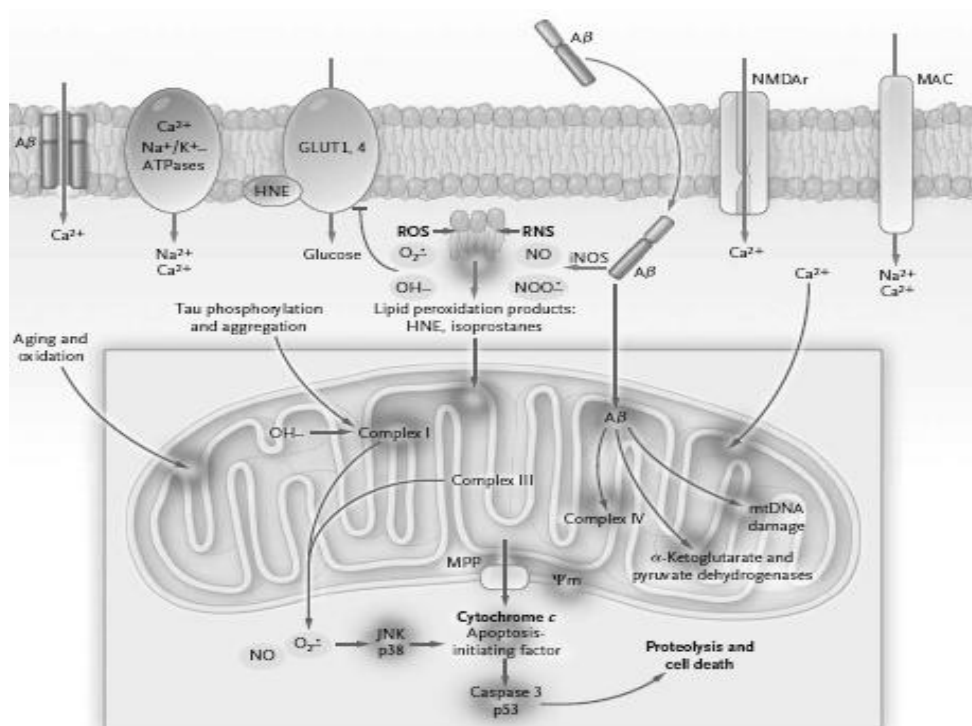


Figura 30. Estrés oxidativo y alteraciones mitocondriales. En el centro se describe la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS). El ataque de peroxidación sobre los lípidos de membrana y los organelos celulares genera toxinas hidroxinonales (HNE) y malondialdehído. El daño oxidativo a membrana, ATPasas de iones específicos y la estimulación de mecanismos de entrada de calcio tales como; receptores NMDA, complejo de ataque de membrana (MAC) del complemento ocasiona una sobrecarga de calcio citosólico y mitocondrial. El $A\beta$ en la célula ataca directamente al complejo transportador de electrones (citocromo C oxidasa) y enzimas del ciclo de Krebs (α -cetoglutarato y piruvato deshidrogenasa) dañando el mtDNA. Los productos de peroxidación de lípidos también promueven la fosforilación y agregación que a su vez inhibe al complejo 1. Cantidades elevadas de ROS y RNS se generan en los complejos 1 y 3. A medida que el potencial de membrana colapsa (MPP) y se abren los poros de transición de permeabilidad (ψ_m) se activan las caspasas. También induce por estrés la activación de la proteína cinasa P38 y cinasa jun-C N-terminal cinasa (JNK) que están relacionadas con la apoptosis. Deficiencias en los sustratos de glucosa y NADH, aunado al desacoplamiento del transporte de electrones disminuyen la producción de ATP. La alcohol deshidrogenasa recientemente fue identificada como blanco de unión mitocondrial del $A\beta$.⁽¹²⁰⁾

4.4.3. Alteraciones vasculares y de la vía de señalización de la insulina

Subgrupos de pacientes con EA avanzada presentan elevados niveles de insulina en ayunas y bajos índices de la reserva de glucosa (resistencia periférica). Se considera a la Diabetes tipo 2 y la intolerancia a la glucosa como factores de riesgo de demencia. Niveles de los receptores de insulina, proteínas transportadoras de glucosa y otros componentes de la ruta de la insulina se ven disminuidos en la EA presentándose una resistencia central.⁽¹²⁰⁾

La insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 inician la señalización en el cerebro por activación de la ruta de la fosfatidilinositol -3-cinasa (proteincinasa B) y la ruta de señalización extracelular regulada por la vía de las MAP cinasas. Pero aun no esta claro si esta regulación tiene una relación favorable o patológica con la EA.⁽¹³³⁾

La resistencia a la señalización de la insulina representa en las neuronas una deficiencia de energía y la vulnerabilidad a la oxidación y o tras condiciones metabólicas que afecten la plasticidad sináptica. En términos generales en la EA se presentan elevados niveles de glucosa en suero, el daño a estructuras del hipocampo, aumento de la concentración de la tau cinasa y los reducidos niveles de la enzima degradadora de insulina (figura 31).⁽¹³²⁾

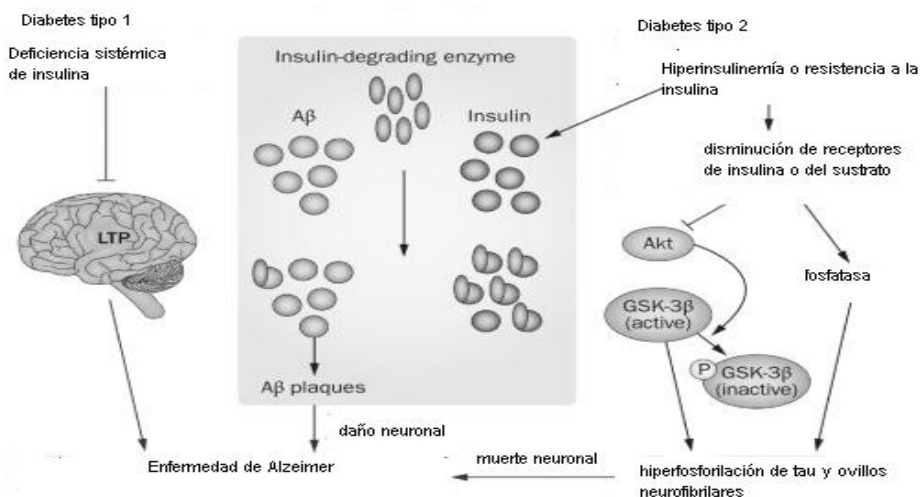


Figura 31: Diabetes y la EA. En la diabetes tipo uno se ve afectada la potenciación a largo plazo (LTP) y puede haber déficits en el aprendizaje y la memoria. En la diabetes tipo 2 puede haber influencia en la formación de placas y ovillos neurofibrilares. Durante la hiperinsulinemia la insulina y el Aβ compiten por la enzima degradadora de insulina, permitiendo la acumulación de Aβ y la formación de placas. En tanto que la disminución de la señalización de el receptor de la insulina desencadena la activación de la GSK-3B, dándose la Hiperfosforilación de tau.⁽¹³²⁾

La enfermedad isquémica afecta de un 60% a 90% de los pacientes con Alzheimer principalmente con infartos que representan un tercio de las lesiones vasculares en las autopsias. Por el contrario un tercio de los supuestos casos de demencia vascular presentan características que coinciden con la EA. Básicamente dentro de estos cambios se incluye la angiopatía amiloide que afecta a más del 90% de los pacientes con la enfermedad, anormalidades capilares, alteraciones en la BHE y ateromas en vasos sanguíneos. Pero ninguno de estos cambios explica la reducción simétrica del flujo sanguíneo en pacientes con la EA.⁽¹²⁰⁾

Existe una hipótesis que maneja la idea de que la eliminación del A β a través de los canales perivasculares así como por la BHE, se ve impedida durante la EA. El origen del A β vascular (principalmente de 40 aminoácidos) es heterogéneo y comprende neuronas, miocitos en degeneración y la circulación. Depósitos de amiloide en las paredes vasculares aumentan la vasoconstricción esto observado en estudios in vivo. También resulta citotóxico para las células endoteliales y células del músculo liso, lo que predispone a una hemorragia lobar a pacientes de edad avanzada.⁽¹³⁴⁾

El “desacoplamiento vascular” es una hipótesis que propone que existe una alteración en el transporte del A β a través de los capilares que se conectan con la BHE es provocada por el desequilibrio en la expresión de receptores de lipoproteínas de baja densidad relacionados a proteínas y los receptores de productos finales de la glicación. Los cuales dirigen el flujo de entrada y salida del A β . Existen pocas medidas profilácticas contra el accidente cerebrovascular en la EA. En un estudio se observó que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se asocian a declives cognitivos cuando se usan de manera prolongada.⁽¹³⁵⁾

Los pacientes con hipertensión que están recibiendo tratamiento tienen menos características neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer. Se ha despertado interés por evaluar la seguridad de la inmunoterapia, debido al posible riesgo de aumento de A β vascular, microhemorragias y edema vasogénico causado por la estimulación de la salida del A β en compartimentos vasculares.⁽¹³⁵⁾

4.4.4. Inflamación y EA

Tanto la microglía activada como los astrocitos reactivos localizados en las placas fibrilares así como sus marcadores bioquímicos, se encuentran elevados en el cerebro de pacientes con EA. En un inicio la microglía engulle y degrada el A β . Sin embargo la microglía activada libera quimiocinas y una cascada de interleucinas dañinas; interleucina 1, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (figura 32).⁽¹²⁰⁾

Al igual que las células vasculares la microglía expresa receptores para productos finales de la glicación, los cuales se unen con el A β , lo cual amplifica la generación de citosinas, glutamato y óxido nítrico. La activación glial y las fibras de A β activan la vía clásica del complemento. Los ovillos y las placas contienen productos de escisión del complemento, C1q y C5b-9 indican que la opsonización y el ataque autolítico se han puesto en marcha. La estimulación de la microglía provoca la liberación de proteínas de fase aguda, alfa-1 antiqumiotripsina, alfa-2 macroglobulina y proteína C reactiva, la cual puede agravar la enfermedad.⁽¹³⁶⁾

Aunque los eventos oxidativos e inflamatorios generan una ruptura de la pared vascular de la BHE, no necesariamente se liberan monocitos o amiloide a la circulación en humanos. Las contradicciones en la participación de la microglía en la eliminación de A β y la liberación de moléculas proinflamatorias complican el tratamiento. Agentes antiinflamatorios no esteroideos han sido reportados de bajo riesgo y muestran lenta progresión de la enfermedad, esto en estudios prospectivos observacionales. Su mecanismo de acción incluye la reducción selectiva de A β 42, la inhibición de la ciclooxigenasa 2 o el receptor de la prostaglandina E2, estimulación de la fagocitosis por la microglía y la activación del PPAR- γ (receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma).⁽¹³⁷⁾

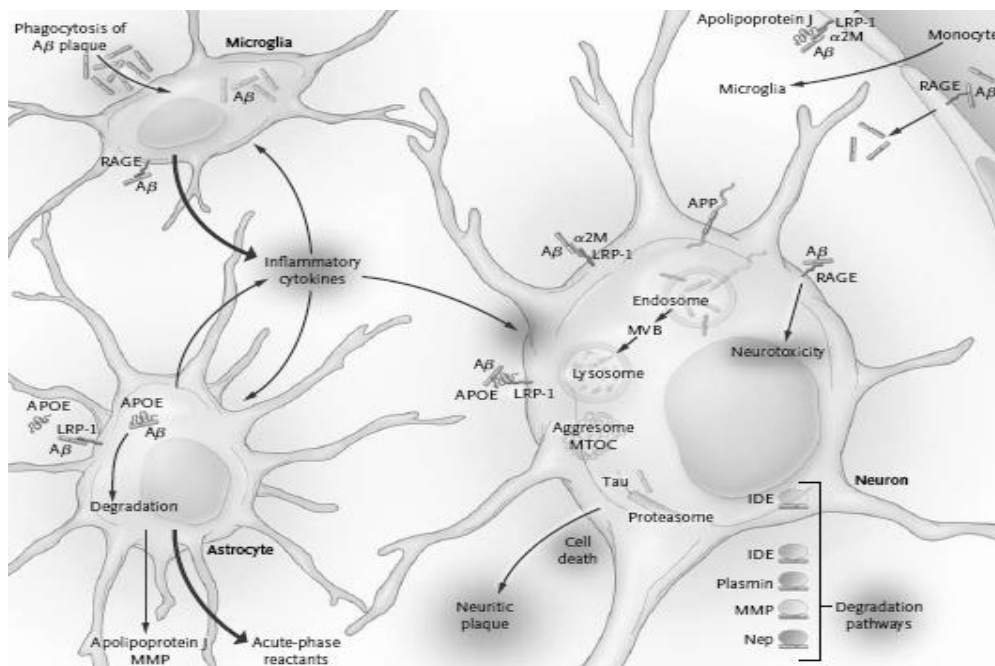


Figura 32. Inflamación y mecanismos de eliminación de Aβ. El Aβ se forma dentro de los compartimentos intracelulares (retículo endoplasmico, aparato de Golgi y endosomas) o puede ingresar a diferentes tipos de células a través de receptores de lipoproteínas de baja densidad. La apolipoproteína E (apoE) y la α-2-macroglobulina (α2M) son acompañantes en el proceso de la formación de placas extracelulares. La microglía engulle por fagocitosis al Aβ. Los astrocitos también participan en la eliminación del Aβ a través de la internalización mediada por receptor y la facilitación de la transferencia fuera del sistema nervioso central hacia la circulación. En condiciones de la EA los astrocitos y la microglía son estimulados para producir citosinas proinflamatorias y reactantes de fase aguda. Los receptores de productos finales de la glicación (RAGE) poseen efectos inflamatorios y regulan el flujo vascular de Aβ. El estado inflamatorio provoca cambios neuríticos y degradación vascular de la BHE. Además de reacciones mediadas por células la eliminación del Aβ ocurre por proteólisis enzimática principalmente a través de la neprilisina (Nep) y la enzima de degradación de la insulina (IDE). Los oligómeros de Aβ bloquean la función del proteosoma, facilitando la acumulación intracelular de la proteína tau y de Aβ en "agresomas". Abreviaturas: MMP= matriz de metaloproteinas, MOTC= centro de organización de microtúbulos y MVB= cuerpo multivascular. ⁽¹²⁰⁾

4.4.5. Alteraciones en los niveles de calcio

En la EA la elevada concentración citosólica de calcio estimula la agregación de Aβ y la amiloidogénesis, las presenilinas modulan el balance de calcio, las mutaciones en las presenilinas representan el 1% de los casos de formas tempranas familiares de la enfermedad. Dichas mutaciones podrían alterar el balance de calcio en el retículo endoplasmico, pero el mayor efecto es el incremento en el nivel de Aβ42, que a su vez incrementa los niveles de calcio en el retículo endoplasmico y se libera calcio al citoplasma. ⁽¹³⁸⁾

