



REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE MURCIA

SESIÓN PÚBLICA Y SOLEMNE
DE LA INAUGURACIÓN DEL CURSO 2004



DISCURSO DOCTRINAL SOBRE

**‘Avances contra una epidemia emergente:
la enfermedad de Alzheimer’**

POR EL EXCMO. SR. Dr. D. GUZMÁN ORTUÑO PACHECO,
ACADÉMICO DE NÚMERO



DISCURSO DE CLAUSURA DEL
ACTO INAUGURAL DEL CURSO 2004

POR EL EXCMO. SR. Dr. D. MÁXIMO POZA POZA,
PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE MURCIA

MURCIA, 15 DE ENERO DE 2004

REAL ACADEMIA DE MEDICINA
Y CIRUGÍA DE MURCIA

SESIÓN PÚBLICA Y SOLEMNE
DE LA INAUGURACIÓN DEL CURSO 2004

DISCURSO DOCTRINAL SOBRE

‘Avances contra una epidemia emergente:
la enfermedad de Alzheimer’

GUZMÁN ORTUÑO PACHECO

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia

Excmo. Sr. Presidente.

Excmas. e Ilmas. Autoridades.

Ilustres Académicos.

Sras. y Sres.:

El día 20 de marzo de 1986 pronunciaba el discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Murcia, titulado 'Renacimiento de la Anatomía Patológica en la Medicina actual', tratando de reivindicar el trabajo que realizamos los anatomopatólogos, aportando con nuestro esfuerzo y dedicación la clave para una medicina científica y dando cobertura y seguridad al trabajo de clínicos y cirujanos. En aquella ocasión, insistía en la importancia de la autopsia clínica, ya que es precisamente la correlación entre los datos clínicos y los hallazgos postmortem lo que ha servido para sentar las bases científicas de la enfermedad y acelerar de una manera considerable el desarrollo de la medicina actual.

Hoy día, me cabe el alto honor de realizar la preceptiva lección inaugural del curso académico 2004, que contiene el simbolismo de las ocasiones singulares e irrepetibles en la vida de una persona. A la hora de elegir el tema

me incliné por una enfermedad que fuera de actualidad, por su prevalencia, y que además interesara no solamente al ámbito científico de la Academia, sino también al selecto auditorio que nos acompaña en esta celebración. Existen pocas enfermedades que le deban tanto a la anatomía patológica, mi especialidad, y que reúna, a mi juicio, los considerandos antes señalados, que la enfermedad de Alzheimer (EA).

La importancia médica y social de la EA radica en el crecimiento exponencial de casos: los 500.000 actuales en España se triplicarán en 2025. Según acertada expresión del Dr. Martínez Lage, que fuera mi profesor de Neurología en la Universidad de Navarra, 'el Alzheimer es una enfermedad que la sufre el cerebro, la persona, la familia y la sociedad'. Es indudable que el envejecimiento poblacional dará lugar a un aumento progresivo de casos, que originará en España numerosos problemas médicos, sociales y económicos.

Entre los numerosos epónimos en la práctica médica habitual, destaca el de Alois Alzheimer, un hombre que, con su dedicación al estudio del sistema nervioso, amplió las fronteras de la ciencia, aportando mediante la autopsia clínica las bases morfológicas de la enfermedad que lleva su nombre.

Alois Alzheimer (1864-1915), patólogo y psiquiatra alemán, hijo de un notario, nació en Marktbreit, pequeña aldea cercana a Wurzburg, el 14 de julio de 1864. Estudiante de Medicina en la Universidad de Berlín, Tubinga y Wurzburg. En esta última completó su tesis doctoral 'Sobre las glándulas cerebrales'.

Comenzó su carrera profesional el año 1888 como residente en el Hospital para Enfermos Mentales y Epilépticos de Frankfurt, donde alcanzó la jefatura, creando un laboratorio de investigación del cerebro. Su noviazgo y matrimonio fueron novelescos. Alois era íntimo amigo del doctor Erb, que había tratado a un banquero sifilítico. Al final del tratamiento el banquero financió una expedición al norte de África, a condición de que Erb y su esposa formasen parte del equipo. Acababan de llegar a Argelia cuando el banquero desarrolló un episodio mental. Alzheimer, llamado por su colega Erb, viajó a Ar-

gelia como experto en demencias, y luego todos regresaron a Alemania. El banquero finalmente falleció y Alzheimer se casó con su rica viuda, Nathalie Geisenheimer. Este matrimonio le hizo financieramente independiente y le dio tres hijos.

Alzheimer deja Frankfurt y, después de un corto periodo en Heidelberg, se instala en el Hospital Psiquiátrico Real de Munich, cuyo jefe de psiquiatría era el profesor Kraepelin, importante e influyente psiquiatra de su época. La carrera de Alzheimer fue lenta y difícil en sus inicios, pero acabó triunfando, ya que, bajo su dirección, la clínica de Munich pasó a ser una de las más prestigiosas en investigación neuropatológica de Europa. Para sus investigaciones morfológicas del cerebro Alzheimer utilizó la técnica de impregnación argéntica, según el método de Bielschowsky, que le enseñó Franz Nissl. Ambos establecieron las características básicas de la anatomía normal y patológica de la corteza cerebral, trabajo que dio lugar a la publicación, entre 1906 y 1918, de una serie de monografías y un libro titulado 'Estudios histológicos e histopatológicos de la corteza cerebral'. A Alzheimer se debe también la descripción de los cambios histopatológicos de la enfermedad de Pick.

El 4 de noviembre de 1906, en la XXXVII Conferencia de Psiquiatría del Sudoeste Alemán, en Tübingen, Alzheimer presentó el trabajo 'Sobre una enfermedad peculiar de la corteza cerebral', en la que se hacía por primera vez la descripción de una inusual enfermedad de una paciente llamada "Augusta D.", de 51 años, que presentaba pérdida de memoria, desorientación, alucinaciones y demencia, que la llevaron a su muerte con solo 55 años de edad. Su conducta tenía para mí -según relató-, el sello distintivo de la más absoluta perplejidad, no encontrando ninguna categoría conocida en la que emplazar la dolencia. Desconcertado por el caso, el doctor Alzheimer practicó la autopsia clínica del cerebro de Augusta D., que mostró que la corteza cerebral estaba atrófica y que, además, existían dos tipos de anomalías muy llamativas, que hoy en día siguen siendo las características morfológicas básicas de la EA. Comprobó que la atrofia cortical era debida a la pérdida de neuronas y que las neuronas residuales mostraban, en sus citoplasmas, un haz

enmarañado de fibrillas (ovillos), acompañado de depósitos extracelulares de amiloide, que investigadores posteriores denominarían placas. Aparte de identificar los ovillos y las placas de Augusta D., el doctor Alzheimer también averiguó que tenía aterosclerosis de las arterias del polígono de Willis, causantes de isquemia, falta de riego cerebral que desempeña un papel crucial en la enfermedad.

En 1907, Alzheimer publicó sus hallazgos, con amplios detalles clínicos y dibujos de las lesiones cerebrales, con el título 'Sobre una enfermedad específica de la corteza cerebral' y continuó estudiando otros cinco casos pertenecientes a la familia de Johann F., su segundo paciente, que murió en octubre de 1910, con 57 años, viendo, en el posterior examen de su cerebro, que también contenía ovillos y placas.

La presentación del primer caso y su publicación, no fueron muy bien recibidas entre los profesionales médicos. Sin embargo, pocos años más tarde, Emil Kraepelin acuñó el término de EA y, hacia 1920, se utilizaba esta denominación de manera habitual por los científicos, incluido Cajal, quien le cita en algunos de sus trabajos, e incluso existen laminillas suyas en el Museo Cajal, etiquetadas de demencia de Alzheimer.

El 16 de julio de 1912, el emperador Wilhem II le nombra director de la Clínica Psiquiátrica y Mental de la Universidad, en Breslau. Durante su estancia en aquella ciudad, padeció un grave enfriamiento, que se complicó con una endocarditis, de la que no se recuperaría. Falleció el 19 de diciembre de 1915, a los 51 años de edad. Actualmente se encuentra enterrado, próximo a su esposa, en el cementerio judío de Frankfurt.

En 1992 y 1997 respectivamente, laminillas histológicas originales de los casos estudiados por Alois Alzheimer fueron redescubiertas en Munich. Sobre ellas se realizaron nuevos estudios histológicos y genéticos que demostraron que Johann F, el segundo caso, era homocigoto para el alelo E3 de la apolipoproteína E y presentaba mutaciones en los codones 692, 693, 713 y 717 de la proteína APP.

La EA, según la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10, Clasificación Internacional de las Enfermedades, 10.^a Edición, OMS 1994), se define como un síndrome debido a una enfermedad del cerebro, generalmente de naturaleza crónica o progresiva, en la que hay déficits de múltiples funciones corticales superiores que repercuten en la actividad cotidiana del enfermo.

Se manifiesta como una demencia, caracterizada por un deterioro progresivo e irreversible de las funciones cerebrales superiores o cognitivas, con pérdida de memoria, juicio y lenguaje. En algunos casos, en las primeras fases de la enfermedad, se acompaña de alteraciones mentales no cognitivas como psicosis, depresión, ansiedad y agitación. Finalmente, se produce una grave dificultad en la realización de las tareas diarias, originándose una gran discapacidad y una dependencia, que llega a ser total, del cuidador.

El periodo evolutivo es variable, puede ser corto, dos o tres años en algunos casos extremos, o bastante largo. Actualmente, tiene una duración media mayor, que se estima en unos 12 años a partir del diagnóstico definitivo, debido a la mejora de la calidad de vida de estos enfermos por la mayor atención que se les presta.

El conocimiento que se tiene actualmente de la EA es muy extenso, aunque se desconoce su causa y patogenia, lo que impide que aún no se disponga de un tratamiento curativo o preventivo. La opinión más generalizada es que la EA tiene un origen multifactorial con predisposición genética e influencia de factores ambientales desconocidos.

No sólo su descubrimiento, sino también mucho de lo que actualmente se sabe sobre la EA, se debe a la autopsia clínica, como atestiguan los trabajos del doctor Snowdon, quien estudió anatomopatológicamente el cerebro de 678 monjas, con edades comprendidas entre los 75 y los 106 años, correlacionándolo con sus vidas e historias personales. Este trabajo, conocido con el nombre 'el estudio de las monjas', constituye a mi juicio un gran hallazgo so-

bre la vejez y el Alzheimer, que ha sido fruto de numerosas publicaciones y de un ameno libro titulado '678 monjas y un científico', editado en español por Planeta, en abril de 2002.

La corteza cerebral, lugar de asiento del proceso que nos ocupa, es una estructura histológica de origen dual, según descubrió Marín-Padilla, con varias capas, ya definidas por Cajal, el cual distinguió dos tipos de neuronas corticales: las células piramidales y las interneuronas corticales. Las primeras pueden ser pequeñas, medianas, grandes y gigantes y poseen un cilindroeje largo que sale de la corteza para mandar las señales a otros territorios, y, las segundas, células con un cilindroeje corto, que no sale de la corteza, son elementos asociativos entre células de la corteza. Entre estas células encontramos las células de Martinotti, las células enanas o neurogliformes y las fusiformes.

Las neuronas se sitúan en todo el espesor de la corteza, aunque tienen un mayor o menor predominio de algunos tipos a distintos niveles, pudiéndose reconocer seis capas definidas y nominadas por Brodman. De la superficie hacia el interior tenemos las siguientes capas: molecular (I), granular externa (II), piramidal (III), granular interna (IV), ganglionar (V) y la multiforme (VI). En la capa I se sitúan las células horizontales de Cajal-Retzius y las de Martinotti. En la capa II los elementos característicos son las neuronas piramidales pequeñas y células de corto recorrido. La capa III está poblada de células piramidales medianas y grandes. A continuación, la capa IV la forman células granulares y otros tipos de células de corto recorrido. En la capa V existen, además de las células de corto recorrido, células piramidales medianas y grandes. Por último la capa VI posee células triangulares y fusiformes de largo recorrido.

Además de neuronas, la corteza cerebral está recorrida por abundantes fibras nerviosas y ocupada por células gliales -astroglía, microglía y oligodendroglía-, y por vasos sanguíneos.

La correlación entre lesiones cerebrales focales con sus repercusiones funcionales, mediante estimulación durante intervenciones neuroquirúrgicas y

la electroneurofisiología y las técnicas de PET (tomografía por emisión de positrones), han permitido la realización de un mapa funcional de la corteza cerebral, en el que se distinguen tres tipos, diferenciados anatómicamente y funcionalmente, la corteza de asociación parieto-temporal-occipital, la corteza frontal y la corteza límbica. En su conjunto, constituyen el 80% del total de la corteza cerebral y se caracterizan porque su estimulación eléctrica no desencadena ninguna respuesta.

La corteza de asociación parieto-temporo-occipital está formada por las áreas 39 y 40 además de la 19, 21, 22 y 37. Estas zonas constituyen porciones específicamente humanas del cerebro. Su función está dedicada a la integración de los datos que llegan de las diferentes áreas sensoriales primarias y secundarias, así como la transferencia de información desde unas áreas a otras.

El área de la corteza asociativa frontal se corresponde con el área 6 de Brodman y es la zona donde se controla el comportamiento consciente del sujeto. Y, por último, la corteza asociativa límbica, localizada en la cara interna del lóbulo temporal y la zona orbital del lóbulo frontal, abarcando las áreas 23, 24, 38, 28 y 11 de Brodman. La porción frontal participa en la regulación de la función afectiva o motivacional, y, la temporal, en la memoria.

La memoria, la gran afectada en la EA, es un proceso cognitivo mediante el cual procesamos la información en diversas etapas sucesivas: incorporación, codificación, almacenamiento y, finalmente, recuperación.

Existen varios tipos de memoria según características diversas, de tiempo de formación o actuación, del papel que tienen en la vida del individuo, de los posibles centros que participan en su formación o mantenimiento, etc. La memoria puede ser clasificada según el tiempo de duración o mediante aspectos cualitativos.

La gran cantidad de información que nos llega, es recogida por los sentidos y procesada. La mayoría se olvida, quedando únicamente aquella información que tiene agregado un componente emocional, consciente o inconsciente, o aquella que

es de gran interés, que son guardadas con preferencia y después se recuperan mejor. Esto depende de los circuitos motivacionales vinculados al circuito límbico y dentro de éste la formación reticular, el septum, la amígdala, el hipocampo y ciertas porciones del hipotálamo. El flujo de información está modulado por la proyección colinérgica del núcleo basal de Meynert al neocórtex y desde el septum hacia el hipocampo. También las proyecciones noradrenérgicas, desde el *locus ceruleus*, y beta-endorfinas, desde el hipotálamo, participan en la fijación de la memoria. El nivel de ansiedad regula la incorporación de la misma, y este proceso influenciado por los niveles hormonales de ACTH, catecolaminas circulantes y vasopresina, que modulan la memoria actuando sobre la formación reticular.

Para recuperar una información es necesario identificar los hilos asociativos que conducen a la misma. En eso se basan las pruebas de memoria, que pueden ser directas, en las que el individuo debe dar cuenta de los sucesos pasados, o indirectas donde sólo se busca alguna indicación de la influencia de esos sucesos en su existencia. Entre las pruebas directas se encuentran las de aprendizaje en serie o pares asociados, las de reconocimiento de material mezclado, el recuerdo libre o el recuerdo con indicios. Entre las indirectas, las pruebas de respuestas evaluativa y las pruebas de cambios conductuales.

Tipos de EA

La EA se puede clasificar según la edad de comienzo y según la genética.

Según la edad de inicio, la EA puede ser:

Presenil o temprana, de inicio precoz, generalmente con clara relación familiar. Comienza antes de los 65 años, es de curso más rápido y constituye el 0,5-2,5% de los casos.

Senil o tardía, de inicio tardío, aparece después de los 65 años, en su mayor parte es esporádica y de curso lento. Este tipo representa alrededor del 95% de los casos.

Según la genética, la EA puede ser familiar y esporádica.

La forma familiar es de causa genética, coincidiendo en la mayoría de los casos con la EA presenil. Este tipo se debe principalmente a mutaciones en tres genes principalmente: el gen de la Proteína Precursora Amiloide (APP) situado en el cromosoma 21; el gen de la Presenilina 1 (PS1), en el cromosoma 14; y el gen de la Presenilina 2 (PS2), en el cromosoma 1. Las mutaciones de estos tres genes son las responsables directas de un pequeño número de casos, que, al transmitirse de forma autosómica dominante, afecta generación tras generación a miembros de una misma familia.

La forma esporádica coincide generalmente con los casos de EA senil, comienza en personas mayores de 65 años y es el tipo más común. Su causa es aún desconocida, de tipo multifactorial, aunque se han descrito distintos factores genéticos que aumentan el riesgo de padecer la enfermedad, como es la presencia del alelo 4 de la apolipoproteína E (ApoE-4), localizado en el cromosoma 19. Las personas con una sola copia del gen ApoE-4 tienen casi el triple del riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, mientras si han heredado dos copias, una de cada progenitor, el riesgo se eleva hasta ocho veces.