Se cree que en estados crónicos la activación de receptores glutaminérgicos agrava la enfermedad en forma tardía. El glutamato aumenta el calcio citosólico, que a su vez estimula la liberación de los canales de calcio en retículo endoplasmico. El A β forma canales independientes de voltaje en las membranas lipídicas, lo que resulta en la acumulación de calcio y la degeneración neuronal. Indirectamente el glutamato activa canales de calcio.⁽¹³⁹⁾

4.4.6. Alteraciones en el metabolismo del colesterol

El colesterol es un componente fundamental de la membrana lipídica de neuronas y se concentra en las denominadas “balsas lipídicas”. Están ordenadas en plataformas para el montaje de la β -secretasa y la γ -secretasa y el procesamiento de la APP en A β . Por lo que se promueve la generación y acumulación del A β , pero se reduce su eliminación del cerebro cuando existe un exceso de colesterol esterificado que disminuye la rotación de la membrana lipídica. La apoE derivada de la microglía es el principal transportador del colesterol en el cerebro.⁽⁹⁴⁾

Niveles elevados de colesterol en suero incrementan el riesgo a padecer la enfermedad, se han hecho estudios observacionales en los que las estatinas parecen reducir el riesgo de la enfermedad, ya que parecen disminuir depósitos de colesterol libre en las membranas, otras acciones independientes del colesterol son reducir la inflamación, la reducción de isoprenoides y el favorecimiento de la función de la α -secretasa. Un ensayo prospectivo con las estatinas mostro una mejora cognitiva en pacientes en etapa media de la enfermedad, aunque en otros estudios no se reporta mejorías.⁽¹²⁰⁾

Por lo que la alternativa es mejorar la biofísica de la membrana lipídica, su funcionamiento y reducir la esterificación del colesterol mediante el uso de suplementos de ácidos grasos n-3.⁽⁹⁴⁾

5. Terapia farmacológica

Cuadro 8. Propuestas farmacológicas contra el Alzheimer.⁽¹⁴⁰⁾

	Fármaco	estado	Evidencia
Tratamientos sintomáticos			
Inhibidores de la colinesterasa	Donepezilo, Galantamina, Rivastigmina,	Recetados en pacientes con EA de medio a moderado.	Estudiado en más de 30 ensayos aleatorios con placebo, de 6 meses de duración en casos de gravedad media y moderada, mejoras cognitivas, estudios adicionales sugieren beneficios en estados severos de la enfermedad.
Antagonistas del receptor de NMDA	Memantina	recomendado para formas moderadas y severas	Mejora cognitiva, mejora los síntomas neuropsiquiátricos en 6 meses de tratamiento, en ensayos que presentan formas moderadas o severas de la EA
Tratamiento contra síntomas neuropsiquiátricos			
Antipsicóticos	Risperidona, Quetiapina, Olanzapina, Aripiprazol	Risperidona es usado en tratamientos cortos en casos de pacientes agresivos.	Mejoras en tratamiento de la psicosis y la agresividad, usados de 6-12 semanas
Antidepresivos	Citalopram, Sertralina	todos los antidepresivos son prescritos	Se sugiere mejores resultados con inhibidores de la recaptación de la serotonina para formas severas
Anticonvulsivos	Carbamazepina	No requieren receta	Estudios aleatorios sugieren mejora en la agresividad y agitación con el uso de Carbamazepina.
Fármacos en evaluación			
Inmunoterapia	Bapineuzumab	Fase 3 ensayos clínicos	Mejoras en modelos animales se han observado con inmunización pasiva
Inhibidores de las secretasas	Tarenfurtil, Semagacestat	Ensayos fase 3	Terenburfil falló en la fase 3 de los ensayos, Semagacestat se encuentra en fase clínica 3
Inhibidores de la agregación amiloide	Tramiposato	descontinuado	Falló en la fase 3
Moduladores de Cobre o Zinc	PBT2	Fase 2 de ensayos clínicos	Disminuyó niveles de amiloide en LCR durante la fase 2, la fase 3 esta en espera
Inhibidores de la agregación de tau	Cloruro de Metiltioninium	Fase 2 de ensayos clínicos	En esta fase se sugieren mejoras cognitivas durante 52-78 meses de seguimiento, pero presenta limitaciones
Inhibidores de la GSK3	Litio	Fase inicial de ensayos clínicos	El litio inhibe la GSK3 y reduce la fosforilación de tau en modelos animales
Productos naturales y vitaminas	Vitamina E, Ginkgo Biloba, Omega 3 y ácido Docosahexaenoico	Fase 2 y 3 de los ensayos clínicos	Un estudio aleatorio en pacientes con MCI no presento buenos resultados usando vitamina E, se sugiere que el ginkgo biloba puede dar resultados pero en estudios aleatorios no se ha comprobado, al igual que en el caso de los ácidos grasos omega 3.

5.1. INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA

Actualmente se utilizan para el tratamiento de las formas moderada y severa de la EA. La neuropatología de la EA se caracteriza por la pérdida de neuronas colinérgicas, lo que reduce la transmisión colinérgica, lleva a la pérdida de la memoria, deterioro de las funciones cognitivas y no cognitivas y síntomas neuropsiquiátricos, los cuales pueden ser mejorados con el uso de los inhibidores de la acetilcolinesterasa o por la regulación de los receptores muscarínicos o nicotínicos de la acetilcolina. El primer agente inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChEI) que fue aprobado por la FDA en 1993 fue la tacrina, pero fue suspendido por que resultó ser hepatotóxico. Tiempo después se aprobaron en 1996 el donepezilo, la rivastigmina en 2000 y la galantamina en 2001 (figura 33).^(138,140)

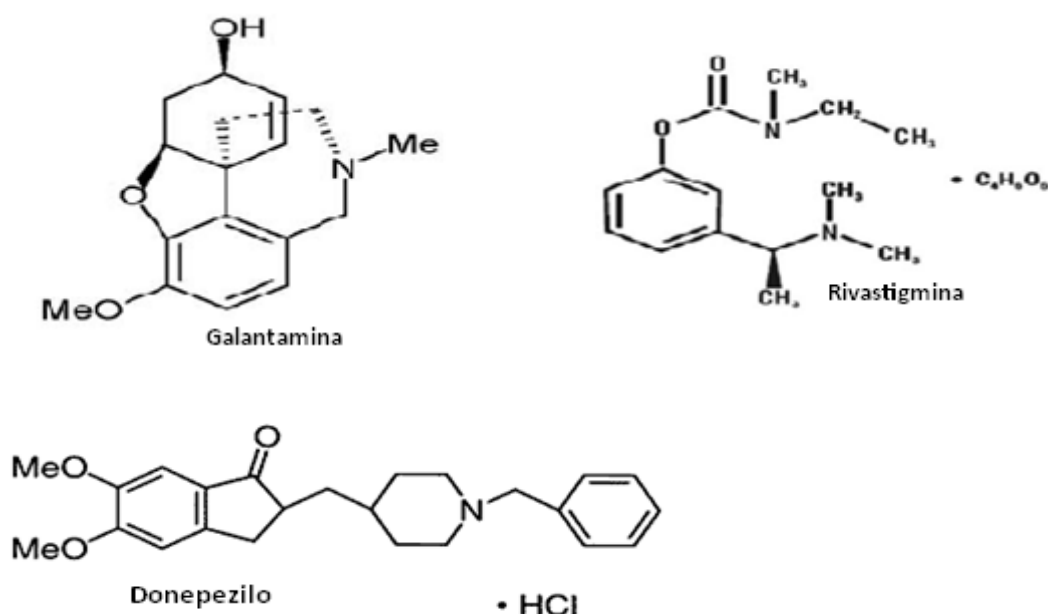


Figura 33: Estructuras de los agentes inhibidores de la colinesterasa.⁽¹⁹¹⁾

Estos fármacos permiten a la ACh trabajar por más tiempo, interactuar con los receptores colinérgicos y los receptores iónicos de potasio, así como influir en la captación, síntesis y liberación de neurotransmisores. La rivastigmina y el donepezilo a menudo son considerados para dar alivio a los síntomas, pero no se consideran neuroprotectores. Sin embargo, estudios *in vitro* demuestran neuroprotección mediante

la reducción de la excitotoxicidad del glutamato, disminuyendo la toxicidad del A β y en consecuencia aumentado la longevidad de las células neuronales. El donepezilo redujo la atrofia del hipocampo en humanos sugiriendo un efecto neuroprotector. Los datos sugieren también que son mejores los resultados que ofrece el donepezilo cuando se usa en etapas iniciales después de 3 años y ayuda en los casos severos.^(141,142)

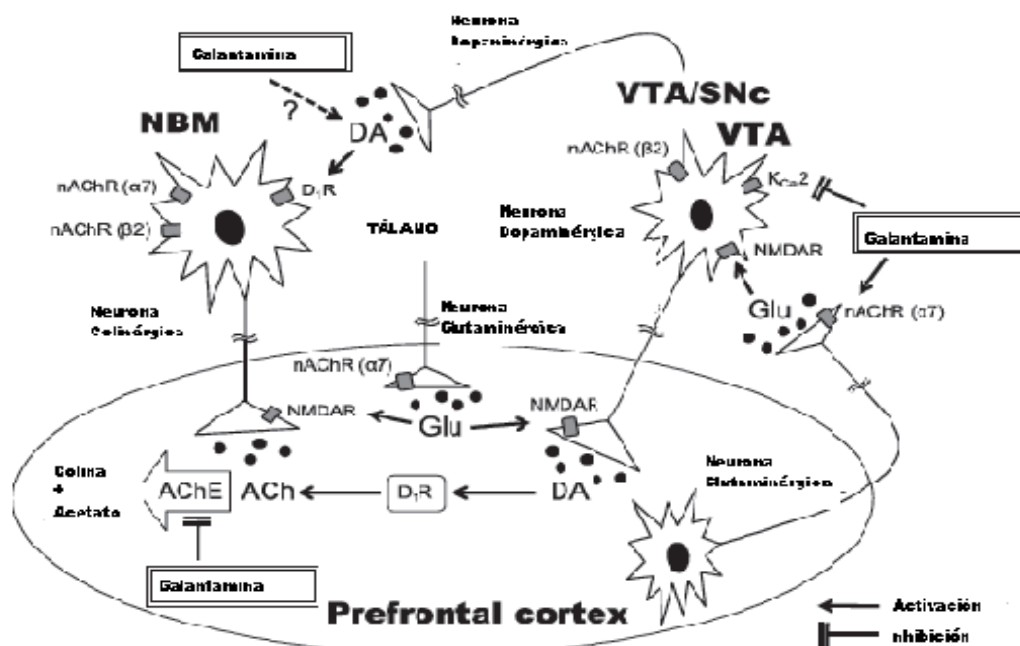


Figura 34: propuesta de acción de la Galantamina. La galantamina induce un aumento en los niveles extracelulares de Acetilcolina y Dopamina en la corteza prefrontal. AChE: acetilcolinesterasa, DA: dopamina, D1R: receptor de dopamina-D1, Glu: glutamato, KCa2: canal Ca²⁺-activado baja conducción K⁺ (SK), nAChR (α7): α7-subunidad que contiene receptor nicotínico, β2-subunidad del receptor nicotínico, NBM: núcleo celular magnocelular, NMDAR: N-metil-D-aspartato receptor, SNC: sustancia negra compacta, VTA: área ventral tegmental.⁽¹⁹²⁾

La galantamina es un alcaloide terciario que protege las neuronas y reduce la muerte celular por la regulación de los receptores nicotínicos, los cuales se encuentran disminuidos en pacientes con EA (figura 34). En modelos animales incrementó la neurotransmisión dopaminérgica en el hipocampo, un área importante del cerebro para la memoria. No se genera tolerancia con la galantamina y solo es eficaz a corto plazo. Un meta-análisis aleatorizado usando 10 controles placebo, mostró que la galantamina mejoro o previno el declive cognitivo así como mejoro las actividades de la vida diaria.⁽¹⁴²⁾

Debido a que la galantamina puede producir malestar gastrointestinal, los investigadores recomiendan iniciar el tratamiento con una dosis baja y luego aumentar la dosis a 16-

24mg por día. Se ha encontrado que los efectos benéficos pueden perdurar hasta por 36 meses, con una mejora del 50% sobre resultados de pacientes no tratados que tienen la EA de manera moderada o leve. La magnitud del beneficio aumenta con el tiempo.⁽¹⁴²⁾

La rivastigmina inhibe tanto la butilcolinesterasa como la acetilcolinesterasa proporciona 2 vías para la prolongación de la acetilcolina, por lo que se podría esperar mayor eficacia en comparación con el donepezilo o la galantamina. Tal resultado, junto con la disminución de la atrofia del área parietal y temporal se observó en pacientes tratados durante 20 semanas con EA leve.⁽¹⁴⁰⁾

AChEIs muestran varias limitantes; son caros, proporcionan beneficios moderados y por lo general tienen un breve periodo de efectividad (a veces esto se resuelve cambiando a otro agente inhibidor). Los AChEIs presentan una vida media corta y pueden tener efectos secundarios considerables, como resultado de la activación de los sistemas colinérgicos periféricos. Estudios sistémicos señalan que el donepezilo tiene menor incidencia de efectos secundarios como diarrea, náuseas, dolor abdominal y vómito en comparación con la rivastigmina y la galantamina.⁽¹³⁸⁾

Cuadro 9. Características de los fármacos contra los síntomas de la EA.⁽¹³⁸⁾

	Donepezilo	Galantamina	Rivastigmina	Memantina
Indicación	Medio a moderado	Medio a moderado	Medio a moderado	Moderado a severo
Modo de acción	Inhibición selectiva de AChE	Inhibición selectiva de AChE y modulación alostérica del receptor de nicotina	Inhibición lenta de la butilcolinesterasa (BuChE) y la AChE de forma reversible	Antagonismo competitivo del receptor NMDA
Metabolizado por CYP450	Si (CYP2D6 y CYP3A4)	Si (CYP2D6 y CYP3A4)	No se hidroliza por esterasas	No
Vida media	Larga (70h)	Corta (7-8h)	Muy corta (1h)	Larga (60-100h)
Dosis por día	una	Dos (tabletas) o una capsula (liberación prolongada)	DOS	DOS (UNA LA PRIMER SEMANA)
Dosis inicial	5mg/día	8mg/día	3mg/día (1.5mg x 2)	5mg/día
Escala de dosis	4-6 semanas	Cada 4 semanas evaluar la tolerancia	Cada 2 semanas hasta la dosis tolerada	Cada semana hasta la dosis tolerada
Dosis efectiva	10mg/día	16-24mg/día	6-12mg/día	20mg/día
Administrado con alimentos	irrelevante	Recomendado	Incrementa la biodisponibilidad	Irrelevante

5.2. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NMDA

NMDA regula la excitotoxicidad, se relaciona estrechamente con la plasticidad neuronal y el funcionamiento de la memoria, juega un rol importante en la neurodegeneración. El A β altera la función posináptica del receptor del NMDA ocasionando un exceso de calcio liberado dentro de las neuronas. La sobrecarga de calcio en el citosol y la mitocondria da como resultado una cascada de oxidación, citotoxicidad y apoptosis. La memantina un antagonista de moderada afinidad con el NMDA puede proteger de la excitotoxicidad a las neuronas. La memantina fue aprobada por la FDA en 2004 para las formas moderadas y severas de la enfermedad.⁽¹⁴³⁾