Anatomía patológica

El estudio postmortem de los cerebros de enfermos de Alzheimer muestra una disminución del peso y del volumen cerebral. La atrofia cortical se manifiesta por un ensanchamiento de los surcos cerebrales y un estrechamiento de las circunvoluciones, más pronunciado en los lóbulos frontales, temporales y parietales. Cuando la atrofia es importante, se produce un agrandamiento de las cavidades ventriculares, la llamada hidrocefalia *ex vacuo*.

El estudio microscópico, mediante la utilización de morfometría, revela una importante reducción del número de neuronas, en especial en el hipocampo, la corteza temporo-parietal y la corteza frontal en la zona superficial, así como en diversos núcleos grises internos, como la sustancia innominada o región del núcleo de Meynert y en el *locus ceruleus*. Todas ellas son zonas muy relacionadas con funciones cognitivas.

En muchas de las neuronas restantes se observan alteraciones patológicas consistentes en atrofia del cuerpo, acortamiento y reducción del número de dendritas, engrosamientos y varicosidades axonales y disminución de las conexiones sinápticas neuronales.

A veces, se observan alteraciones que parecen indicar un intento, por parte de las neuronas supervivientes, de paliar las deficiencias que originan la pérdida neuronal de su alrededor, mediante hipertrofia del cuerpo o las prolongaciones y proliferación dendrítica.

Se aprecia gliosis de tipo reactivo, caracterizada por el aumento en el número y el tamaño de los astrocitos y de la microglía, que representan una respuesta inflamatoria secundaria a la neurodegeneración. Células de la microglía, convertidas en macrófagos, son muy numerosas en las fases terminales y aparecen cargados de lipofusina, pigmento de desgaste procedente del citoplasma de neuronas apoptoicas.

Las lesiones elementales que se observan en los cerebros de Alzheimer y que sirven para caracterizar el proceso son: placas neuríticas, ovillos neurofibrilares, angiopatía amiloide, degeneración gránulo-vacuolar y cuerpos de Hirano, de las cuales las más importantes son las placas y los ovillos.

Placas neuríticas o seniles

Las placas consisten en depósitos extracelulares proteicos en los que el componente mayoritario es la proteína beta amiloide, que es un fragmento de la proteína precursora amiloide (APP), una de las proteínas cuya mutación en su gen da lugar a la EA de tipo familiar. El amiloide es positivo específicamente con la tinción de Rojo Congo y además se tiñe con la impregnación argéntica de Bielschowsky o con la técnica de Bodian, para tejidos incluidos en parafina.

La APP es una proteína transmembranosa, donde la secuencia de beta amiloide está situada casi dentro del dominio de membrana de la proteína. Esta proteína puede seguir dos procesamiento proteolíticos alternativos: la vía denominada 'no amiloidogénica', donde la acción de la enzima alfa secretasa rompe la proteína en la par-

te media de la secuencia de beta amiloide, liberando extracelularmente una fracción APPa. Una segunda enzima, la gamma secretasa rompe por el final de la secuencia de beta amiloide, produciendo un fragmento denominado p3, que se degrada.

La segunda vía, denominada 'amiloidogénica' se inicia por la acción de otra enzima, la beta secretasa, que rompe por un extremo del péptido que contiene la secuencia entera de beta amiloide, donde la actuación, de nuevo, de la enzima produce el monómero beta amiloide. El punto de corte de esta secretasa varía, originando beta amiloide de 39 a 42 aminoácidos, cuya capacidad de agregación es variable, dependiendo de su longitud. El incremento de péptidos parece ser un proceso esencial para que ocurra el depósito de beta amiloide y la degeneración neuronal. La mutación en el gen de APP tienen lugar en las zonas adyacentes a los sitios de corte de las distintas enzimas. En unos casos inhiben el corte del APP por la secretasa alfa, mientras que en otros facilitan el corte de la proteína APP por la beta y gamma secretasas.

El amiloide beta, aunque lo parezca, no es un malvado, sino un componente esencial para el normal funcionamiento del metabolismo del cerebro, ya que es un constituyente estructural de las lipoproteínas de elevada densidad, capaz de modular mecanismos oxidativos e interviene en el metabolismo de los lípidos y en la dinámica de la membrana como un elemento regulador.

Según la composición y morfología los depósitos de beta amiloide pueden ser de dos tipos:

1. Cúmulos insolubles entre el neuropilo de forma no organizada, formados por una red de finas fibrillas de filamentos de amiloide, sin neuritas degeneradas ni zona central de amiloide condensado. Es el tipo más abundante y casi el exclusivo en zonas tales como el cerebelo y el estriado.
2. Formaciones estructuradas en forma de placas, rodeadas de un halo claro. Las placas son de tamaño variable, que oscila entre 5 a 200 micras de diámetro, y se distinguen tres tipos básicos, según la existencia de neuritas y la cantidad de amiloide depositada:

Placas clásicas, caracterizadas por presentar un denso corazón de amiloide y gran número de neuritas degeneradas periféricas. Las neuritas distróficas contienen filamentos helicoidales emparejados así como vesículas sinápticas y mitocondrias anormales.

Placas neuríticas primitivas, con forma esférica, sin corazón amiloide, formadas por neuritas degeneradas y sólo superficialmente rodeadas por amiloide fibrilar.

Placas amiloides, formadas por amiloide fibrilar con pocas neuritas distróficas y de tamaño variable. Están compuestas preferentemente por beta amiloide 1-42 así como del fragmento p3 (beta amiloide 17-42). Estas placas son muy abundantes en la corteza, hipocampo y tálamo.

Mediante inmunopatología, utilizando anticuerpos que reconocen regiones específicas de beta amiloide, se ha demostrado que los depósitos de amiloide son idénticos a los que se producen en ancianos normales y en personas con el síndrome de Down. Además, se presentan no sólo en el hombre sino en otros mamíferos.

Se reconocen otras proteínas depositadas en menor cantidad: componentes de la cascada del complemento, alfa 1 antitripsina, proteoglicanos, apolipoproteína 4, citoquinas y una proteína denominada componente no amiloide de las placas (CNAP).

Ovillos neurofibrilares

Los ovillos neurofibrilares son acumulaciones intracelulares de filamentos helicoidales pareados (PHF), cuya unidad básica es la proteína *tau*. Esta proteína, que en condiciones normales funciona ensamblando y estabilizando los microtúbulos en los ovillos, está alterada por la acción de la tauproteínquinasa I y II, hiperfosforilándola, lo que impide su asociación con los microtúbulos y provoca un depósito anómalo insoluble, lo cual da lugar a un bloqueo del transporte de organelas y proteínas en el citoplasma neuronal. Aunque la proteína *tau* es el constituyente básico de los PHF, hay otras proteínas adicio-

nales que también intervienen en su formación, como la ubiquitina, la 1-anti-quimiotripsina, el factor de crecimiento fibroblástico y la apolipoproteína E. Otros elementos, como el aluminio, que aumenta la hiperfosforilación de *tau*, facilitan cambios conformacionales e inducen el plegamiento beta de los PHF.

Los ovillos se localizan principalmente en el hipocampo, núcleo de Meynert, corteza cerebral y amígdala pero respetan las áreas motora y sensitiva. Al igual que los depósitos de amiloide se encuentran también en las personas de edad avanzada y en numerosos trastornos neurodegenerativos, como el parkinsonismo, encefalitis de cuerpos de inclusión, demencia pugilística, parálisis supranuclear progresiva (PSA), etc. Los ovillos de degeneración neurofibrilar y sus principales componentes reflejan una desorganización del citoesqueleto de las neuronas de los pacientes con EA.

Mientras que la distribución de beta amiloide es aleatoria y no sigue aparentemente ningún patrón, los ovillos neurofibrilares, por el contrario, sigue un patrón de afectación regional totalmente predecible, con mínimas diferencias entre individuos, lo que ha llevado a determinar varias etapas histopatológicas tempranas y tardías de la misma.

El establecimiento de los estadios de la enfermedad fue realizado por los esposos Braak, Heiko y Eva, en 1991, quienes demostraron que la ubicación de los ovillos podía emplearse para definir seis etapas distintas de la enfermedad. Los Braak realizaron el descubrimiento mediante la autopsia clínica de más de 800 cerebros, calculando que la patología de Alzheimer puede tardar 50 a más años en avanzar desde las etapas I y II, asintomáticas, hasta las V o VI, las más graves de todas.

La etapa cero implica la ausencia o escasez de ovillos, y las etapas I-VI muestran el aumento y propagación de los ovillos en las regiones del cerebro donde se produce el pensamiento.

Estadios I y II o estados preclínicos o también llamados transentorriños. Se caracterizan por la escasa y moderada presencia de ovillos neurofi-

brilares en la región transentorrinal y en la región entorrinal e hipocampo, respectivamente. Ambos estadios no están asociados a ninguna sintomatología clínica.