Se ha encontrado eficacia en la fase 3 de los ensayos tanto para la forma grave y moderada. Sin embargo, los datos globales sugieren que los efectos clínicamente significativos sobre la cognición, el estado de ánimo y el desempeño de las actividades diarias se ven principalmente en los casos más graves de la EA. Es importante no bloquear completamente toda la transmisión sináptica mediada por glutamato ya que las células deben tener alguna actividad NMDA para funcionar correctamente. La memantina cumple este criterio ya que bloquea de forma selectiva en casos de estimulación excesiva. (Figura 35)⁽¹³⁸⁾

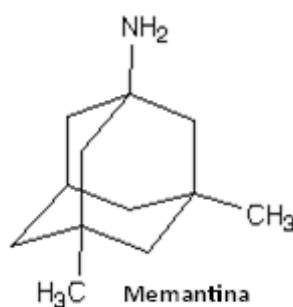


Figura 35: Estructura de la Memantina.⁽¹³⁶⁾

En un estudio realizado con 11 pacientes la memantina demostró reducir los niveles de fosforilación de tau, se espera que también reduzca los ovillos neurofibrilares. La memantina parece ser bien tolerada. Los agonistas de los NMDA tales como la memantina en general se consideran neuroprotectores pero también han mostrado propiedades neurotóxicas que disminuyen la memoria, la muerte de neuronas e incluso

producir episodios psicóticos en humanos. La neurotoxicidad se ve incrementada por el uso de AChEIs, tales efectos se han mostrado con el uso simultáneo de donepezilo con memantina en modelos animales produjo estos efectos.⁽¹⁴²⁾

El uso de estos fármacos de manera simultánea requiere precaución, el beneficio de la terapia se ve con el tiempo. La memantina tiene una vida media de 60-80h, se une en un 50% a proteínas es metabolizada por enzimas P450, su excreción puede ser renal, la dosis inicial puede ser de 5mg/día por 1 semana, después se puede aumentar a 10 mg por la mañana y 5mg por la noche una semana, la dosis final es de 10mg dos veces por día dentro de los efectos adversos se reporta dolor de cabeza, somnolencia y mareo.⁽¹⁴¹⁾

5.3. USO DE PSICOFÁRMACOS PARA TRATAR ALTERACIONES DEL COMPORTAMIENTO EN LA EA

Dentro de los más comunes trastornos del comportamiento durante la EA, se incluyen; la depresión, agitación, irritabilidad, psicosis y conductas motoras aberrantes. La FDA no ha aprobado agentes específicos para combatir estos síntomas en pacientes con EA. Tanto los antipsicóticos convencionales como los atípicos se han asociado a riesgo elevado de mortalidad. En especial se les atribuye mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares, cuando se administran a pacientes de edad avanzada con la EA. El riesgo de muerte se incrementa de 2,6% a 4,5% durante un promedio de 10 semanas de tratamiento. Observaciones a largo plazo sugieren que la continuación de la terapia está asociado con un riesgo de aumento de la mortalidad.⁽¹⁴³⁾

Estudios de varias semanas de ensayos clínicos sugieren que la risperidona y otros agentes antipsicóticos en dosis bajas posiblemente son eficaces en la reducción de la psicosis y la agitación. Estrategias para el uso de antipsicóticos en pacientes con EA, implican el manejo con precaución en pacientes con problemas cardiovasculares o pulmonares. Por ello el uso de estos agentes se debe limitar a casos con alteraciones extremas del comportamiento, donde han fallado otras alternativas terapéuticas, solo deben usarse el tiempo necesario e informar al paciente y los familiares los riesgos de esta terapia.⁽¹⁴¹⁾

Los ensayos clínicos no han sido satisfactorios en lo que respecta al uso de antidepresivos en la EA, no existen evidencias consistentes para su uso. En el caso de la

agitación, varios estudios sugieren que el uso del valproato no tiene superioridad sobre el placebo e incluso se le asocia a una toxicidad sustancial. En cambio los primeros ensayos muestran buenos resultados de la carbamazepina para combatir la agitación.⁽¹⁴³⁾

El uso de ansiolíticos e hipnóticos debe evitarse en pacientes con EA ya que esto solo aumenta la confusión. Aunque benzodiazepinas tales como el clorazepam y lorazepam pueden ser usadas en pacientes con agitación, en tratamientos de corta duración.⁽¹⁴¹⁾

5.4. OTRAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN EVALUACIÓN

5.4.1. *Inhibidores de las secretasas*

Las secretasas son las enzimas que fragmentan la APP, hasta formar fragmentos de A β que forman las placas amiloides que se encuentran en membrana celular. En consecuencia estos fármacos buscan disminuir la producción de A β . Las investigaciones en humanos son limitadas pero los inhibidores de la gamma secretasa, parecen reducir los niveles plasmáticos del A β en un pequeño estudio realizado en 14 semanas apacientes de con EA de severidad moderada o media. Sin embargo no existen diferencias cognitivas.⁽¹³⁸⁾

Dentro de los efectos adversos mostrados por estos agentes podemos mencionar; presencia de erupciones cutáneas, obstrucción intestinal, náuseas vómitos y diarrea. El semagacestat, que inhibe la γ -secretasa mostro reducción en niveles de A β en plasma más no existe reducción a nivel LCR ni mejora cognitiva, actualmente se encuentra en la fase 3 de evaluación. Además se le ha asociado a un mayor riesgo de cáncer de piel de acuerdo a ensayos clínicos, lo que podría evitar su comercialización.⁽¹⁴²⁾

En tanto que los inhibidores de la β -secretasa han mostrado en modelos animales reducir los niveles de A β y mostrar pocos efectos adversos. Memoquin es un inhibidor de la β -secretasa que también puede inhibir la acetilcolinesterasa, reduce la producción de A β , limita la Hiperfosforilación de tau y combate la oxidación, pero se encuentra en etapas iniciales de desarrollo, junto con la búsqueda de agentes que penetren la BHE y produzcan reducción del A β con pocos efectos adversos.⁽¹⁴⁰⁾

5.4.2. Inmunización

El Bapineuzumab es un anticuerpo monoclonal el cual se une a la porción N-terminal del A β , para mejorar su eliminación del cerebro, se administra por vía intravenosa para producir una inmunización pasiva. En un estudio de fase 2 con 234 pacientes con la EA de forma moderada, no se mostró beneficios en la función cognitiva después de 78 semanas de su administración. En este ensayo pacientes que no portaban el alelo E4 de la apoE mostraron mejores resultados y menos efectos adversos.⁽¹⁴⁰⁾

Por lo que se requieren más evidencias de la relación apoE4 y el Bapineuzumab, en la actualidad estos ensayos están en la fase 3. En el caso del Solanezumab encontramos que es un anticuerpo monoclonal humanizado, una inmunoglobulina G-1 anti- A β . El cual ya se ha evaluado en fase 2 con 52 casos que van de formas moderadas a severas de la enfermedad que mostraron elevados niveles en LCR y plasma del A β . Sin embargo no hay evidencia de mejoras cognitivas o disminución de niveles en cerebro de A β .⁽¹³⁸⁾

En cuanto a la inmunización activa, se utiliza fragmentos de A β para inducir una respuesta inmune que facilite la eliminación en el cerebro del A β . Este idea surgió de la evaluación en modelos animales en 1999 por Schenk y colaboradores, quienes probaron este método en ratones transgénicos, en los cuales se redujo el número de placas amiloides. Un compuesto que contenía restos de A β 42 fue probado en fase 2, pero mostró en un estudio con 15 pacientes que generaba meningoencefalitis. Sin embargo mostro un efecto patológico definitivo.⁽¹⁴⁴⁾

Los efectos adversos en este tipo de inmunización están relacionados el TGF-beta-1 que induce la toxicidad de las células T. las vacunas de segunda generación combinan fragmentos amiloides con epitopos que no son propios de las células T, tales como vectores de adenovirus con fragmentos de A β . Reducen los niveles del A β insoluble y las placas amiloides pero no los oligómeros solubles de A β . Un estudio en fase 1 con la vacuna AN1792 promovió la remoción de A β . El A β es eliminado por el espacio intravascular, lo cual podría aumentar el A β cerebrovascular, precipitando y formando la angiopatía amiloide cerebral, lo cual genera microhemorragias o lesiones vasculares después de la vacunación.⁽¹⁴⁵⁾

5.4.3. Inhibidores de la GSK-3

El litio es una sal que se encuentra a muy bajas concentraciones en los alimentos, es recomendado en trastornos neurodegenerativos. El litio aumenta el nivel de la proteína neuroprotectora llamada bcl-2, en ratones inhibió en la corteza frontal y el hipocampo a la GSK-3, la cual participa en la hiperfosforilación de tau. También existen evidencias donde en humanos incrementa al N-acetil-aspartato (NAA) que protege a las células de la disfunción y la muerte. En un estudio in vitro la neuroprotección se deriva de la inhibición del flujo del calcio mediada por los receptores NMDA.⁽¹⁴²⁾

Se observó un incremento de la materia gris en pacientes bipolares que recibieron litio por 4 semanas. Estos hallazgos dieron pauta a pensar en el litio como un agente neuroprotector. Un estudio mostro que solo un 5% de pacientes bipolares tratados con litio desarrollaron la EA.⁽¹⁴⁶⁾

5.4.4. Factor de crecimiento nervioso (NGF)

El componente cerebral más importante que tiene la capacidad de proteger a la función de las neuronas colinérgicas es el factor de crecimiento nervioso. Los primeros ensayos en los que se uso el NGF no tuvieron éxito debido a su toxicidad. La distribución del NGF en el LCR estimula la proliferación de células endoteliales, dando como resultado toxicidad y dolor.⁽¹⁴⁶⁾

El avance en los métodos de distribución de genes ha despertado el interés en el NGF. Estudios en primates han distribuido estos genes en el núcleo basal colinérgico, dando como resultado a largo plazo la expresión génica con efectos neurotróficos. Estudios en fase uno de seguimiento estereotáxico de la distribución del gen NGF, usando fibroblastos transformados, obtenidos de biopsias de piel. Mostraron que la expresión de NGF podría ser inducida en el núcleo de células basales en pacientes con la EA. Con algunas evidencias de que se incrementa la función cerebral mediante análisis con escáner FDG-PET.⁽¹⁴¹⁾

Estudios recientes en los que se usa vectores virales cargados con el gen NGF o mRNA, implantados en el parénquima cerebral en modelos animales produjo resultados

interesantes, en la evaluación del CERE-110 que es un ejemplo de estos vectores virales, en el cual se usa como vector al adenovirus, puede implantarse por cirugía estereotáxica y se está evaluando su seguridad y actividad biológica.⁽¹⁴⁶⁾

5.4.5. Inhibidores de los productos avanzados de la glicación

El receptor para productos finales de la glicación (RAGE) está presente en neuronas, células gliales y células endoteliales. Siendo de gran interés para el estudio de la diabetes y enfermedades vasculares, en donde existe aumento en el nivel de varios ligandos como productos de la glicación avanzada que tienen efectos proinflamatorios al acumularse. Es de interés en la EA debido a la relación entre la diabetes y porque el péptido amiloide es también un ligando del RAGE, dicha interacción contribuye a la inflamación y la acumulación del amiloide.⁽¹⁴¹⁾

A consecuencia del aumento del A β , el uso de estos agentes inhibidores podría ser una estrategia terapéutica contra la diabetes y la EA. Después de un pequeño ensayo de fase 2 se ha mostrado tolerabilidad de un inhibidor RAGE por vía oral después de 18 meses de evaluación aun se esperan mejores resultados.⁽¹⁴⁶⁾

5.4.6. Agonistas del PPAR γ

El receptor activado por proliferadores de peroxisomas γ (PPAR γ) se activa por una variedad de ácidos grasos y sus derivados, regulando la diferenciación y función de los adipocitos. Los agonistas como la rosiglitazona y pioglitazona, son comercializados para regular las acciones de la insulina en la diabetes. Además de tener efectos antiinflamatorios en la EA.⁽¹⁴¹⁾

Sin embargo en un estudio la pioglitazona no mostró diferencias en el manejo cognitivo. Estudios de fase 3 realizados durante 6 y 12 meses dirigidos a combatir la resistencia a la insulina y las vías relacionadas no mostraron resultados significativos, aunque los estudios de tipo post-hoc sugiere beneficios en pacientes que no presentan el gen apoE4.⁽¹⁴⁶⁾

5.4.7. Estatinas

Datos epidemiológicos sugieren que la reducción del colesterol por medio de las estatinas, junto con el uso de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA) es posible regular el procesamiento enzimático de la APP y en consecuencia la producción de A β , lo que tiene repercusiones en el desarrollo de la EA. Pruebas en modelos animales, usando conejos en los que se les induce una hipercolesterolemia muestran mayores niveles de A β en el cerebro, lo que respalda esta idea.⁽¹⁴¹⁾

La administración in vitro de estatinas redujo los niveles intracelulares y extracelulares de A β en cultivos neuronales. En estudios observacionales de registros de pacientes tratados con lovastatina o paravastatina, se aprecia una reducción del 60-73% el riesgo de adquirir la enfermedad. Sin embargo los ensayos clínicos no han generado suficientes datos. En un estudio aleatorizado controlado con placebo, con 5804 pacientes con factores de riesgo para la enfermedad vascular tratados con paravastatina, reportó resultados favorables, más no un efecto significativo en la cognición o discapacidad, durante un seguimiento de 3 años.⁽¹⁴⁷⁾

Mismos resultados se obtuvieron en otro estudio realizado con 5806 pacientes, en los que se les administró simvastatina, en una prueba aleatorizada controlada con placebo, donde se dividió a un subgrupo de más de 70 años, durante 5 años de seguimiento tampoco se reportaron mejoras en la proporción de deterioro cognitivo o demencia.⁽¹⁴⁶⁾

5.4.8. Estrógenos

Evidencias preclínicas muestran que los estrógenos pueden presentar una mejora cognitiva debido a sus efectos neuroprotectores y neurotróficos. Los ensayos de la terapia de remplazo de estrógenos (ERT) han incluido observaciones de una relación inversa entre la ERT y revisión de certificados de defunción de pacientes diagnosticados con demencia. Varios casos se han reportado en los que la terapia hormonal reduce el riesgo de EA. Pequeños informes clínicos sugieren que el estradiol, estrona o el conjugado de estrógenos de origen equino, mejora la función cognitiva. Sin embargo no hay estudios a mayor escala que confirmen estas evidencias.⁽¹⁴⁸⁾

Por otro lado un estudio en mujeres, indicó que existe mayor riesgo de demencia y deterioro cognitivo en mujeres tratadas con terapia de remplazo hormonal. Aunque se carece de pruebas es posible que el tratamiento con estrógenos durante la menopausia podría tener efectos neurotróficos y preventivos. Por lo que todavía no se acepta como una terapia efectiva.⁽¹⁴¹⁾

5.4.9. Dimebon

El dimebon fue descubierto por los rusos, inicialmente como un antihistamínico, pero después despertó interés en la búsqueda de estrategias terapéuticas contra la EA. Los rusos buscaban un compuesto que pudiera ser tanto un agonista de NMDA y que al mismo tiempo pudiera tener funciones de inhibidor de la colinesterasa.⁽¹⁴⁶⁾

Después de un ensayo de 8 semanas en 14 pacientes, dimebon fue autorizado por una compañía estadounidense y se sometió en Rusia a un ensayo de 6 meses en la fase 2 controlado con placebo en el cual participaron 183 pacientes con casos de severidad moderada y media de la EA. Los resultados fueron positivos, con efectos favorables, en la cognición y el comportamiento. Además una extensión de la prueba parece indicar que los resultados mejoran con el tiempo.⁽¹⁴¹⁾

Por lo que se puede pensar que se tienen beneficios que van más allá de las expectativas para un simple inhibidor de la colinesterasa combinado con un agonista de NMDA, sugiriendo que su mecanismo de acción es diferente a lo esperado. Modelos in vitro sugieren que el dimebon tiene actividad citoprotectora mitocondrial.⁽¹⁴⁶⁾

Un estudio internacional de fase 3 fue puesto en marcha para comprobar los hallazgos hechos por los rusos, incluyendo 600 pacientes además de que se pretendía evaluar la combinación con el uso del donepezilo en pacientes con EA que va de forma moderada a severa. Más no se encontró la misma eficacia que reportaron los rusos. Mientras que continua en evaluación otro ensayo de fase 3 con el dimebon.⁽¹⁴⁹⁾

5.5. TERAPIAS ALTERNATIVAS: PRODUCTOS NATURALES Y SUPLEMENTOS

5.5.1. *Vitamina E*

Se sabe que la vitamina E tiene propiedades antioxidantes, en un ensayo con la vitamina E a dosis de 1000UI dos veces al día y de selegilina 5mg dos veces al día, cada uno por separado en pacientes con EA de forma modera, realizado hasta que los pacientes empeoraron o murieron. En general el tiempo de evaluación de estos criterios fue de 7 meses, comparando con un placebo. Pero no se reportaron beneficios en ningún paciente solo se empeoro su estado en algunos casos.⁽¹⁴¹⁾

Dentro de los efectos adversos se produjo síncope y caídas principalmente en el caso de la silenglicina (9 -10%), en el caso de la vitamina E se presentaron estos efectos en el 7% de los casos y para el caso de la combinación de estos en un 16% se observaron tales condiciones.⁽¹⁴²⁾

Por otro lado en un estudio con pacientes con MCI con un seguimiento de 3 años se descartó que se haya logrado un retraso en la conversión de la EA a demencia, por lo que analizando los efectos de esta terapia no se debe considera como tratamiento para la enfermedad.⁽¹⁴²⁾

5.5.2. *Vitamina B*

Es bien sabido que elevados niveles en sangre de homocisteína son riesgosos para la salud, en especial para enfermedades cardiovasculares, demencia vascular y Alzheimer. Estos niveles aumentan cuando el metabolismo de la homocisteína a metionina o cisteína se altera, lo cual puede ocurrir con el envejecimiento. Dicho aumento se asocia con daño a las células endoteliales vasculares por medio de la peroxidación lipídica y la liberación del factor relajante derivado del endotelio, que puede incrementar el riesgo de trombosis.⁽¹⁴²⁾

Además que la homocisteína aumenta los efectos neurotóxicos del A β en estudios in vitro. Los niveles de homocisteína se pueden reducir en un 30% usando un régimen de vitaminas del complejo B, por ejemplo B12 1 mg / día, B6 25 mg / día, y el ácido fólico 5 mg / día). Un ensayo clínico controlado con estas vitaminas durante 18 meses confirmó que la reducción podía lograrse, más no se reduce la tasa de declive cognitivo de la EA.⁽¹⁵⁰⁾

Un estudio de régimen similar en individuos con MCI mostró una reducción de la atrofia de todo el cerebro con el uso por 2 años de la vitamina B, incluso en el mercado se comercializa un producto con la combinación de B6, B12 y ácido fólico, denominado como Cerefolin, el cual es un suplemento empleado para el tratamiento de las alteraciones metabólicas asociadas a la EA.⁽¹⁴¹⁾

5.5.3. Ginkgo Biloba

En varios países se le ha dado propiedades medicinales a esta planta, como por ejemplo para el mareo o el tinnitus. El extracto que se aprobó para su uso medicinal en algunos países es el denominado Ginkgo Biloba EGb 761 (Ipsen farma y Schwabe farmacéutica) formula estandarizada que contiene: 22-27% de flavonoides y de 5-7% de lactonas terpénicas. Los flavonoides poseen actividad antioxidante y parecen ser neuroprotectores.⁽¹⁴¹⁾

El Ginkgolido B es un potente antagonista del receptor del factor de activación plaquetaria. Tanto el Ginkgolido A y J pueden inhibir la disfunción de las neuronas del hipocampo, además de la muerte celular ocasionada por la acumulación de A β 42. Los Ginkgolidos A y J disminuyen al A β 42, favorecen la neurogénesis en modelos animales e inhiben la agregación de A β , esto observado con el uso de extractos de G.biloba.⁽¹⁴²⁾

Un meta análisis de 8 ensayos no mostró evidencia de mejoras cognitivas en pacientes menores de 60 años sin deterioro cognitivo, los cuales recibieron el tratamiento por 13 semanas. Dos ensayos controlados con placebo reportaron efectos contradictorios en pacientes sin deterioro cognitivo de edad avanzada y la magnitud de los efectos positivos fue mínima. La compañía farmacéutica Schwabe realizó un ensayo de 6 meses

con pacientes con la EA de severidad moderada a media, pero no se manifestaron resultados positivos.⁽¹⁵¹⁾

En otro ensayo donde participaron 118 personas mayores de 85 años, los cuales recibieron de manera aleatoria un placebo o extracto de G.biloba por 42 meses sin mostrar un retraso en la aparición del MCI. Sin embargo fue de llamar la atención la presencia de accidentes cerebrovasculares y episodios isquémicos transitorios. Tanto en ensayos a diferentes dosis como de larga duración como fue el caso de un ensayo en Francia que duró 5 años con la participación de 2854 pacientes con MCI o defectos en la memoria se falló en dar resultados en la mejora cognitiva y la prevención, por lo que no se puede afirmar que el G.biloba sea una terapia eficaz para mejorar o prevenir los síntomas.⁽¹⁴¹⁾

5.5.4. Ácido Docosahexaenoico (DHA)

Es el constituyente principal de las membranas del sistema nervioso central. Los niveles en el cerebro se reducen con la edad, pero pueden restablecerse con la dieta. La adición de DHA en la dieta de ratones transgénicos con depósitos de placa amiloide se pudo reducir además de que se presentaron mejoras cognitivas. Dando razones para realizar mayor seguimiento de estos suplementos.⁽¹⁴¹⁾

Un estudio financiado por el NIA para casos medios y moderados de la EA con el uso de DHA resultó negativo. El uso de DHA durante 18 meses aumento los niveles de LCR (de acuerdo a estudios de punción lumbar) pero no mejoro el decline cognitivo ni las funciones deterioradas. En cambio en otro estudio se administro 2g/día de DHA en 402 pacientes con deterioro medio y moderado, aunque en términos generales no se mostro resultados favorables, se apreció una menor tasa de deterioro cognitivo entre individuos que no presentan el alelo ε4 de apoE.⁽¹⁴²⁾

En estudio aleatorizado de doble ciego durante 6 meses con 485 pacientes en edad de declive cognitivo, los cuales ingirieron 900mg diarios de DHA procedente de algas, mostraron un mejor desempeño en pruebas de aprendizaje y memoria en comparación con un placebo. Por lo que se sugiere que los beneficios solo se presentan en personas

en las que no existe un deterioro cognitivo, por lo que sería considerado el DHA como de uso preventivo.⁽¹⁵²⁾

5.5.5. Polifenoles

Son un grupo de compuestos químicos derivados de plantas, los cuales poseen más de una unidad de fenol. Caracterizados por su actividad antioxidante. Un ejemplo de ellos es la curcumina, proveniente de la planta *Curcuma longa*, de la cual se dice puede ser una opción terapéutica por sus propiedades; antiinflamatorias, antioxidantes, su capacidad de inhibición de la formación de A β , eliminación de A β y como quelante de Cobre y Zinc. La curcumina puede penetrar a la BHE a dosis apenas detectables de 2-8g en sangre. Presenta baja absorción, se metaboliza rápidamente, se elimina rápidamente y su aparente inestabilidad junto con su naturaleza hidrofóbica, hacen problemática su biodisponibilidad.⁽¹⁴²⁾

Una de las maneras en que se puede mejorar la biodisponibilidad es usando un adyuvante como la piperina, en proporción de 20mg de piperina por cada 2g de curcumina. La cúrcuma es una especia muy usada en la India, lo cual pudiera ser favorable en la prevención de la EA. En estudio aleatorizado de doble ciego controlado con placebo, evaluando 9 ancianos de un asilo y 24 procedentes de una clínica de demencia, por más de 6 meses. Administrando una dosis diaria de 1 o 4g sin un adyuvante, no produjo ningún efecto cognitivo en relación con un placebo.⁽¹⁵³⁾

Mismo caso en otro ensayo aleatorizado de doble ciego usando dosis de 2g y 4g de un combinado con piperina y extracto de te verde, en 36 pacientes de Alzheimer moderado o medio.⁽¹⁵³⁾

El resveratrol es otro polifenol, el cual se encuentra en el vino tinto, el cacahuete y otras plantas, reduce el estrés oxidativo, disminuye la inflamación, reduce el A β , protege al material genético y reduce la muerte celular. Estudios en modelos animales sugieren que el resveratrol simula los efectos de la restricción calórica sobre la longevidad y reduce los afectos negativos de una dieta alta en grasas, duplica la resistencia a la fatiga muscular, reduce la neurotoxicidad, disminuye la muerte celular, reduce la degeneración

del hipocampo y previene el deterioro en el aprendizaje. Estudios sugieren que el consumo moderado de vino tinto reduce el riesgo de EA.⁽¹⁵⁴⁾

Es similar a la curcumina en el sentido de que su biodisponibilidad oral es baja, debido a que es rápidamente metabolizado y excretado. Se han estado haciendo intentos por mejorar la biodisponibilidad con el uso de adyuvantes como la quercetina y la catequina, en cuanto a los posibles efectos en la EA no se han encontrado suficientes evidencias en el mejoramiento de la función cognitiva.⁽¹⁴²⁾

5.5.6. *Huperzina A*

Es un extracto proveniente de la planta de origen Chino *Huperzia serrata* al cual se le atribuyen varias propiedades curativas. De acuerdo a un reporte con modelos animales, el extracto puede reducir el A β , reduce los daños causados por el estrés oxidativo derivado de la formación de placas de A β , protege a las neuronas de las citosinas y de la apoptosis e inhibe la toxicidad del glutamato.⁽¹⁴²⁾

Por lo que principalmente se le considera como un inhibidor natural de la acetilcolinesterasa, de las 4 formas que presenta la acetilcolinesteras la huperzina A puede inhibir a la G4 a diferencia del donepezilo que inhibe la G1, además que ingresa a la BHE más fácilmente en comparación con el donepezilo y la rivastigmina. Dos ensayos aleatorizados controlados con placebo realizados en China, con 103 pacientes con EA durante 8 semanas y 202 pacientes con EA de severidad media o moderada, usando una dosis de 400mcg/día, en ambos casos en comparación con el placebo se reportaron mejoras cognitivas y de memoria. Por lo que en otro estudio posterior en un meta análisis se determinó que a dosis de 300-500mcg se producen resultados satisfactorios.⁽¹⁵⁵⁾

Por otra parte en un estudio en los Estados Unidos de fase clínica 2, con 210 pacientes con EA de severidad media y moderada por mas de 16 semanas, encontraron que la dosis en la que se produjeron las mejoras cognitivas fue de 800mcg a diferencia de los estudios realizados en China. Parece ser efectivo como opción terapéutica pero aun faltan estudios de seguridad y eficacia en tratamientos prolongados.⁽¹⁴²⁾

5.6. TERAPIAS PREVENTIVAS

El ejercicio físico, entrenamiento cognitivo y socialización, son actividades que favorecen la función cognitiva. El ejercicio físico aumenta el flujo de sangre al cerebro, y regula los productos químicos que son necesarios para el cerebro, tales como la insulina. Investigaciones recientes revelan los beneficios que trae el ejercicio físico para el cerebro, dentro de los cuales se puede mencionar; mejorar la memoria y el aprendizaje, mejorar la función vascular, reducir la inflamación, mejorar el metabolismo, incrementar el volumen cerebral, retrasar la pérdida de memoria asociada al envejecimiento, ayuda a la neurogénesis hipocampal, incrementar la plasticidad sináptica, reducir la muerte celular, mejorar el sistema glutaminérgico, incrementar las espinas dendríticas.⁽¹⁵⁶⁾

En tanto que un meta análisis en el que se examinó el efecto del ejercicio en adultos mayores sanos pero con una vida sedentaria, mostró tener un mayor efecto en las siguientes funciones: planificación, coordinación, memoria de trabajo, pensamiento abstracto, y en menor proporción en la adquisición de habilidades y tareas visuoespaciales. En otro estudio con pacientes con deterioro cognitivo leve se encontró que el ejercicio, en este caso la caminata, dio lugar a una mejora en el rendimiento cognitivo. Por lo que se piensa que en individuos en etapas iniciales de la EA, el ejercicio podría proteger y disminuir el grado de atrofia neuronal durante la enfermedad.^(156,157)

La socialización y la estimulación cerebral, son importantes para la plasticidad cerebral. En un estudio con pacientes con la EA de severidad media y moderada se mostraron beneficios tras un entrenamiento cognitivo después de varios meses de finalizado. Incluso los efectos a largo plazo se han visto. Un total de 2832 personas de un promedio de edad de 73.6 años, fueron asignados aleatoriamente para recibir entrenamiento cognitivo para ser comparados con un grupo control, mostrando aumento en la velocidad de procesamiento y mejora en la capacidad de razonamiento. Lamentablemente faltan pruebas en las que se evaluó estas mejoras durante el sueño, que es cuando se consolida la memoria.⁽¹⁵⁸⁾

El ejercitar el cerebro puede mejorar su funcionamiento en aquellos que sufren MCI, en un estudio aleatorizado de doble ciego controlado con placebo, de 487 pacientes de edad

avanzada sin deterioro cognitivo significativo, se realizó mediante el programa “Posit Science Brain Fitness” que consistía en una serie de ejercicios por computadora, dirigidos a diferentes áreas del cerebro (visual, motora, auditiva, lenguaje, etc.) el entrenamiento se realizó una hora diaria por 8 semanas. Mientras que el grupo control se dedicó a ver videos educativos para después ser evaluados. En conclusión los individuos sometidos a entrenamiento obtuvieron mayor puntaje en las evaluaciones cognitivas en comparación con aquellos a que solo veían videos educativos.⁽¹⁵⁹⁾