Estadios III y IV. Se caracterizan por una severa afectación de la capa superficial entorrinal (estadio III), y de la capa profunda de la región entorrinal (estadio IV), la cual recibe información desde el hipocampo y transfiere los datos de regreso al isocortex. Las alteraciones en estas dos capas de la región entorrinal destruyen la transmisión de la información desde el isocortex al hipocampo y viceversa, e interrumpen los circuitos límbicos. Estos dos estadios se asocian con una sintomatología clínica de Alzheimer moderado, y son conocidos también por estadios límbicos.

Por último, los estadios V y VI o también llamados estadios isocorticales, se caracterizan por el progresivo deterioro del hipocampo y de las áreas de asociación, llevando a la alteración de la memoria y de las funciones cognitivas, e incluso funciones del lenguaje, motoras, visuales, etc. Estos estadios nos ayudan como criterios neuropatológicos para confirmar la EA.

La angiopatía amiloide es un acompañante casi invariable de la EA, aunque puede observarse también en cerebros de personas sin esta enfermedad. El amiloide depositado en la pared de los vasos cerebrales procede de los mismos precursores que los núcleos centrales de amiloide de las placas.

La degeneración gránulovacuolar es la formación de vacuolas citoplasmáticas claras intraneuronales, de pequeño tamaño, unas 5 micras, que contienen, cada una de ellas, un gránulo argirófilo. Aunque se pueden observar en el envejecimiento normal aparecen en mayor abundancia en el hipocampo y el bulbo olfatorio en pacientes con EA.

Los cuerpos de Hirano que se observan especialmente en la EA, son cuerpos eosinófilos alargados y esmerilados, formados por tramas paracristalinas de filamentos engarzados, cuyo componente principal es la actina. Se observan con mayor frecuencia en las células piramidales del hipocampo.

En todo cerebro de Alzheimer se debe valorar cuidadosamente el estado del polígono de Willis. La presencia de placas de ateroma en las arterias del polígono y la reducción notable de su calibre justifica la presencia de infartos lacunares múltiples de pequeño tamaño, que contribuyen de una manera decisiva a la aparición de la demencia. La importancia de las lesiones isquémicas asociadas a ovillos y a placas, para que aparezcan los síntomas de la enfermedad fue enfatizada por Snowdon. Las lesiones propias de Alzheimer (ovillos y placas) aisladas, sólo producían demencia en el 57% de los casos, mientras que si se asociaban a un infarto lacunar tan sólo, la demencia se elevaba al 93% de los casos.

Etiología y patogenia

En teoría son muchas las causas que podrían desencadenar la EA y muchos los mecanismos patogénicos por los cuales se llega al deterioro funcional y morfológico del cerebro. Esto indica que el Alzheimer es una patología muy compleja, y que incluso podrían existir diferentes tipos de EA, según su origen, evolución, regiones cerebrales afectadas, etc. La demencia que observamos sería una vía final común de la EA.

Aunque es difícil precisar cuáles son las causas o el verdadero origen del proceso patológico, existen diversas teorías etiológicas que pretenden explicar la aparición de la EA.

Tóxicos. Se han buscado agentes externos que pudieran producir alteraciones fibrilares en el SNC y se ha encontrado que el aluminio es capaz de provocar, experimentalmente, la degeneración neuronal y la acumulación de proteínas. También existe un tipo de complicación demencial en algunos enfermos renales sometidos a diálisis repetidas, probablemente debido a la absorción de aluminio. Hay que señalar que se ha comprobado que tanto el consumo habitual de antiácidos con hidróxido de aluminio, como el consumo de alimentos cocinados en recipientes de aluminio, no está relacionado con la aparición de Alzheimer.

Como tóxicos de origen vegetal, se ha prestado especial atención a las

cicadinas, productos de diversas especies de cícadas, vegetales muy frecuentes en las islas del Pacífico (isla de Guam) donde existe una alta tasa de demencias y otras enfermedades neurodegenerativas.

Infecciones. Aunque no se ha podido todavía probar ninguna teoría, algunos autores describen la EA como una enfermedad causada por algún virus lento desconocido o por algún tipo de prión. Los priones son 'proteínas ancestrales' capaces de replicarse haciendo que se produzcan duplicados proteicos insolubles y tóxicos para las neuronas. Estos agentes infecciosos producirían alteraciones neurofibrilares y muerte celular. La posible capacidad infecciosa de los priones viene dada porque existen diferentes enfermedades de características semejantes que pueden afectar a diferentes especies. En el 'mal de las vacas locas' o encefalitis espongiforme bovina, se comprobó que apareció al transmitirse el "*escrapie*" de la oveja a las vacas, mediante los piensos fabricados con despojos de ovejas infectadas, ocasionando en el ser humano la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, una demencia emparentada con el Alzheimer.

El grupo del español Valdivieso concede un papel importante al virus del herpes simple tipo I, cuyo acceso al cerebro estaría facilitada por la ApoE4 (Burgos y col. 2003).

Alteraciones genéticas. Son las causas más estudiadas actualmente. Tenemos dos tipos principales de EA, atendiendo a la herencia. Por un lado existe la EA familiar, que se hereda de forma dominante, en un determinado grupo de familias. La enfermedad se presenta siempre en los miembros afectados, tratándose de familias en general bien conocidas dentro de la sociedad durante generaciones.

Por otro lado se encuentra la EA esporádica, en donde algún o algunos genes pueden mutar y heredarse, dando una mayor susceptibilidad a padecer la enfermedad, cuando ciertos factores externos o internos induzcan su desarrollo, sin que ningún individuo puede conocer si padecerá o no la EA, aunque posea esos genes de susceptibilidad.

En la EA esporádica, el gen implicado es el que dirige la síntesis de la Apolipoproteína E. De él se conocen tres alelos o formas diferentes: E2, E3, E4. Cuando existe uno o dos genes ApoE4, el riesgo de padecer EA se multiplica varias veces, pues la funcionalidad de la ApoE4 es distinta de la 2 y la 3. El mecanismo patogénico de acción de esta anomalía ApoE4 parece múltiple. Por un lado produciría un metabolismo lipídico aberrante, ya que es la única lipoproteína en el SNC capaz de transportar lípidos, incluidos colina y ésteres de colina, dando lugar a modificaciones en las membranas y alteraciones del transmisor acetilcolina. Por otro lado, originaría alteraciones estructurales, ya que se observa que la ApoE4 se une a proteínas del citoesqueleto neuronal y también forma agregados con el amiloide. La mitad o más de los casos de Alzheimer esporádico pueden estar ligados al gen del cromosoma 19.

Otras causas etiológicas. Consideradas por algunos autores, puede ser la anoxia y/o las alteraciones vasculares originadas por traumatismos (demencia pugilística, traumas craneoencefálicos en el nacimiento o la infancia) o las reacciones autoinmunes.

Si en vez de considerar la etiología que origina la EA, nos interrogamos en su patogenia, las hipótesis son variadas.

Degeneración neurofibrilar

La degeneración neurofibrilar provoca la disfunción y la muerte celular por acumulación del amiloide extracelular y la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares. Se apoya esta teoría en numerosos estudios morfológicos que demuestran la estrecha correlación entre el número de placas y, sobre todo, de ovillos, con el grado de demencia.

Desentrañar la relación de la EA con respecto al amiloide y la *tau*, que se encuentran en placas y ovillos, respectivamente, ha originado corrientes de opinión, estableciéndose dos bandos, denominados baptistas y tauistas, como si se tratara de una auténtica guerra santa. Como señala Snowdon el problema es separar la causa del efecto. ¿La acción tóxica de beta amiloide, como

consideran los baptistas dirigidos por Tanzi, destruye las neuronas?, o ¿acaso, como defienden los tauistas dirigidos por Roses, el acumulo de amiloide no es más que una consecuencia, un mero indicador de la muerte neuronal provocada por el depósito intracelular de proteína *tau*? La hipótesis *tau* se basa en parte en los famosos estudios sobre autopsias de los esposos Braak, que pusieron de manifiesto que los ovillos y su ubicación podían emplearse para trazar las etapas de la enfermedad. El debate no es sólo académico sino de un enorme interés práctico, ya que conocer el mecanismo preciso de formación de las placas y de los ovillos podría conducir a una terapia eficaz.

Estudios experimentales recientes parecen resolver el conflicto, al mostrar como el depósito extracelular de amiloide incrementa la formación de ovillos intracelulares, derivados de las proteínas *tau* anormalmente fosforiladas. Para Gamblin y col. (2003) el proceso se realizaría mediante la activación de caspasas por el amiloide, responsables de una degradación patológica de los filamentos *tau*, que conlleva su precipitación intracelular en forma de ovillos.

Alteraciones metabólicas

Se han encontrado alteraciones metabólicas y de la respiración celular en las neuronas de la EA, así como en el envejecimiento, especialmente en determinados territorios y neuronas. En las regiones corticales frontales y en el hipocampo se ha encontrado una disminución intensa en la utilización de glucosa y de oxígeno. También se han descrito alteraciones en el metabolismo de los lípidos (ésteres de colina), que se explican por la presencia de diferentes apolipoproteínas E que transportan los lípidos con desigual eficiencia, lo que ocasiona alteraciones de las membranas y lesiones neuronales. Las alteraciones en la síntesis proteica o en la posterior metabolización de las proteínas, son las más importantes, discutiéndose si estas alteraciones son primarias o secundarias a la neurodegeneración.

Alteraciones de los neurotransmisores

Las neuronas que mayoritariamente se afectan son las neuronas colinérgicas, cuyo neurotransmisor es la acetilcolina (AC). Esto dio paso a la primera teoría

etiopatogénica de la EA, la 'teoría colinérgica'. La acetilcolina es sintetizada por la enzima colinacetiltransferasa (CAT) y la mayor fuente de CAT es el núcleo de Meynert, unas de las primeras zonas que se altera. Existe una correlación entre la disminución del nivel de CAT con los trastornos de la memoria y otras funciones cognitivas de la EA. La recuperación de los niveles de AC y CAT, mejora los síntomas de la enfermedad. Esta es la base de algunos de los tratamientos actuales.

Con respecto a los receptores colinérgicos se han observado variaciones dependientes del tipo receptor, así mientras que el M1 no parece presentar alteraciones, el M2 está disminuido. Los receptores nicotínicos están disminuidos también.

Otros sistemas neurotransmisores disminuidos son el serotoninérgico, noradrenérgico y dopaminérgico. Todos ellos tienen papel regulador de las células corticales. La serotonina está disminuida en la corteza cerebral y selectivamente en otras áreas. Su alteración parece estar relacionada con la presencia de depresión y agresividad. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina se utilizan con éxito contra la depresión en la EA.

Las células piramidales de la corteza cerebral y del hipocampo utilizan el glutamato como neurotransmisor (neurotransmisión glutamatérgica) y poseen un gran número de receptores para glutamato en sus membranas. Las alteraciones de estos receptores pueden causar la muerte neuronal por toxicidad, a través de una cascada de cambios metabólicos que termina con la entrada masiva de calcio en la célula, lo que lleva a pensar que la utilización de bloqueantes glutamatérgicos pueda retardar la muerte neuronal en la EA.

Constituyen las teorías más aceptadas y se basan en la involución específica de ciertas neuronas colinérgicas (teoría colinérgica), aminérgicas, aminoacidérgicas y peptidérgicas.

Desde hace más de medio siglo se conoce la existencia de una involución del sistema colinérgico en las alteraciones cognitivas, y mediante estudios

anatomopatológicos, se puso de manifiesto una involución de los núcleos colinérgicos del cerebro basal anterior en los cerebros de enfermos de EA. La carencia de regulación colinérgica de las neuronas corticales parece ser la causa de la demencia, aunque el déficit también afecta a otros sistemas neurotransmisores que funcionan mediante dopamina, adrenalina, noradrenalina, serotonina o péptidos.

Las más recientes teorías neurotransmisoras señalan como lesiones primarias de la EA a las producidas por la hiperactividad de las neuronas corticales, que emplean como neurotransmisores aminoácidos excitadores como el glutamato. La neurotoxicidad neuronal provocaría a su vez una desregulación moduladora, especialmente colinérgica, en las neuronas corticales. El exceso de excitación alteraría a mensajeros intracelulares, especialmente el calcio, el óxido nítrico y los derivados del ácido araquidónico, que conducirían a una disfunción y muerte neuronal.

Alteraciones de factores de crecimiento/envejecimiento

Alois Alzheimer pensó que la enfermedad por él descrita podría tratarse de una forma de envejecimiento acelerado. Esta teoría, rechazada durante mucho tiempo, ha cobrado actualidad, al descubrirse toda una serie de factores que favorecen o retrasan el envejecimiento.

Factores de crecimiento que son los responsables del mantenimiento de las funciones y de la plasticidad -capacidad de adaptación- neuronal en condiciones fisiológicas y en condiciones patológicas. Estos factores, en la edad juvenil y adulta, modelan los circuitos y las conexiones sinápticas para realizar las funciones en condiciones óptimas. También, son los responsables de los cambios adaptativos que realizan las neuronas para llevar a cabo diferentes funciones y para compensar las pérdidas neuronales en la senectud. Se puede decir que la neurodegeneración radica en un déficit de factores de crecimiento. Los procesos de memoria y otros procesos de comunicación celular, además de estar basados en procesos de neurotransmisión tienen también su origen en fenómenos de comunicación celular debidos a factores tróficos.

En la EA, de una manera genérica, se ha observado que existe un déficit de factores de crecimiento y un superávit de factores de envejecimiento, siendo considerado por muchos autores como la clave de la neurodegeneración, no sólo en la EA, sino en otras enfermedades neurodegenerativas. Es muy larga la lista de factores de crecimiento celular y de factores de envejecimiento celular que tienen gran importancia en la senilidad y, especialmente, en la génesis de la EA.

Por ejemplo, los factores de crecimiento nervioso NGF (factor de crecimiento neural) y neurotrofinas NT3 y NT4 y NT5 tienen gran importancia en el mantenimiento de las neuronas colinérgicas; los neurotransmisores reguladores (acetilcolina, aminas, péptidos) y especialmente algunos neuropéptidos como la neurotensina, neuromedinas y los IGF (factores de crecimiento parecidos a la insulina), ejercen un papel fundamental en la adaptación y la respuesta neuronal en los circuitos cognoscitivos. Muchas proteínas de transporte y del citoesqueleto (ubiquitinas, apolipoproteína E, proteína *tau*) son neuroprotectoras y su falta o anomalía producen muerte neuronal. En el único ensayo humano de enfermo de Alzheimer tratado con NGF, se ha observado mejoría clínica, confirmando la mejora morfofuncional de estas moléculas en casos experimentales.

Respecto a los factores de envejecimiento, se piensa que en la EA se han incrementado los procesos muerte celular, tanto de la denominada apoptosis, o muerte celular programada, como la necrosis o muerte celular inducida por agentes extracelulares. Los factores de apoptosis y los factores de destrucción celular están aumentados en la EA. Los factores mitocondriales y productores de estrés oxidativo están aumentados. Merece un capítulo especial el Ca^{2+} intracelular, que es fundamental tanto para desarrollar, mantener y adaptar una neurona, como para destruirla. La exacta acumulación o movilización del calcio en compartimentos intra y extracelulares, y su unión a proteínas estructurales y enzimáticas durante periodos de milisegundos nunca debe ser alterada, so pena de llegar a una alteración irreversible de la neurona.

Por último, hay que señalar que algunas macromoléculas externas al SNC que circulan por el torrente sanguíneo (interleuquinas, interferones, etc.) pueden acelerar o desencadenar el proceso de acumulación de proteínas fibrilares, pues se han encontrado en las placas. Asimismo, se han descubierto, en fechas muy recientes, factores que inhiben el crecimiento neuronal, oponiéndose a la regeneración o adaptación.

La mayoría de las hipótesis anteriormente descritas han ido evolucionando conforme se hacían nuevos descubrimientos y han llegado a concluir que el hecho determinante es la involución neuronal selectiva de algunas regiones cerebrales, probablemente porque existe una vulnerabilidad especial de determinadas neuronas. Las neuronas especialmente afectadas (primaria o secundariamente) son las del lóbulo límbico y las de sus regiones reguladoras.

Cada vez se va apuntando, con hallazgos y experiencias más convincentes, que la EA no sólo es un síndrome en el sentido médico de la palabra, sino que existen diferentes subtipos tanto clínicos, como anatomopatológicos o bioquímico-farmacológicos.

Los resultados de trabajos de los últimos años señalan que la EA es una vía final común de diferentes procesos de etiología variable, endógena o exógena, en neuronas concretas más vulnerables. El stress oxidativo podría ser la clave que explicara de una manera más convincente la patogenia del Alzheimer, pudiendo ser el punto de encuentro donde confluyen todos los mecanismos patogénicos conocidos. (Smith, 2002).

Diagnóstico clínico

Hoy en día, aunque se ha avanzado mucho, el diagnóstico clínico de la EA sigue siendo de presunción y se realiza por exclusión de cualquier otra causa de demencia, ya que su diagnóstico de certeza es postmortem.

En la actualidad no se posee todavía ninguna prueba o marcador que sea exclusivo para la EA, aunque sí herramientas que facilitan que el diagnóstico sea cada vez más objetivo y precoz.