Se han realizado estudios de estimulación musical para examinar su uso en la reducción de problemas en el la conducta, reducir los niveles de estrés, depresión y ansiedad en pacientes con severidad leve y moderado de la EA. Sin embargo no hay suficientes evidencias en la mejora. Se cree que la estimulación musical incrementa el número de células NK, que destruyen las células alteradas, y los niveles de melatoína en suero. Así como surgió la hipótesis de que la música incrementa la producción de esteroides, los cuales facilitan la neurogénesis, la reparación celular e incrementan la plasticidad celular.^(142,160)

6. Diagnóstico de la EA

Actualmente, el diagnóstico de la EA se basa en la aplicación de criterios clínicos, ya que hasta la fecha no se han establecido marcadores biológicos con la fiabilidad y especificidad necesarias. Se han establecido criterios generales para el diagnóstico de la demencia y específicos para la EA. Siendo los del grupo de trabajo del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) los más aplicados internacionalmente.⁽¹³⁸⁾

Según estos criterios, para establecer el diagnóstico definitivo de EA es necesaria la confirmación histopatológica, mientras que el diagnóstico de EA probable puede realizarse si existe una demencia de inicio insidioso y progresivo en ausencia de otras enfermedades sistémicas o cerebrales que puedan explicar el trastorno cognitivo. La

historia clínica, exámenes psiquiátricos, junto con pruebas de laboratorio son la base del diagnóstico.⁽¹³⁸⁾

Pruebas de neuroimagen, CT y MRI, juegan un papel importante al excluir las causas alternativas de demencia, tales como tumores o hematomas (cuadro 10). Además de que estos métodos son capaces de detectar enfermedad cerebrovascular, infartos y lesiones de la materia blanca, parámetros importantes para identificar una demencia vascular o la combinación con la EA.⁽¹⁴⁰⁾

Cuadro 10. Principales hallazgos obtenidos por neuroimagen.⁽¹⁹⁴⁾

TECNICA	PRINCIPALES HALLAZGOS
MRI	Atrofia de la materia gris que inicia en el lóbulo temporal medio y continua hacia corteza neotemporal, corteza parietal y corteza frontal
FDG-PET	Hipometabolismo/hipoperfusión en corteza temporal
Imagen de amiloide	depósitos de placas amiloides

Los criterios diagnósticos actuales de EA conllevan algunos inconvenientes importantes. El principal de ellos es que cuando los pacientes cumplen los criterios mencionados ya han desarrollado una demencia, presentando un deterioro significativo en varias áreas cognitivas, por lo que el grado de patología presente en el cerebro ya es generalizado.⁽¹⁶¹⁾

6.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO EN LA FASE PRODRÓMICA

En los nuevos criterios diagnósticos propuestos para la EA, la fase prodrómica se define como la fase sintomática predemencia de la EA, que se caracteriza por la presencia de síntomas que no son lo suficientemente graves como para cumplir los criterios diagnósticos actuales de EA. De acuerdo con estos criterios (Tabla10), la EA probable

se define por un criterio central, que es la alteración de la memoria episódica, junto con la presencia de un marcador biológico anormal.⁽⁷⁾

En resumen, los nuevos criterios diagnósticos para EA se basan en la presencia de un déficit de memoria episódica, junto con un resultado anormal en la RM, LCR, PET o la presencia de una mutación autosómica de EA. Estos criterios permiten hacer un diagnóstico específico debido a la presencia de un perfil de biomarcadores positivo, y precoz, incluso en la fase prodrómica, lo que puede ser de gran utilidad a la hora de realizar ensayos clínicos para probar nuevos fármacos modificadores del curso evolutivo de la enfermedad.⁽⁷⁾

Cuadro II. Criterios seguir para el diagnóstico probable de la EA.⁽¹⁶¹⁾

Criterios centrales del diagnóstico.
<p>A. Presencia de alteración de memoria episódica significativa que incluya las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cambio gradual y progresivo de la función mnésica referido por los pacientes o informadores de al menos seis meses de evolución. • Evidencia objetiva de la alteración significativa de la memoria episódica medida mediante tests que evalúen principalmente el déficit de evocación que no mejore con pistas o en las pruebas de reconocimiento, controlando previamente que la fijación haya sido normal. • La alteración de memoria episódica puede ser aislada o asociada a otros cambios cognitivos cuando la EA es inicial o conforme ésta avanza.
<p>Rasgos que apoyan el diagnóstico.</p> <p>B. Presencia de atrofia del lóbulo temporal medial.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de volumen hipocampal, córtex entorrinal y amígdala, evidenciada por cambios cualitativos visuales observados en la resonancia magnética (teniendo en cuenta las características de la población de la misma edad o bien cambios cuantitativos evaluados mediante estudios de volumetría en las regiones de interés (teniendo en cuenta las normas de la población de la misma edad).
<p>C. Biomarcadores en LCR.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concentraciones bajas de Aβ, concentraciones incrementadas de tau o concentraciones incrementadas de fosfo-tau, o bien combinación des estos tres. • Otros biomarcadores futuros si están bien validados.
<p>D. Patrón específico funcional cerebral mediante tomografía por emisión de positrones.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reducción del metabolismo en áreas temporoparietales bilaterales. • Otros ligandos bien validados, incluyendo aquéllos que emergerán en un futuro inmediato, como el componente B de Pittsburgh o el FDDNP.
<p>E. Mutación autosómica dominante probada con un familiar de primer grado afecto.</p>
Criterios de exclusión.
<p>A. Historia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inicio agudo. • Aparición temprana de los siguientes síntomas: alteración de la marcha, crisis epilépticas, cambios conductuales.
<p>B. Rasgos clínicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signos neurológicos focales, incluyendo hemiparesia, pérdida sensitiva, déficit en campos visuales. • Signos extrapiramidales tempranos.
<p>C. Otros trastornos médicos que sean suficientes para causar la alteración de memoria o síntomas relacionados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No demencia tipo EA. • Depresión mayor. • Enfermedad cerebrovascular. • Alteraciones tóxicas o metabólicas, que requerirán un estudio específico. • Anormalidades detectadas en las secuencias de resonancia magnética FLAIR o T2 en el lóbulo temporal medial compatibles con procesos infecciosos o vasculares
Criterios definitivos.
<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia clínica e histopatológica de la enfermedad (mediante autopsia cerebral o biopsia), aplicando los criterios de la NIA-Reagan para el diagnóstico <i>post mortem</i> de EA; ambos criterios deben estar presentes. • Evidencia de criterios clínicos y genéticos de EA (mutaciones en el cromosoma 1, 14 o 21); ambos criterios deben estar presentes.

6.2. USO DE IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA (MRI) EN LA EA

Es una técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética para obtener información sobre la estructura y composición, esta información es procesada por ordenadores y transformada en imágenes. Se usan campos magnéticos para alinear la magnetización nuclear de los átomos de hidrógeno en el cuerpo. Los campos de radiofrecuencia (RF) se usan para sistemáticamente alterar el alineamiento de esa magnetización, causando que los núcleos de hidrógeno produzcan un campo magnético rotacional detectable por el escáner. Esa señal puede ser manipulada con adicionales campos magnéticos y así construir con más información imágenes del cuerpo.⁽¹⁶⁵⁾

Los primeros cambios neurodegenerativos producidos por la enfermedad ocurren en el lóbulo temporal medio, incluyendo la corteza entorrinal y el hipocampo. Estudios de meta análisis han confirmado la capacidad para diferenciar sujetos con la EA de individuos sanos, en estudios volumétricos del lóbulo temporal e hipocampo, se tiene una sensibilidad del 78-94% y una especificidad del 60-100%. Sin embargo, sólo unos pocos estudios de resonancia magnética se han ocupado de la diferenciación de la EA respecto a otras demencias y hay pocos datos de confirmación de la autopsia disponibles.⁽¹³⁸⁾

La MRI ofrece un marcador indirecto de la atrofia neuronal y de la pérdida de tejido cerebral, las cuales son algunas de las características de la patología neurodegenerativa de la enfermedad. La MRI distingue los niveles de oxígeno en sangre e indirectamente distingue la actividad cerebral. Las mediciones del volumen de la corteza entorrinal y el hipocampo pueden ayudar a distinguir entre pacientes con MCI que puede progresar a hacia la demencia de aquellos que ya presentan la EA (figura 36 y 37).⁽¹⁶²⁾

Estudios longitudinales indican que la tasa de atrofia generalizada del cerebro aumenta en los comienzos de la EA en comparación con sujetos sanos. Un estudio reciente muestra que la tasa de expansión del volumen ventricular, que es una predicción hacia el curso del MCI, durante un seguimiento de 15 años realizado a pacientes que no presentaban demencia mostraron el constante aumento de la atrofia, lo que sugiere el uso de esta técnica como biomarcador de utilidad. Aunque se debe tener presente que la

atrofia entorrinal y del hipocampo se presentan en otras demencias, como la demencia frontotemporal y la demencia vascular.⁽¹⁶³⁾

En estudios de corte transversal y longitudinal, la MRI muestra mejor correlación cognitiva entre la formación de ovillos neurofibrilares, la pérdida neuronal y sináptica en comparación con los marcadores en LCR. Medidas volumétricas del hipocampo ya están siendo empleados como criterios de valoración secundarios en varios ensayos farmacológicos, y en un futuro próximo, estas medidas podrán ser autorizadas como criterios indirectos de valoración y las variables secundarias en los ensayos de posibles modificaciones terapéuticas de la enfermedad.⁽¹⁶⁵⁾

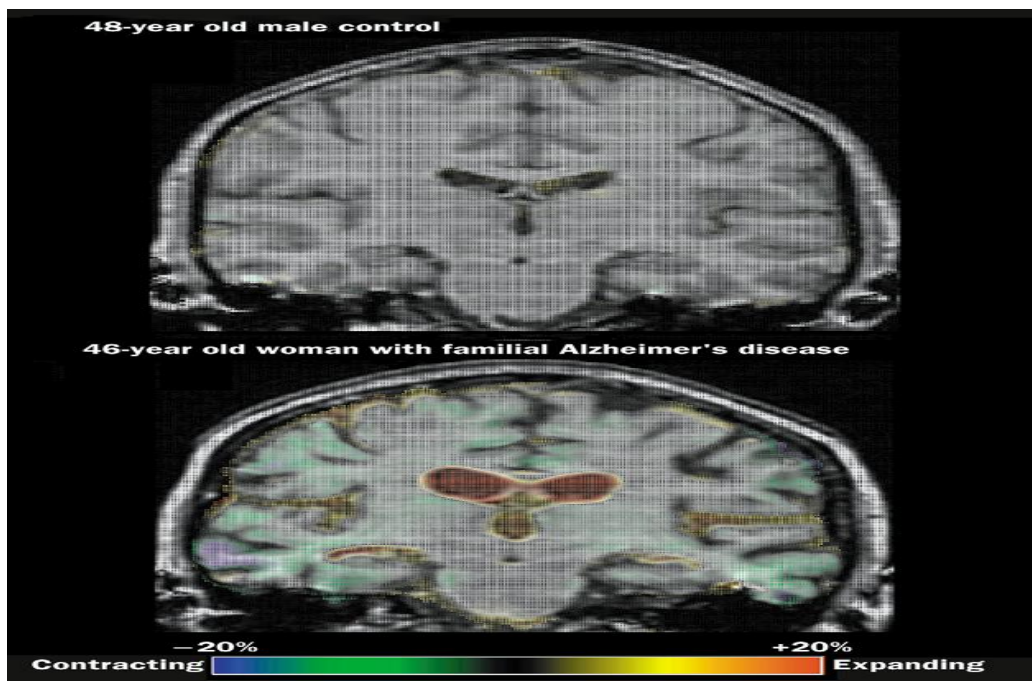


Figura 36: MRI coronal comparativo entre un control y paciente con EA. Se muestra la imagen de una mujer con historia familiar de la EA. Se incluye el mapa de colores que facilita la interpretación de los cambios en el volumen.⁽¹⁶⁹⁾

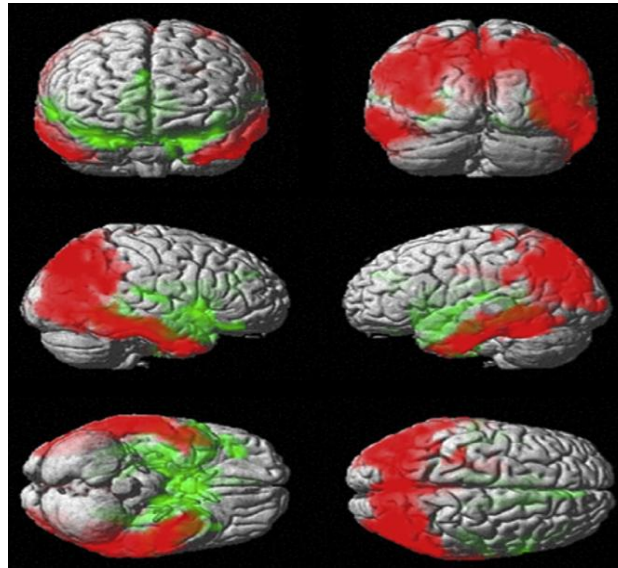


Figura 37: Cerebros de pacientes que muestran atrofias y diferencias en perfusión regional. Las regiones en rojo muestran la mayor perfusión con respecto a cerebros sanos. En tanto que la zonas de color verde reflejan alto grado de atrofia.⁽¹⁹⁴⁾

6.3. USO DE FDG-PET EN LA EVALUACIÓN DE CAMBIOS METABÓLICOS

La técnica de tomografía por emisión de positrones (PET) ha sido empleada en varios estudios de la EA para examinar la tasa metabólica de la glucosa en las diferentes regiones cerebrales (rCMRGLc) usando la fluorodesoxiglucosa (FDG) también conocida como 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa como trazador (figura 38). Tomando como criterios la disminución del metabolismo de la glucosa en el área temporoparietal y la corteza cingulada posterior. En un meta análisis se reveló que tiene una sensibilidad y una especificidad del 86% para el hipometabolismo temporoparietal al descartar pacientes con la EA de un grupo control.⁽¹⁶⁵⁾

Además se encontró una disminución de la tasa metabólica de glucosa en el hipocampo, como un indicativo hacia la progresión del MCI en individuos sanos. Situación similar se observa en estudios longitudinales con individuos con MCI, en los cuales el progreso hacia la EA esta acompañado de una disminución metabólica de la glucosa en el hipocampo y en el neocórtex temporal.⁽¹⁶²⁾

Como es bien sabido que la corteza entorrinal es una de las primeras áreas afectadas en la EA, el hipometabolismo en esta zona se ha usado también en la predicción del MCI o

de la medición de la tasa de demencia obteniéndose una sensibilidad de 83% y una especificidad del 85%. Además de ser una herramienta para distinguir entre una demencia frontotemporal y la EA.⁽¹³⁸⁾