Para realizar un diagnóstico in vivo de la EA los pacientes deberán presentar un cuadro demencial de comienzo insidioso y un deterioro lento progresivo. El momento exacto del inicio del cuadro es difícil de precisar y, además, se caracteriza por la ausencia de síntomas y signos y de exploraciones complementarias, que sugieran que la demencia pudiera ser debida a otra enfermedad cerebral o sistémica como hipotiroidismo, hipercalcemia, deficiencia de vitamina B12, deficiencia de niacina, neurosífilis, hidrocefalia normotensiva o hematoma subdural.

Los criterios de diagnóstico de la EA están estandarizados y sus criterios son internacionales. Los más utilizados son los del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y de Comunicación (*National Institute of Neurological and Communitative Disorders*) y la Asociación de Accidentes Vasculares, Alzheimer y enfermedades relacionadas (*Stroke and Alzheimer's and Related Disorders Association*) de Estados Unidos (NINCDS-ADRDA) y los de la Asociación de Psiquiatría Americana (*American Psychiatric Association -APA*) a través del desarrollo del Manual de diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales (*Diagnostic and Satatistical Manual of Mental Disorders -DSM-IV*).

Las técnicas de diagnóstico por la imagen, la electroencefalografía y la determinación de marcadores bioquímicos periféricos, constituyen hoy día importantes ayudas para el diagnóstico clínico de la EA.

El desarrollo tecnológico nos permite actualmente visualizar algunas regiones del cerebro, o todo el cerebro, partiendo de la captación de señales que emiten determinadas moléculas (preexistentes o introducidas en el mismo), de su análisis y de su procesamiento informático. Esta tecnología nos proporciona una imagen del cerebro de cada paciente que se puede comparar con las de otros controles seniles o típicas de otras enfermedades, así como datos cualitativos y cuantitativos de la existencia, captación, metabolización, etc., de determinadas moléculas que son las que proporcionan las señales y que pueden estar alteradas en determinados procesos patológicos. Tres técnicas son las más empleadas: la resonancia magnética, la tomografía de emisión de positrones y la tomografía de emisión de fotones simples.

La Resonancia Nuclear Magnética (RM o RNM) es una técnica no invasiva, que se considera, para la mayoría de los investigadores, muy útil para el diagnóstico y seguimiento de la EA, incluso en sus fases más iniciales.

La Espectroscopia de Protones puede identificar y cuantificar moléculas específicas de las neuronas como el N-acetil-aspartato, neurotransmisores, componentes de membranas como la colina, etc. Estas moléculas disminuyen en la EA más que en la senilidad fisiológica. Determina el volumen de distintas regiones cerebrales, lo que nos proporciona un importante índice de su grado de atrofia. En su contra está una baja sensibilidad y un coste elevado. Para mejorar la técnica y su rendimiento práctico, se están desarrollando diferentes protocolos de utilización de los equipos, mejoras técnicas y combinación de pruebas.

Las técnicas de Tomografía de Emisión de Positrones (PET, *positrón emission tomography*) y la de emisión de fotones (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) se basan en la introducción de moléculas radiactivas, de vida media muy corta, que emiten positrones o fotones que son recogidos por un escáner, produciéndose registros de densidad y mapas de localización. Proporcionan una valiosa información sobre flujo sanguíneo, captación celular de glucosa, receptores para determinados neurotransmisores y sobre enzimas relacionadas con la neurotransmisión, como las colinesterasas. Actualmente, se investiga sobre técnicas que puedan marcar, incluso, las placas de amiloide, con lo que se podrían obtener diagnósticos muy precoces, mucho antes de que se presentasen las alteraciones clínicas.

Los exámenes con PET y SPECT tienen unos costes elevados, por el equipo utilizado y la necesidad de un laboratorio de medicina nuclear; por ello, en cuanto se pudiesen establecer nuevas terapias preventivas o dilatorias del proceso patológico, en fases tempranas, sería necesario emplear los equipos de forma estricta según indicaciones muy precisas, que los estudios genéticos podrían establecer.

Las pruebas neuropsicológicas realizadas sistemáticamente con instrumentos validados, adaptados y sensibles, sirven para el diagnóstico, diagnóstico diferencial y la predicción de demencia en un alto grado, incluso con mayor fiabilidad en algunos casos según algunos autores.

La actividad eléctrica cerebral que recoge el EEG aunque no valorada como herramienta diagnóstica de EA durante mucho tiempo, en los últimos años se ha mostrado su beneficio cuando se analizan adecuadamente frecuencias y amplitudes de ondas *alfa* y *theta* generadas en ciertas regiones corticales ya que se correlacionan adecuadamente con alteraciones clínicas, patológicas y bioquímicas. Incluso, pudieran ser empleadas como predictoras de la evolución de trastornos cognitivos leves. En el avance de este método de diagnóstico subyace también un avance técnico en la recogida de señales, su cuantificación y su procesamiento. Esta técnica, aunque sea inespecífica, puede ofrecer buenos resultados en manos expertas y puede repetirse cuantas veces sea preciso, siendo de bajo coste.

La búsqueda de marcadores bioquímicos patognomónicos de EA continúa sin cesar, debido a su gran interés en varios aspectos: confirmación del diagnóstico, estudios epidemiológicos, identificación de subgrupos o subtipos de EA, valoración del progreso de la enfermedad y de su tratamiento, predicción de la evolución, etc.

El biomarcador ideal para la EA debería ser capaz de detectar un rasgo característico de la EA, poder ser validado en autopsia, tener sensibilidad y especificidad y ser reproducible. Si además de ser sencillo y no necesitar técnicas muy invasivas, es barato, sería el ideal a conseguir. Sin embargo, desgraciadamente todavía no se ha encontrado un marcador así. Los marcadores que están actualmente siendo investigados para su futura utilización en el diagnóstico clínico son: proteína *tau* (fosforilada y no fosforilada) y otras proteínas derivadas de neurofilamentos o sinapsis en LCR; proteína b-amiloide (1-40, 1-42 y el coeficiente 1-40/1-42) en LCR o suero o en músculo; proteína precursora de amiloide (APP) y sus derivados inmediatos en diversas células periféricas, factores neurotróficos en LCR y tejidos, 24S-hidroxi-cholesterol (cerebrosterol) en plasma, hemooxigenasa 1 en linfocitos.

Se han observado cambios en la isoforma CD45 de los linfocitos T periféricos, encontrándose una disminución del nivel de la isoforma CD45Ra, así como un incremento en la relación CD45Ro/CD45Ra sobre los linfocitos T CD4+ en los pacientes diagnosticados con probable Alzheimer, pudiendo utilizarse estos resultados como un posible test de diagnóstico de los casos de Alzheimer probable.

El tema de los marcadores genéticos es de máxima actualidad. Como hemos antes señalado existe un componente genético en la EA de tipo familiar (de inicio precoz) que tiene como etiología la alteración de determinados genes en los cromosomas nucleares 1 (gen de la presenilina II), 14 (gen de la presenilina I) y 21 (gen de la APP) o del cromosoma mitocondrial (genes para moléculas de la citocromo oxidasa o de la NADH deshidrogenasa). Se han caracterizado gran número de familias con mutaciones puntuales en alguno de los genes. En estos casos, el análisis genético aporta el beneficio científico de la tipificación del subtipo de EA pero no supone ninguna ventaja práctica, al no conocerse bien la patogenia de la EA en cuanto a las proteínas aberrantes que son expresadas, ni poseer algún tratamiento específico para estos casos. Sin embargo, para algunos pacientes, la ansiedad de no saber puede ser peor que la verdad, y aunque no existe tratamiento, el conocimiento del pronóstico puede servir para planificar mejor la vida, en aquellos pacientes que ellos mismos soliciten y acepten la información. En algunos hospitales se ofrece el test genético a las personas de familias consideradas de riesgo, realizando el test para las mutaciones que afectan a los cromosomas 14, 1 y 21. Si el test resulta positivo el paciente desarrollará probablemente la enfermedad antes de los 60 años.

En los casos de EA esporádica o tardía intervienen los genes del cromosoma 19 que codifican la apolipoproteína E u otros posibles genes del cromosoma 12. Pero así como en el Alzheimer precoz los genes provocan la aparición de la enfermedad, en el Alzheimer tardío los genes interactúan con los estilos de vida y la educación. El hecho de la existencia de alelos ApoE4 no es determinante para desarrollar en algún momento de la vida la EA, sino solo un factor de riesgo, luego su conocimiento por parte del paciente, a veces no resulta conveniente, ya

que como señala Snowdon vivir con el temor a una enfermedad que no se ha contraído, y que quizá nunca llegue a desarrollarse se cobra un precio elevado.

El estudio genético, en caso de realizarse, debe llevarse a cabo con todos los condicionantes éticos para no causar daño psicológico al paciente o sus familiares, evitando posibles repercusiones sociales, laborales o económicas o incluso en la contratación de seguros.