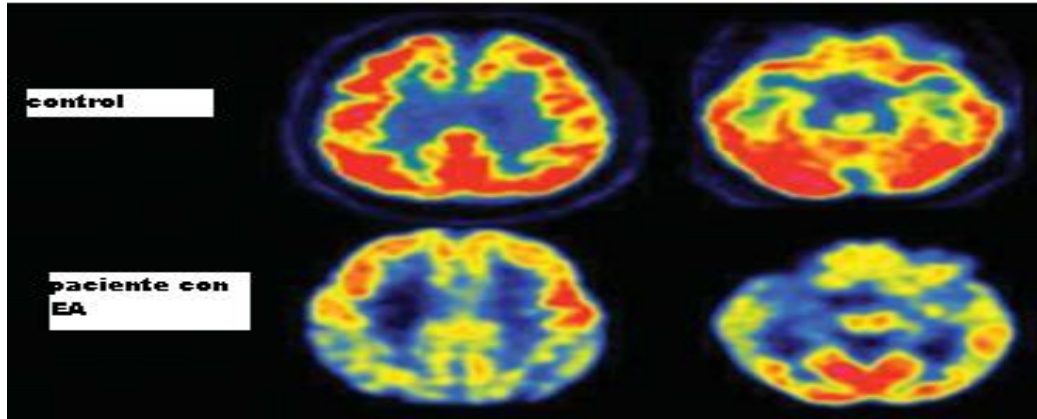


Figura 38: Imágenes transaxiales usando FDG-PET de un paciente control y un paciente con EA. El hipometabolismo se observa en las regiones corticales (amarillo y azul) además de la corteza límbica. Siendo estas regiones las que definen el curso de la enfermedad detectadas por esta técnica.⁽¹⁶⁵⁾

6.4. PET USANDO COMPUESTO B DE PITTSBURGH Y 18F-AV-45

El uso de la PET usando como trazador al compuesto B de Pittsburgh o también denominado {2-[4'-(fenil (metilamino))-6-hidrobentotiazol]. El PIB se une con una alta afinidad y especificidad al A β fibrilar de las placas neuríticas y en la angiopatía amiloide cerebral. En pacientes con la EA se incrementa la retención en la corteza occipital, las áreas frontales, temporales, parietales y el cuerpo estriado. De acuerdo a los estudios los pacientes con demencia tipo Alzheimer (DTA) se presentan como PIB positivos (figura 39).⁽¹⁶⁸⁾

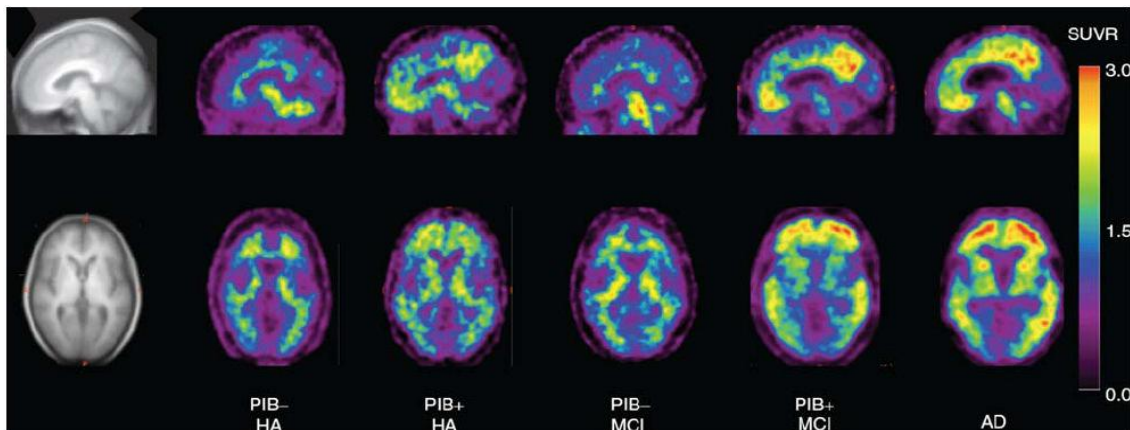


Figura 39: Ejemplos de cerebros con depósitos amiloides. En dirección de izquierda a derecha se muestra un caso de PIB negativo en un adulto mayor, cerebro PIB positivo de adulto mayor sano, PIB negativo en adulto con MCI, PIB positivo en adulto con MCI y por ultimo se muestra un cerebro con EA. El color púrpura y azul indica baja cantidad de A β , mientras que en color rojo y amarillo existen grandes cantidades de A β .⁽¹⁹⁵⁾

Curiosamente en un estudio longitudinal con pacientes con la EA que tomaban inhibidores de la colinesterasa o antagonistas de NMDA, se encontró que la retención del PIB no cambio a lo largo de 2 años de seguimiento a pesar de la disminución metabólica de la glucosa cortical. Esto sugiere que la deposición amiloide alcanza un máximo al principio del curso de la EA, y de hecho varios estudios han encontrado que los sujetos con MCI tienen captación de PIB en el mismo intervalo que el de los pacientes con EA.⁽¹⁶⁷⁾

Los recientes estudios realizados con el compuesto marcado con flúor 18F-AV-45 muestran resultados favorables para una nueva etapa de marcadores. Dicho compuesto presenta gran afinidad por el A β , es altamente selectivo, excelente penetración en el cerebro y una rápida cinética observada en estudios en modelos animales. Los estudios sugieren que el 18F-AV-45 es un trazador sensible para la presencia de amiloide en la materia gris cortical en personas de edad avanzada, y puede diferenciar entre grupos de sujetos con EA, MCI y de función cognitiva normal. Actualmente se encuentra en evaluación este marcador, por lo que se están realizando ensayos en humanos para determinar su grado de precisión en el diagnóstico.^(166, 168)

6.5. DETERMINACIÓN DE A β EN LCR

A β 40 y A β 42 son las isoformas más comunes las cuales poseen entre 39 y 43 aminoácidos. Los niveles en LCR de A β total y A β 40, no diferencian a los individuos que poseen la enfermedad de los que no la presentan, aunque se ha demostrado que los niveles en LCR de A β 40 están disminuidos en individuos que presentan angiopatía amiloide cerebral, sin embargo comúnmente los niveles de A β 42 se encuentran disminuidos en pacientes con EA, posiblemente por que el A β 42 es el principal componente de las placas amiloides el cual se concentra en las placas siendo poca la cantidad eliminada del cerebro. Las reducciones de A β 1-42 en el LCR pueden predecir la evolución de pacientes amnésicos hacia demencia.⁽¹⁴⁰⁾

Sin embargo los niveles bajos de A β 42 también se han reportado en otras demencias como la demencia frontotemporal (DFT), demencia vascular, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, y la demencia con cuerpos de Lewy. Una de las limitantes que enfrentan los marcadores en LCR es la falta de estandarización para la cuantificación de los marcadores, además que se sabe poco de la influencia del envejecimiento en los niveles de A β en el LCR.⁽⁷⁾

Una consideración importante es la variabilidad circadiana normal de los niveles de A β 40 y A β 42 en el LCR, factor que influiría en la hora del día en la que se debiera tomar la muestra para evitar variabilidad en los resultados. Los niveles de A β 42 no están relacionados con la severidad o la duración de la enfermedad. Estudios que se correlacionan con imágenes tomadas mediante PIB-PET muestran que la retención amiloide no cambia apreciablemente con el Alzheimer sintomático. Estos hallazgos sugieren que la patología amiloide se produce muy temprano en el proceso de la enfermedad y puede haberse estabilizado en el momento en que los signos clínicos de la demencia aparecen.⁽¹⁷⁰⁾

Existen varios estudios que han investigado los niveles de A β 42 en LCR junto con los de tau. En un ensayo con 131 pacientes con EA Y 72 individuos control, junto con un meta análisis de 17 estudios de los niveles de A β 42 en LCR y 34 de estudios de los niveles de tau en LCR, en sus resultados observaron bajos niveles de A β 42 en LCR y mayores niveles de tau en LCR en pacientes con EA respecto a individuos sanos.⁽⁷⁾

Mientras que los niveles en plasma de A β 42 aumentan, los niveles de A β 40 disminuyen, en individuos con la EA familiar autosómica dominante, la mayoría de los grupos no han reportado diferencias en los niveles en plasma de A β entre individuos con la EA de forma esporádica e individuos sanos. Otra de las limitantes es su corta vida en plasma (5-15min), su presencia en bajas concentraciones, las fuentes de producción y eliminación periférica.⁽¹⁷¹⁾

6.6. DETERMINACIÓN DE TAU EN LCR

Varios estudios han encontrado que existe una elevación de la proteína tau en LCR en la EA. Los niveles elevados de tau, son también indicadores de neurodegeneración en casos de demencia frontotemporal, accidente cerebrovascular y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Por lo que se puede decir que no es un marcador específico de la EA, pero se puede relacionar con la severidad los niveles elevados en LCR en pacientes con alto deterioro cognitivo.⁽¹⁷²⁾

La EA esta acompañada de la Hiperfosforilación de la proteína tau, con lo que tau es poco probable que sea capaz de unir y estabilizar los microtúbulos, lo que puede derivar en la degeneración axonal, con lo que los niveles de tau en LCR estarían relacionados con su liberación de las neuronas degeneradas y su difusión por el LCR. Los estudios han sugerido que la forma hiperfosforilada de tau puede ofrecer un mejor diagnóstico que tau total.⁽⁷⁾

Se han desarrollado inmunoensayos para reconocer los diferentes epitopos fosforilados. Los resultados que compararon la precisión diagnóstica de sitios diferentes de fosforilación como; P-tau231, P-tau-181 y P-tau199, sugieren que los 3 sitios son igualmente efectivos en la diferenciación de pacientes con la EA de individuos sanos. Aunque se cree que P-tau231 podría servir para distinguir entre la DFT y la EA, debido a su especificidad. Así como se ha evidenciado la utilidad de P-tau-181 en la diferenciación entre la demencia causada por la EA y la demencia con cuerpos de Lewy.⁽¹⁷³⁾

CONCLUSIÓN

La EA es uno de los principales trastornos neurodegenerativos que despiertan el interés científico alrededor del mundo, debido a su creciente incidencia en la población mayor. Estimándose la existencia de más de 35 millones de casos de la EA en el mundo, en tanto que en México se estima que un 6% de la población mayor de 60 años la padece. Un gran número de grupos de investigadores enfocan sus esfuerzos tanto a la comprensión de la patología de la EA, como al descubrimiento de los factores predisponentes a padecerla y el desarrollo de métodos diagnósticos tempranos y tratamientos más eficaces.

Se sabe que la enfermedad se puede clasificar de acuerdo a su edad de aparición y de acuerdo a su origen en forma familiar y esporádica. En la primera se sabe que existe una influencia de 3 genes como lo son el de la APP, las presenilinas 1 y 2, en tanto que las formas esporádicas son debidas a factores de los cuales no se tiene aun suficiente información pero en la mayoría de los casos se ha asociado a la presencia de la ApoE4. La edad es considerado el principal factor de riesgo debido al progresivo deterioro de la memoria que trae consigo el envejecimiento, seguido del factor que genético siendo estos dos los principales factores de riesgo.

La enfermedad de Alzheimer puede iniciar con simples olvidos hasta llegar a la demencia, condición que lleva aun individuo a la discapacidad, actualmente se le considera como una enfermedad multifactorial, por lo que se ha complicado encontrar el origen de la patología, pero si han propuesto mecanismos de la enfermedad. Una de las primeras propuestas para explicar el proceso neurodegenerativo fue la hipótesis amiloide, en la cual se centra el daño en la formación de las denominadas placas amiloides, que contribuyen a la muerte neuronal, perdida sináptica, formación de ovillos neurofibrilares. A lo largo de los últimos años, la hipótesis se ha precisado en el sentido de que la neurotoxicidad ya no se atribuye a los agregados de $A\beta$, sino a distintos oligómeros solubles, que comprenden desde dímeros hasta dodecámeros.

El desarrollo de nuevas técnicas de imagen con nuevos trazadores supone un inicio prometedor para el diagnostico preclínico de la EA. El seguimiento de sujetos con características biológicas de la enfermedad, esto ante la falta de biomarcadores en LCR y plasma que carecen de certeza diagnóstica.

Referencias bibliográficas

1. Ganguli, M. (2006). Mild cognitive impairment and the 7 uses of epidemiology. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*, **20**(3 Suppl 2), 552-557.
2. Colmes, C. y Wilkinson, D. (2000). Molecular Biology of Alzheimer's disease. *Adv. Psychiat. Treat*, **43**(3), 123-132.
3. Simon, A. F. D. (2010). Perspectivas sobre la hipótesis de la cascada del amiloide en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de neurología*, **50** (11), 667-675.
4. Niedermeyer, E. y Ghigo, J. (2011). Alzheimer Dementia: An Overview and a Promising New Concept. *Am. J. Electroneurodiagnostic Technol*, **51**, 82-91.
5. Hodges, J.R. (2006). Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain*, **129**, 2811–2822. doi:10.1093/brain/awl275
6. Maurer, K., Volk, S., Gerbaldo, H. (1997). Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet*, **349**, 1546–1549.
7. Cinta-Valls, P., Molinuevo, J.L., Ranni L. (2010). Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Revista de neurología*, **51**(8), 471-480.
8. Herrera-Rivero, M., Hernández-Aguilar, M.E., Manzo, J. (2010). Enfermedad de Alzheimer: inmunidad y diagnóstico. *Revista de neurología*, **51**(3), 153-164.
9. Selkoe, D., Mandelkow, E., Holtzman, D. (2012). Deciphering Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect. Med*, **2**:a011460, 1-8.
10. Cruz, A. y Gómez-Pulledo, P. (2003). Glosario de demencias (1): Enfermedad de Alzheimer. *Panacea*, **4**(13-14), 227-238.
11. Mucke L. (2009). Alzheimer Disease. *Nature Neuroscience*, **461**, 895-897.
12. Brian, L., Borgeat, F., Van Praag, H. (2012). Brain explorer Instituto Lundbeck. Disponible en: http://www.brainexplorer.org/dementia/Dementia_Diagnosis.shtml.20007 (consultado el 20 de febrero 2012).
13. Mathew, A., Yoshida, Y., Maekawa, T. y Sakthi- Kumar, D. (2011). Alzheimer's Disease: Cholesterol a menace? *Brain Research Bulletin*, **86**, 1-12.
14. Verger, K., Serra-Grabuloso, J., et al. (2011). Estudio de las secuelas a largo plazo de los traumatismos craneoencefálicos: Evaluación de la memoria declarativa y procedimental de su sustrato neuroanatómico. *Rev. Neurol*, **33**(1): 30-34.
15. Rains, D.G. (2004). *Sistemas de memoria en: Principios de neuropsicología humana*. México: Mc Graw Hill. 1º edición. pp 241-286.
16. Squire, L.R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem*, **82**, 171-177.