Diagnóstico postmortem

El diagnóstico en vida del paciente, como hemos visto, es muy difícil debido a la ausencia de marcadores específicos y sólo es posible un diagnóstico de 'posible Alzheimer'. El diagnóstico definitivo se realiza mediante un estudio anatomopatológico postmortem. Aplicándose diferentes métodos de diagnósticos. Unos topográficos como el de Braak y Braak, y otros semicuantitativos como el CERAD ('*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*'), o de Khachaturian. Tanto el criterio de CERAD, como el de Khachaturian, se basan en un número específico de placas seniles relacionados con la edad y en un grado limitado de ovillos neurofibrilares en la neocorteza. Igualmente, ambos necesitan un diagnóstico clínico de demencia.

Las áreas analizadas según el criterio CERAD son el giro frontal medio (área 9), giro temporal superior y medio (área 21 y 22), lóbulo parietal inferior (áreas 39/40- partes 7 y 19), giro cingular anterior (área 24), hipocampo, amígdala y corteza entorrinal, parte media del cerebro, incluyendo la sustancia negra. Este método, además, mide las manifestaciones cognitivas primaria de la EA como el lenguaje, la memoria y la praxia a lo largo de un espectro de la gravedad del trastorno, llegando a diferencias bien entre los sujetos normales y los pacientes con demencia leve o moderada.

El método tiene 4 posibilidades utilizando un campo microscópico de 100X: 1) ausencia de placas; 2) presencia de 2 a 3 placas por campo; 3) de 6 a 7 placas por campo; y 4) que muestre un número superior a 15 a 20 placas por campo. Por los datos obtenidos de los individuos normales y con alteraciones de demencias, el CERAD confeccionó el siguiente diagrama:

Respecto a la edad se establecen tres grupos, menores de 50 años, entre 50 y 75 y mayores de 75 años, que al relacionarlos con la cantidad de placas presentes se obtienen 12 posibilidades, que junto con los datos clínicos son importantes para el diagnóstico final. Este método da 4 diagnósticos definitivos:

"Normal": cuando no hay evidencia histológica de EA (0) y sin historia clínica de demencia.

"Probable": en los casos incluidos en el grupo B (según edad) con síntomas clínicos de deterioro demencial.

"Posible": los casos incluidos en el grupo A (según edad) con historia clínica de demencia. Se incluyen también los que tienen las condiciones B y C pero sin clínica de demencia.

"Definitivo": los casos incluidos en el grupo C (según edad), con historia clínica de demencia, presencia o no de otros desórdenes neuropatológicos causantes de demencia.

Es importante no confundir los términos probable, posible y definitivo desde el punto de vista anatomopatológico con los que se utilizan en el diagnóstico clínico.

El método de Khatchaturian realiza el diagnóstico en 3 regiones de la neocorteza (frontal, temporal y parietal), hipocampo, amígdala, ganglio basal, sustancia negra, corteza cerebral y médula espinal. Los criterios de diagnóstico mirando en las tres regiones de la neocorteza son:

Pacientes menores de 50 años, más de cinco placas y ovillos neurofibrilares, por campo de 200 aumentos.

Pacientes entre 50 y 65 años, ocho o más placas, por campo de 200 aumentos y con o sin ovillos.

Pacientes entre 65 y 75 años, 10 o más placas por campo y con o sin ovillos.

Pacientes mayores de 76 años, más de 15 placas por campo, con o sin ovillos igualmente.

Las diferencias entre ambos métodos radican en que el método de Khat-chaturian nos permite hacer un diagnóstico en ausencia de historia de demencia y sin la presencia de ovillos neurofibrilares, particularmente en mayores de 75 años, mientras que el CERAD se limita sólo a la cuantificación de placas neuríticas, así como el requerimiento del máximo grado de implicación en cada una de las áreas corticales.

Tratamiento

Actualmente no se busca un fármaco milagroso que cure o que corrija la sintomatología de una enfermedad incurable, sino que se buscan fórmulas para prevenir la neurodegeneración, compensar las alteraciones funcionales de la EA conforme avanza el proceso y mantener al enfermo en condiciones de que pueda subvenir a sus necesidades básicas de la vida diaria en la mejor manera y durante el mayor tiempo posible, intentando mantener la mejor calidad de vida tanto del enfermo como de sus cuidadores.

El tratamiento de estos enfermos debe ser global y personalizado:

Global, tanto con actuaciones farmacológicas como no farmacológicas, ya que el mantenimiento de la salud física es tan importante como la corrección de las alteraciones mentales y del comportamiento, primarias o secundarias que van apareciendo.

Personalizado, ya que este proceso neurodegenerativo cursa de manera progresiva y en cierto modo errático, dependiendo de los centros afectados según avanza el proceso, y los de distintos procesos asociados.

El tratamiento global debe comprender también la atención al cuidador del paciente. Cuanta menos "carga" soporta este último o cuanto más

se pueda sobreponer a ella, la situación del enfermo será mejor tanto en su calidad de vida como en su capacidad para responder a estímulos positivos o al tratamiento. Del mismo modo, las ayudas sociosanitarias en alimentación, tareas de la vida diaria (lavar y vestir al paciente, pasearle, etc.), rehabilitación, fisioterapia, reaprendizaje, etc., son tratamientos ya obligados en cualquier enfermo EA y entran en el concepto de atención global.

Tratamientos farmacológicos

Se han realizado numerosos avances parciales en el tratamiento de la EA, mediante fármacos que retrasan la progresión de la enfermedad, encontrándose en el arsenal terapéutico gran número de ellos, lo que pone de manifiesto que no se ha llegado a descubrir todavía un tratamiento definitivo.

La teoría colinérgica de la EA ha sido la que ha tenido mayor impacto patogénico y terapéutico en la historia de esta demencia. Desde su enunciación, cientos de laboratorios se lanzaron, en todo el mundo, a la búsqueda de fármacos para aumentar la neurotransmisión colinérgica que, además, parece que tiene un efecto neuroprotector, por estimulación de la producción de factores de crecimiento y la disminución de la muerte neuronal. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa aumentan la vida media de la acetilcolina liberada por los terminales colinérgicos remanentes, amplificando la estimulación de los receptores. En la mayoría de los pacientes son útiles tanto en las fases iniciales como en las avanzadas. Actualmente se utilizan el donepecilo, la rivastigmina y la galantamina. La tacrina aunque fue la primera que se descubrió, dejó de utilizarse por su alta toxicidad hepática.

Se están investigando agonistas colinérgicos post-sinápticos tales como los agonistas de receptores muscarínicos M1/M3/M4, que son los productos más buscados, ya que se consideran los idóneos para la EA, al activar selectivamente los receptores postsinápticos en las neuronas cerebrales. Se está demostrando que la activación M1-M4 no solo mejora la neurotransmisión sino que disminuye la patología amiloidea.

Los antagonistas de receptores muscarínicos M2 tratan de bloquear el sistema inhibitorio presináptico de formación/liberación de acetilcolina.

Durante muchos años se consideró perjudicial la nicotina y los agonistas nicotínicos, por sus efectos secundarios y por su capacidad adictiva, al tiempo que se minimizaban los defectos nicotinérgicos en la EA. En los últimos años se ha observado que la exposición a la nicotina retrasa el comienzo del Alzheimer, lo que ha provocado numerosas investigaciones para tratar de buscar el posible efecto neuroprotector de la nicotina. Este fenómeno ha sido ampliamente debatido pero no se ha alcanzado ningún consenso. Sin embargo, no se compensan los efectos beneficiosos de la nicotina del tabaco con el daño vascular que ocasiona, que desempeña un importante papel en las manifestaciones clínicas de la EA, tal y como demostró Snowdon.

Otros tratamientos neurotransmisores

Las funciones cerebrales superiores no sólo son reguladas por el sistema neurotransmisor colinérgico sino por otros sistemas neurotransmisores adrenérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos y peptidérgicos. Sin embargo no se han obtenido todavía resultados muy positivos.

Substancias nootrópicas: Los "nootrópicos", cuyo mecanismo de acción se desconoce, parecen mejorar algunos parámetros cognitivos y comportamentales en las primeras fases de la EA.

Fármacos neurotróficos y nuevas terapias neurotróficas (terapias celulares y génicas). El conocimiento de que el déficit de factores neurotróficos es una de las piezas fundamentales en la génesis de las enfermedades neurodegenerativas, en general y, en especial, de la EA, ha conducido al intento de normalizar el nivel de estos factores en cerebro por diferentes medios. Los factores neurotróficos que se pueden teóricamente emplear en la EA son diversos, desde la familia de las neurotrofinas (NGF, NT3/4, BDNF) hasta sustancias como las IGFs, FGF y otros péptidos gliales o neuronales, tal como se ha probado en numerosos modelos experimentales. El gran pro-

blema de su utilización es su administración, ya que los péptidos tienen una vida media corta y no atraviesan la barrera hematoencefálica. Además, algunos factores o sus análogos pueden activar receptores para factores de "crecimiento celular" que podrían disparar reacciones oncogénicas en algunas células.