17. Carrillo-Mora, P. (2010). Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales, primera parte: Historia, taxonomía de la memoria, sistemas de memoria de largo plazo, la memoria semántica. *Salud mental*, 33: 85-93.
18. Martin, A., Chao, L. (2011). Semantic memory and the brain: Structure and processes. *Curr Neurobiol*, 11: 194-201.
19. Henry, J.D., Crawford, J.R. y Phillips, L. (2004). Verbal Fluency performance in dementia of the Alzheimer's disease type a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42: 1212-1222.
20. Thompson, S., et al. (2002). Is knowledge of famous people disproportionately impaired in patients with early Alzheimer's disease? *Neuropsychology*, 16: 344-358.
21. Dere, E., Kart-Teke, E., Huston, J.P., De Souza-Silva. (2006). The case for episodic memory in animals. *Neurosci. Biobehav. Rev*, 30, 1206-1224.
22. Tulvig, E. (2001). Episodic memory and common sense: How far apart? *Philosophical transactions of the royal society of London series B. Biological Sciences*, 356: 1505-1515.
23. Etchenbaun, H., Fortin, N. (2003). Episodic Memory and the hippocampus: It's about time. *Curr Dir Psycho. Sci*, 12, 53-57.
24. Eliassen, J.C., Souza T., Janes, J.N. (2001). Brain activation accompanying explicitly directed movement sequence learning. *Exp. Brain Res*, 141, 269-280.
25. Mars, R.B. (2005). Neural dynamics of error processing in medial frontal cortex. *Neuroimage*, 28, 1007-1013.
26. Van Mier, H., Tempel, L.W., et al. (1999). Changes in brain activity during motor learning measured with PET: Effects of hand of performance and practice. *J. Neurophysiol*, 80, 2177-2199.
27. Halsband, U. y Lange, R. K. (2006). Motor learning in man: A review a functional and clinical studies. *J. Physiol Paris*, 99, 414-424.
28. Baddely, A. (2003). Working memory: Looking back and looking forward. *Nature reviews*, 4: 829-839.
29. Baddely, A. (2000). The episodic buffer. A new component of working memory? *Trends Cog Sci*, 4, 417-425.
30. Seto-Salvia, N. y Clarimon, J. (2010). Genética de la enfermedad de Alzheimer. *Revista de neurología*, 50 (6), 360-364.
31. St George-Hyslop, P.S. (2000). Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry*, 47(3), 183-199.
32. Mayeux, R. (2010). Early Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 362(23), 2194-2201.
33. Rogaeva, E., Kawarai, T. y St George-Hyslop, P.S. (2006). Genetic complexity of Alzheimer disease: Success and challenges. *J. Alzheimer Dis*, 9, 381-387.

34. Mayeux, R. (2003). Epidemiology of neurodegeneration. *Annu. Rev. Neurosci*, 26, 81-104.
35. Rogaeva, E., Meng, Y., Lee, J.H., et al. (2007). The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet.*; 39, 168-177.
36. Dartiguez, J.F. (2009). Alzheimer's disease: A global challenge for the 21st century. *Lancet Nuerol*, 8, 1082-1083.
37. Fundación Alzheimer Asturias. *Informe mundial sobre el Alzheimer 2009*. Alzheimer's disease international. Disponible en: http://www.fundacionalzheimer.com/descargas/informe_mundial_2009.pdf (consultado el 19 de febrero de 2012).
38. Instituto Nacional de Estadística y Geografía/Secretaría de Salud. *Anuarios de mortalidad y morbilidad 2008*. Disponible en: <http://www.SINAIS.Salud.gob.mx> (consultado el 22 de febrero de 2012).
39. Alzheimer's disease education and referral center. *How many Americans have AD?* (2007). Disponible en: <http://www.nia.nih.gov/alzheimers/> (consultado el 5 de marzo de 2012).
40. Mossavar-Rahmani Center for business and government. (2007). *Disease incidence and prevalence-summary of findings*. Harvard University.
41. Alzheimer association. *What's Alzheimer's?* (2007). Disponible en: http://www.alz.org/alzheimers_disease_what_is_alzheimers.asp (consultado el 5 de marzo de 2012).
42. Savva, G., Stephen, P.H., Wharton, B., et al. (2009). Age, neuropathology and dementia. *New England Journal of Medicine*, 360, 2302-2309.
43. Brayne, C. (2007). The elephant in the room healthy brains in later life, epidemiology and public health. *Nat. Rev. Neurosci*, 8, 233-239.
44. Tang, M.X., Andrews, H., et al. (2001) Incidence of AD in Africans, Americans, Caribbean, Hispanics and Caucasian in northern Manhattan. *Neurology*, 56, 49-56.
45. Green, R.C., Benke, K.S., et al. (2002). Study group, study risk of dementia among white and African American relative of patients with Alzheimer disease. *JAMA*, 287 (3), 329-336.
46. Hendre, H.C., Gao, S., et al. (2006). International studies in dementia with particular emphasis on populations of African origin. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*, 20 (3 suppl 2), 542-546.
47. Guttmacher, A. y Collins, F. (2003). Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 348, 1356-1364.
48. Berr, W.J., Ritchie, K. (2005). Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *Eur. Nueropsychopharmacol*, 15 (4), 463-471.
49. Wolfson, W.D. Asgharian, M.M., Lan, C., et al. (2001). Clinical progression of dementia study group, a revolution of the duration of survival after the onset of dementia. *New England Journal of Medicine*, 344, 1111-1116.

50. Hebert, L.E., McCann, J.J., Beckett, L.A., Evans, D.A. (2001). Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? *Am. J. Epidemiol*, 153, 132-136.
51. Wilson, R.S., Barnes, I.L., et al. (2002). Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer's disease. *JAMA*, 289, 742-748.
52. Bennett, D.A., Schneider, J.A., Evans, D.A., et al. (2003). Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology*, 60, 1909-1915.
53. Roberts, R.O., Geda, Y.E., Knopman, D.S., et al. (2008). The mayo clinic study of aging: design and sampling, participation baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology*, 30, 58-64.
54. Hanninen, T., Hallikainen, M., Toumainen, S., Vanhanen, M., Suininen, H. (2002). Prevalence of mild cognitive impairment: A population-based study in elderly subjects. *Acta Neurologica Scandinavica*, 106, 148-154.
55. López, O.L., Jagust, W.J., Dekosky, S.T., et al. (2003). Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health cognition study. *Archives of Neurology*, 60, 1385-1389.
56. Jellinger, K. (2004). Head injury and dementia. *Curr opin. Neurol*, 17 (6), 719-723.
57. Guskiewicz, K.M. (2005). Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players. *Neurosurgery*, 57, 719-726.
58. Crawford, F.C., Vanderploeg, R.D., Freeman, M.J., et al. (2002). ApoE genotype influences acquisition and recall following traumatic brain injury. *Neurology*, 58 (7), 1115-1118.
59. Alzheimer's Association (2011). *Alzheimer's disease facts and figures, Alzheimer and dementia*, 7(2), 1-58.
60. De Leeuw, F.E., Ouderkerk, M., et al. (2002). Hypertension and cerebrovascular White matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*, 125, 765-772.
61. Birkenhager, W.H. (2006). Progress in cardiovascular diseases: Cognitive function in essential hypertension. *Prog. Cardiovas. Dis*, 49 (1), 1-10.
62. Qiu, C.W.B., Marengani, A., et al. (2006). Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: A population-based cohort study. *Arch. Intern Med*, 166 (9), 1003-1008.
63. Laitinen, M.H., Rovio, S., Helkala, E.L., et al. (2006). Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: A population-based study. *Dement Geriatr. Cogn. Disord*, 22 (1), 99-107.
64. Hall, M.J., Ogunniyi, A., et al. (2006). Cholesterol apoE genotype and Alzheimer disease: an epidemiologic study of Nigerian Yoruba. *Neurology*, 66 (2), 223-227.

65. Janson, J.L., Parisi, J.E., O'Brien, P., et al. (2004). Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes*, 53, 474-481.
66. Kipivelto, N.T., Fratiglioni, L., et al. (2005). Obesity and vascular Risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch. Neurol*, 62, 1556-1560.
67. Yip, A.G., Green, R.C., Wells, J., Young, H., et al. (2005). ApoE, vascular pathology and the AD brain. *Neurology*, 65 (2), 259-265.
68. Refsum, S.A., Veland, P.M., et al. (2004). Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin. Chem*, 50, 3-32.
69. Quadri, P.F.C., Pezzati, R., et al. (2004). Homocysteine folate and vitamin B-12, in mild cognitive impairment, Alzheimer disease and vascular dementia. *Am. J. Clin. Nutr*, 80, 114-122.
70. Ravaglia, G.F.P., Maioli, F., Martelli, M., et al. (2005). Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am. J. Clin. Nutr*, 82, 636-643.
71. Ramos, M.A.L., Mongas, D.M., Jagust, W.J., et al. (2005). Low folate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento area Latino study on aging. *Am. J. Clin. Nutr*, 82, 1346-1352.
72. Budson, A. E., Prince, B.H. (2005). Memory dysfunction. *New England Journal of Medicine*, 352(7), 692-697.
73. Simons, J.S., Spiers, H.J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long term memory. *Nat. Rev. Neurosci*, 4, 637-648.
74. Calderón, J., Perry, R.J., Erzinclioglu, S.W., et al. (2001). Perception, attention and working memory are disproportionately impaired in dementia with Levy bodies compared with Alzheimer's disease. *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry*, 70, 157-164.
75. Hoenicka, J. (2006). Genes de la enfermedad de Alzheimer. *Revista de neurología*, 42 (5), 302-305.
76. Lynn, M.B., Chang-En, Y.J., Thomas, D.B., et al. (2010). Genetics of Alzheimer disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol*, 23(4), 213-227.
77. Zhang, Y.W., Thompson, R., Zhang, H., Xu, H. (2011). App processing in Alzheimer's disease. *Molecular Brain*, 4 (3), 1-13.
78. Zekanowski C., Religa D., Graff C., et al. (2004). Genetic aspects of Alzheimer's disease. *Acta Neurobiol. Exp*, 64, 19-31.
79. Thinakaran, G., Koo, E.H. (2008). Amyloid precursor protein trafficking, processing and function. *Journal of biological chemistry*, 283 (441), 29615-29619.
80. Hartman, N.T., Kuchenbecker, J., Grimm, M.O. (2007). Alzheimer disease: the lipid connection. *J. Neurochem*, 103 (suppl 1), 159-170.
81. O'Brien, R.J., Wong, P.C. (2011). Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu. Rev. Neurosci*, 34, 185-204.

82. Venugopal, C., Demos, C.M., et al. (2008). Beta secretase: Structure, function and evolution. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 7 (3), 278-294.
83. Vassar, R., Cole, S.L. (2007). The Alzheimer disease β -secretase enzyme, BACE 1. *Mol. Neurodegener*, 2, 22-32.
84. De Strooper, B., Iwatsubo, T., Wolfe, M. (2012). Presenilins and γ -secretase: structure, function and role in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect. Med*, 2, 1-19.
85. Morais, V.A., Leight, S., Pijak, D.S., et al. (2008). Cellular localization of nicastrin affects amyloid β species production. *FEBS let*, 582, 427-433.
86. Selkoe, D.J., Wolfe, M. (2007). Presenilin: running with scissors in the membrane. *Cell*, 131, 215-221.
87. Thinakaran, G., Parent, A. (2004). Identification of the role of presenilins beyond Alzheimer's disease. *Pharmacol. Res*, 50 (42), 411-418.
88. Vetribel, K.S., Zhang, Y.W. Xu, H., Thinakaran, G. (2006). Pathological and physiological functions of presenilins. *Mol. Neurodegener*, 1(4), 1-12.
89. Ertiken-Taner, N. (2007). Genetics of Alzheimer's disease: A centennial review. *Neurol. Clin*, 25 (3), 1-43.
90. Huang, Y., Mucke, L. (2012). Alzheimer mechanism and therapeutic strategies. *Cell*, 148, 1204-1222.
91. Kim, J., Basak, J.M., Holtzman, D.M. (2009). The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*, 63 (3), 287-303.
92. Hauser, P.S, Norayanas, W., Vasanthi, O'Ryan, R. (2011). A polipoprotein E: from lipid transport to neurobiology. *Prog. Lipid Res*, 50 (1), 62-74.
93. Holtzman, D.M., Herz, J., Bu, G. (2012). Apolipoprotein E receptors: Normal Biology and roles in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Persp. Med*, 2, 1-23.
94. Verghese, P.B., Castellano, J.M., Holtzman, D.M. (2011). Roles of apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other Neurological Disorders. *Lancet Neurol*, 10 (3), 241-252.
95. Bertram, L., Mc Queen, M.B., Mullin, K., Blacke, D., Tanzi, R.E. (2007). Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: The Alzgene database. *Nat Genet*, 2, 17-23.
96. Jiang, Q., Lee, C.Y., et al. (2008). ApoE promotes the proteolytic degradation of A β . *Neuron*, 58, 681-693.
97. Harris, F.M., Brecht, W.J., et al. (2004). Astroglial regulation of apolipoprotein E expression in neuronal cells: Implications for Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem*, 279 (5), 3862-3868.
98. Dickerson, B.C., Stoub, T.R., et al. (2011). Alzheimer signature MRI biomarker products AD dementia in cognitively normal adults. *Neurology*, 76, 1395-1402.
99. Serrano-Pozo, A., Frosch, P.M., Masliah, E., Hyman, T.B. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Med. Perspect*, 1, 1-23.

100. Braak, H., Del Tredici, K. (2011). The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol*, 221, 171-181.
101. Von Bernhardi, R. (2005). Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Chil. Neuropsiquiat*, 43 (2), 123-132.
102. Augustinack, J.C., Schneider, A., Mendelkow, E.M., Hyman, B.T. (2002). Specific tau-phosphorylation sites correlate with severity of neuronal cytopathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 103, 26-35.
103. Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T., et al. (2006). Staging of Alzheimer disease associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunohistochemistry. *Acta Neuropathol*, 112, 389-404.
104. Iqbal, K., Liufel, Cheng-Xing, G., Giundkelabal, I. (2010). Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Curr Alzheimer Res*, 7 (8), 656-664.
105. Rossi, G., Dalpia, L., Crosti, F., Lissoni, S., et al. (2008). A new function of microtubule-associated protein tau: Involvement in chromosome stability. *Cell cycle*, 7, 1788-1794.
106. García T., Jay, D. (2004). Fosforilación de tau y enfermedad de Alzheimer. *Gac. Med. Mex*, 140, 329-333.
107. Ballatore, C., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q. (2007). Tau mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nat. Rev Neurosci*, 8 (9), 663-672.
108. Spires-Jones, T.L., De Calignon, A., Matsui, T., et al. (2008). In vivo imaging reveals dissociation between caspases activation and acute neuronal death in tangle-bearing neurons. *J. Neurosci*, 28 (4), 862-867.
109. Hernández, F., Díaz-Hernández, M., Ávila, J.M, Lucas, J.J. (2004). Testing the ubiquitin-proteasome hypothesis of neurodegeneration in vivo trends. *Neurosci*, 27, 66-69.
110. Clery, J.Y., Wals, D.M., Hofmeister, J.J., Shanker, G.M., et al. (2005). Natural oligomers of the amyloid-beta protein specifically disrupt cognitive function. *Nat. Neurosci*, 8 (1), 79-84.
111. Vehmas, A.K., Kawas, C., Stewart, W.F., Troncoso, J.C. (2003). Immune reactive cells in senile plaques and cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*, 24,321-331.
112. Fiala, J.C, Feinberg, M., Peters, A., Barbas, H. (2007). Mitochondrial degeneration in dystrophic neuritis of senile plaques may lead to extracellular deposition of fine filaments. *Brain Struct. Funct*, 212, 195-207.
113. Ingelson, M., Fukumoto, H., Newell, K.L., Growdon, J.H., et al. (2004). Early A β accumulation and progressive synaptic loss, gliosis and tangle formation in AD brain. *Neurology*, 62, 925-934.

114. Masliah, E., Alford, M., Adame, A., Rockenstein, E., et al. (2003). A β 1-42 promotes cholinergic sprouting in patients with AD and Lewy bodies variant of AD. *Neurology*, 61, 206-211.
115. Pimplikar, S.W. (2009). Reassessing the amyloid cascade hypothesis of Alzheimer's disease. *Int. J Biochem Cell Biol*, 41 (6), 1261-1268.
116. Prince, J.I., Morris, J.C. (2004). So what if tangles precede plaques? *Neurobiol. Ageing*, 25 (6), 721-723.
117. Shankar, G.M., Mehta, T.H., et al. (2008). Soluble amyloid β -protein dimers isolated directly from Alzheimer's disease patients potently impair synaptic plasticity and memory. *Nat. Med*, 14, 837-842.
118. Savva, G.M., Wharton, S.B., Ince, P.G, et al. (2009). Age neuropathology and dementia. *N.Eng. J. Med*, 360, 2302-2309.
119. Lacor, P.N. (2007). Advances on the understanding of the origins of synaptic pathology in AD. *Current genomics*, 8, 486-508.
120. Querfurth, H.W., La Ferla, F. M. (2010). Mechanism of Alzheimer disease. *N. Engl. J. Med*, 362 (4), 329-344.
121. Walsh, D.M., Townsend, M. Podlisny, M.B., et al. (2005). Certain inhibitors of synthetic amyloid beta-peptide (A β) fibrillogenesis block oligomerization of natural A β and thereby rescue long-term potentiation. *J. Neurosci*, 25, 2455-2462.
122. Snyder, E.M. Nong, Y., Almeida, C.G., et al. (2005). Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. *Nat. Neurosci*, 8, 1051-1058.
123. Hosieh, H., Boehm, J., Sato, C., et al. (2006). AMPAR removal underlies A β -induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron*, 52: 831-843.
124. Tuszynski, M.H. (2007). Nerve growth factor gene therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*, 21, 178-189.
125. Nagahara, A.H., Merrill, D.A., Coppola, G., et al. (2009). Neuroprotective effects of brain derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer disease. *Nat. Med*, 15, 331-337.
126. Ikonovic, M.D., Wecker, L.M., Abrahamson, E., et al. (2009). Cortical alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor and beta-amyloid levels in early Alzheimer disease. *Arch. Neurol*, 66, 645-651.
127. Caccamo, A., Oddo, S., Billings, L.M., et al. (2006). M1 receptors play a central role in modulating AD- like pathology in transgenic mice. *Neuron*, 49, 671-682.
128. Hauptmann, S., Keil, U., Scherping, I., Banert, A., et al. (2006). Mitochondrial dysfunction in sporadic and genetic Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*, 41, 668-673.
129. Reddy, P.H., Beal, M.F. (2008). Amyloid beta mitochondrial dysfunction and synaptic damage. Implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends Mol. Med*, 14,45-53.

130. Yamamoto, A., Shin, R.W., Hasegawa, et al. (2002). Iron (III) reverses the aggregation: implications in the formation of neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *J. Neurochem*, 82, 1137-1147.
131. Guajunco, M.P., Faget, K.Y. (2003). Zinc takes the center stage: It's paradoxical role in Alzheimer's disease. *Brain Res. Rev*, 41, 44-56.
132. Sims-Robinson, C., Kim, B., Rosko, A., Feldman, E.L. (2010). How does diabetes accelerate Alzheimer's disease pathology? How does diabetes accelerate Alzheimer's disease pathology? *Nat. Rev Neurol*, 6 (10), 551-559.
133. Cook D.G., Leverenz, J.B., McMillan, P.J., et al. (2003). Reduced hippocampal insulin-degrading enzyme in late onset Alzheimer's disease is associated with the apolipoprotein E epsilon 4 allele. *Am. J. Pathol*, 162, 313-319.
134. Bell, R.D., Zlokovic, B. (2009). Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 118 (1), 103-113.
135. Altman, R., Rutledge, J. (2010). The vascular contribution to Alzheimer's disease. *Clin Sci (Lond)*, 119 (10), 407-421.
136. Wilcock, D.M. (2012). Neuroinflammation in the aging Down syndrome brain; lessons from Alzheimer's disease. *Current Gerontology and Geriatrics Res*, 7, 1-10.
137. Grammas, P. (2011). Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, 8 (126), 1-12.
138. Blennow, K., De Leon, M., Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *Lancet*, 368, 387-403.
139. Isaacs, A.M., Senn, D.B., Yuan, M., Shine, J.P. (2006). Acceleration of amyloid beta-peptide aggregation by physiological concentrations of calcium. *J. Biolchem*, 281, 27916-27923.
140. Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., et al (2011). Alzheimer's disease. *Lancet*, 377, 1010-1031.
141. Aisen, P.S., Cummings, J., Schneider, L. (2012). Symptomatic and Nonamyloid/tau based pharmacologic treatment for Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Med. Perspect*, 2, 1-21.
142. Willen, K.A. (2010). Alzheimer's disease: The pros and cons of pharmaceutical, nutritional, botanical and stimulatory therapies, with a discussion of treatment strategies from the perspective of patients and practitioners. *Alternative Medicine Review*, 15 (3), 223-244.
143. Cummings, J.L. (2004). Alzheimer's disease drug therapy. *N. Eng. J. Med*, 351 (17), 56-87.
144. Morgan, D. (2011). Immunotherapy for Alzheimer's disease. *J. Intern. Med*, 269 (1), 54-63.

145. Fu, H.J., Liu, B., Frost, J.L., Lemore, C.A. (2010). Amyloid β immunotherapy for Alzheimer's disease. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 9 (2), 197-206.
146. Fan, Y. L., Chiu-Ming, J. (2010). Pharmacological treatment for Alzheimer's disease: Current approaches and future strategies. *Acta Neurol Taiwan*, 19, 228-245.
147. Trompet, S., Van Vliet, P., De Craen, A.J., et al. (2010). Paravastatin and cognitive function in the elderly. Results of prosper study. *J. Neurol*, 257, 85-90.
148. Henderson, V.W. (2006). Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: Understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience*, 138, 1031-1039.
149. Jones, R. (2010). Dimebon disappointment. *Alzheimer Res. Ther*, 2, 25-30.
150. Smith, A.D., Smith, S.M., DeJager, C.A., et al. (2010). Homocysteine lowering by vitamins shows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *PLOS One*, 5, 2244-2253.
151. Dekosky, S.T., Williamson, J.D., Fitzpatrick, A.L., et al. (2008). Ginkgo Biloba for prevention of dementia; A randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc*, 300, 2253-2262.
152. Quinn, J.F., Raman, R., Thomas, R.G., et al. (2010). Docosahexanoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer's disease: A randomized trial. *JAMA*, 304 (17), 1903-1911.
153. Baum, L., Lam, C.W., Cheng, S.K., et al. (2008). Six-month randomized, placebo-controlled double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *J. Clin. Psychopharmacol*, 28, 110-113.
154. Choi, D.Y. Lee, Y.J., Hong, J.T., Lee, H. (2012). Antioxidant properties of natural polyphenols and their therapeutic potentials for Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*, 87, 144-153.
155. Wang, R., Wang, H., Wer, Z.H., et al. (2009). Efficacy and safety of natural acetylcholinesterase inhibitor huperizine in treatment of Alzheimer's disease: An updated meta-analysis. *J. Neurotransm*, 116, 457-465.
156. Cotman, C.W., Berchtold, N.C., Christie, L.A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*, 30, 464-472.
157. Burns, J.M., Cronk, B.B., Anderson, H.S., et al. (2008). Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer's disease. *Neurology*, 71,210-216.
158. Willis, S.L., Tennstedt, S.L. Marsiske, M., et al. (2006). Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA*, 296, 2805-2814.

159. Smith, G.E., Housen, P., Yaffet K., et al. (2009). A cognitive training program based on principles of brain plasticity: Results from improvement in memory with plasticity based adaptive cognitive training (IMPACT) study. *J. Am. Geriatr.Soc*, 57, 594-603.
160. Fukui, H., Toyoshima, K., (2008). Music facilitates the neurogenesis, regeneration and repair of neurons. *Med Hypotheses*, 71, 765-769.
161. Dubois, B., Feldman, H., Jacova, C., Dekosky, S.T., et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet*, 6, 734-746.
162. Shim Yong, S., Morris, J.C. (2011). Biomarkers predictions Alzheimer's disease in cognitively normal Aging. *J.Clin. Neurol*, 7, 60-68.
163. Tapiola, T., Pennanen, C., Tapiola, M., et al. (2008). MRI of hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment: A follow- up study. *Neurobiol. Aging*, 29, 31-38.
164. Coleman, R.E., (2005). Positron emission tomography diagnosis of Alzheimer's disease neuroimaging. *Clin. N. Am*, 15, 837-846.
165. Johnson, K.A., Fox, N.C., Sperling, R.A., Klunk, W.E. (2012). Brain imaging in Alzheimer's disease. *Cold Harb Spring Perpect. Med*, 2, 1-23.
166. Choi, S.R., Golding, G., Zhuang, Z., Zhang, W., et al. (2009). Preclinical properties of 18F-AV-45: A PET agent for Abeta plaques in the brain. *J. Nucl. Med*, 50, 1887-1894.
167. Castellani, R.J., Rolston, R.K., Smith, M.A. (2010). Alzheimer disease. *Dis Mon*, 56 (9), 484-546.
168. Herholz, K., Ebmeser, K. (2011). Clinical amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 10, 667-670.
169. Fox, N.C., Crum, W.R., Scahill, R.I., Stevens, J, M., Janssen, J.C., Rosser, M.N. (2001). Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet*, 358: 1-5.
170. Bateman, R.J., Wen, G., Morris, J.C., Holtzman, D.M. (2007). Fluctuations of CSF amyloid-beta levels: Implications for a diagnostic and therapeutic biomarker. *Neurology*, 68, 666-669.
171. Blennow, K., Hampel, H., Werner, M., Zetterberg, H. (2010). Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat. Rev Neurol*, 6, 131-144.
172. Riverol, M., López, O.L. (2011). Biomarkers in Alzheimer's disease. *Frontiers in neurology*, 2, 1-12.
173. Hampel, H., Buerger, K., Zinkowski, R., Terpel, S.J, et al. (2004). Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: A comparative cerebrospinal fluid study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 61, 95-102.

174. Stanga, S., Lanni, C., Govoni, S., et al. (2010). Unfold P53 in the pathogenesis of Alzheimer's disease: is H1PK2 the link? *Aging*, 2(9), 545-554.
175. Behrens, M., Lendon, C., Roe, C. (2009). A common biological mechanism in cancer and Alzheimer's disease? *Curr. Alzheimer Res*, 6(3), 196-204.
176. Cenini, G., Sultana, R., Memo, M., Butterfield, A. (2008). Elevated levels of pro-apoptotic P53 and its oxidative modification by the lipid peroxidation product, HNE, in brain from subjects with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Cell. Mol. Med*, 12(3), 987-994.
177. Ubberti, D., Caisana, T., Bernardi, E., et al. (2002). Selective impairment of P53-mediated cell death in fibroblast from sporadic Alzheimer's disease patients. *J. Cell. Sci*, 115, 3131-3138.
178. Joerger, A., Fersht, A. (2010). The tumor suppressor P53: from structures for drug discovery. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2, 1-20.
179. De Felipe, J., (2009). *Cajal's butterflies of the soul: Science and art*. New York: Oxford University Press.
180. García-Marín, V., García-López, P., Freire, M. (2007). Cajal's contributions to study of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*; 12(2): 161-174.
181. Kalaria, R.J., Maestre, G.E., Arizaga, R., et al. (2008). Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management and risk factors. *Lancet Neurol*, 7, 812-826.
182. Rauk, A. (2009). The chemistry of Alzheimer's disease. *Chem Soc Rev*, 38(9), 2698-2714. Disponible en: http://www.rsc.org/Publishing/Journals/cb/Volume/2009/9/Alzheimers_fact_s.asp. (consultado el 19 de Marzo de 2012).
183. Bettens, K., Sleegers, K., Van Broeckhoven, C. (2010). Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present to future. *Human molecular genetics*, 19(1), 4-11.
184. Santos, D., Harel, M., Berchansky, A. (2011). Alzheimer's disease: Unrevealing the mystery. US department of health and human services, national institute on aging NIH. Disponible en: http://www.proteopedia.org/wiki/index.php/Beta_secretase (consultado el 20 de marzo de 2012).
185. Wakabayashi, T., De Strooper, B. (2008). Presenilins: members of the γ quartets, but part-time soloist too. *Physiology*, 23, 194-204.
186. Mattson, M. (2003). Alzheimer proteases. *Nature*, 422, 385-387. Disponible en: <http://employees.csbsju.edu/hjakubowski/classes/ch331/protstructure/alzheimprotease.htm> (consultado el 22 de marzo de 2012).

187. Guojun, Bu. (2009). Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci*, 10(5), 333-343.
188. Sánchez, M., Pinto, L.E. (2009). CENBIOTEP Colombia. Disponible en: <http://www.biodiscover.com/news/pathology/article/85710.html> (consultado el 23 de marzo de 2012).
189. Ballatore, C., Lee, Y., Trojanowski, J.D. (2007). Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature*, 8, 663-672.
190. Wisniewski, T., Boutajangout, A. (2010). Vaccination as a therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Mt Sinai J. Med*, 77(1), 17-31.
191. Pohanka M. (2011). Cholinesterases a target of pharmacology and toxicology. *Biomed Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub*, 155(3), 219-230.
192. Agu, Y., Koda, K., Takuma, K., Matsuda, T. (2011). Pharmacological aspects of acetylcholinesterase inhibitor galantamine. *J. Pharmacol. Sci*, 116, 6-17.
193. Knox, C., Law, V. (2012). Pharma GKB by Stanford University. Disponible en: <http://www.pharmgkb.org/drug/PA10364> (consultado el 26 de marzo de 2012).
194. Chena, W., Sunga, X., Beyeaa, R., et al. (2011). Advances in perfusion magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimer & dementia*, 7, 185-196.
195. Rodríguez, K., Kennedy, K., Park, D. (2009). Beta-amyloid deposition and the aging brain. *Neuropsychol. Rev*, 19(4), 436-450.