También se ha ensayado experimentalmente la terapia génica, inoculando mediante un vector viral el gen del NGF en células remanentes colinérgicas o gliales, que ya no expresan gran cantidad de ARN mensajero para NGF, o en otras células regionales que no lo expresaban pero que después de la operación podrían hacerlo para suplir el déficit de la zona. Estas aproximaciones terapéuticas pueden parecer todavía futuristas pero se espera que alcancen plena vigencia en pocos años.

Tratamientos antiamiloides

La amiloidogénesis y la neurodegeneración tienen una relación cierta pero todavía no está aclarada. Este tipo de terapia se ha actualizado mucho, gracias a los resultados de diversas investigaciones en modelos experimentales (animales seniles y ratones transgénicos que aumenta la expresión de APP humano), que han demostrado la prevención en la formación de depósitos de amiloide, y la detención del crecimiento de los mismos cuando se había iniciado ya el proceso, mediante la inmunización producida por inyecciones de amiloide.

La vacuna fabricada con péptidos sintéticos de amiloide ha sido ensayada en voluntarios humanos, en un intento de que la reacción inmunológica subsiguiente con la producción de anticuerpos antiamiloides redujera el depósito de amiloide, pero el desarrollo de inflamación cerebral en 15 voluntarios de los 360 que fueron vacunados, obligó a suspender el ensayo.

La microglía interviene en la limpieza del amiloide del cerebro pero, a su vez, lo hace a través de una activación que produce unos efectos similares a la respuesta inflamatoria del cerebro, que parece estar implicada en la génesis de la EA. Por ello es necesario un estudio previo de esta patología inflamatoria en la EA antes de utilizar la inmunización como tratamiento.

Por otra parte se están poniendo por fin de manifiesto los factores que regulan la formación de amiloide y el metabolismo del APP, y se espera que de estos estudios salgan algunas dianas asequibles y/o medicamentos que puedan impedir o regular el proceso de manera que se mantenga el posible poder neuroprotector y se elimine al mismo tiempo el papel tóxico neuronal.

Tratamientos antiapoptóticos

Aunque todavía existen muchas razones para dudar de la importancia de la apoptosis (o muerte celular programada) en la EA, se trata de desarrollar una terapia basada en la inactivación de la apoptosis.

La proteína p53 juega un importante papel en la producción del daño celular que lleva a su muerte. Se sabe que es activa en células cancerígenas: el gen defectuoso de esta proteína p53 llevan a las células a crecer en lugar de agonizar. El conocimiento del papel desarrollado por la p53 podría suponer una nueva línea de tratamiento de las enfermedades cerebrales.

Se han desarrollado una serie de compuestos que inhiben la proteína p53 en el cerebro. En el estudio con células y con animales se ha visto que el compuesto protege de los daños al cerebro, manteniendo las células vivas. Se ha visto que ratas que han sufrido golpes y a quienes se le ha suministrado el compuesto han sobrevivido más tiempo que aquellas a las que no se les suministró. En otro estudio, se vio que el compuesto protegía al cerebro del beta-amiloide, proteína tóxica asociada a la EA.

Tratamientos antiestrés oxidativo

En la lucha contra el envejecimiento se han empleado gran cantidad de sustancias y procedimientos sin que se haya conseguido ningún avance significativo. La supresión del tabaco, la corrección de las grasas y colesterol de la dieta, la nutrición adecuada de los ancianos (calorías, proteínas, vitaminas), el ejercicio físico adecuado a cada edad, y las medidas higiénicas, son las normas que parecen más correctas y adecuadas para prevenir el estrés oxidativo y el buen funcionamiento neuronal, aunque podrían utilizarse ciertas sustancias antiestrés oxidativo. Los efectos de los antioxidantes son muy variados ya que

mejoran la neurotransmisión y la producción de factores tróficos, así como previenen el depósito de amiloide y mejoran la homeostasis del calcio.

Tratamiento de las alteraciones neurofibrilares

En los últimos meses se está intentando poner en marcha una nueva línea de tratamiento intentando regular o disminuir la producción de ovillos neurofibrilares impidiendo la fosforilación excesiva y la acumulación de la proteína *tau*. Las experiencias están todavía en fase muy inicial.

Otros tratamientos farmacológicos de la EA

Además de los tratamientos etiopatogénicos mencionados, determinados fármacos se han visto potenciados en los últimos tiempos como realmente eficaces en el Alzheimer. Entre ellos podemos mencionar:

- a) Estrógenos. Las iniciales observaciones de que las mujeres bajo terapia estrogénica substitutoria, para combatir los cambios patológicos postmenopáusicos tenían menos probabilidad de padecer EA, se han transformado en firmes evidencias del efecto neuroprotector de estas sustancias. El mecanismo de acción de los estrógenos es múltiple, aumentando la concentración citoplasmática de proteínas antiapoptoicas y mejorando la función mitocondrial, facilitando el flujo sanguíneo y la eliminación de amiloide por la microglía y favoreciendo la neurotransmisión colinérgica. Un estudio realizado en mujeres tratadas con estrógenos, después de la menopausia, muestra una protección contra la disminución de la memoria y un descenso del riesgo de padecer la EA, frente a mujeres menopáusicas no tratadas. Este estudio le lleva a proponer el tratamiento con estrógenos para paliar los déficits cognitivos durante el envejecimiento en la mujer.
También se está investigando el efecto de los andrógenos aunque no hay resultados definitivos.

- b) Medicamentos favorecedores del flujo sanguíneo cerebral. Aunque es clásica la diferenciación de las demencias en vasculares y neurodegenerativas, existe un porcentaje de demencias mixtas y, además, se com-

prueba que cuando un paciente con lesiones de Alzheimer tiene añadida isquemia, la aparición de la demencia es mucho mas frecuente. Hace años era de obligada prescripción por el clínico a los ancianos algún vasodilatador cerebral; esto desapareció por el elevado costo de los tratamientos y porque varios estudios demostraron muy poco efecto preventivo de trastornos cerebrovasculares. Sin embargo, hoy en día sería cuestión de replantearse estos tratamientos, ya que además del componente arteriosclerótico asociado, propio de la edad, se ha demostrado cómo el amiloide al depositarse en las paredes vasculares provoca una reducción del calibre.

- c) Antiinflamatorios. Se ha discutido bastante si la EA puede calificarse de enfermedad inflamatoria o no. Se ha demostrado una reactividad de los linfocitos T frente a los depósitos de amiloide, que se incrementa con la edad, lo que no sólo tiene implicaciones en el diseño de una posible vacuna frente al Alzheimer, sino además en la terapéutica, al encontrarse que los AINES son capaces de disminuir los niveles de beta amiloide en ratones.
- d) Reguladores de la homeostasis del calcio. El uso de estos fármacos es un tema controvertido ya que si en la demencia vascular tienen un papel importante, en la EA su empleo es discutible.
- e) Antipsicóticos, anticonvulsivantes y antidepresivos para el tratamiento de síntomas secundarios tales como depresión, ansiedad, agitación, delirio, alucinaciones e insomnio.
- f) Otros fármacos. Se están ya realizando ensayos clínicos en Fase I, es decir en voluntarios sanos, con inhibidores de secretasas, de tipo Beta y Gamma, para evitar la vía amiloidogénica que produce los depósitos de amiloide.

A los tres fármacos comercializados en España, donezepilo, rivastigmina y galantamina, que producen un alivio moderado de los síntomas, se ha su-

mado la memantina, que parece más indicada en los estadios más avanzados de la enfermedad. Este medicamento estuvo disponible en las farmacias españolas a partir de enero de 2003. Actúa sobre receptores para el neurotransmisor glutamato y de esta manera impide el efecto tóxico de este transmisor sobre neuronas corticales, lo que parece frenar los síntomas de deterioro cognitivo y los trastornos de conducta en los enfermos de Alzheimer.

El Ginkgo Biloba es un árbol que apareció en la tierra hace unos 250 millones de años y es considerado como un auténtico fósil viviente, pues es el único representante vivo de un antiguo orden de coníferas ya extinguido. Sus hojas se utilizan en la medicina tradicional china desde hace miles de años y se ha demostrado que su uso mejora la memoria y las funciones cognitivas en su conjunto en personas con demencia, pudiendo ser utilizado incluso tanto para la prevención primaria como secundaria del Alzheimer.

Tratamientos no farmacológicos

Para enseñar la correcta aplicación de las terapias no farmacológicas, para el mejor manejo del enfermo y para disminuir la carga del cuidador, son de gran importancia las Asociaciones de Familiares de Enfermos de EA (Asociaciones de Autoayuda) y los Centros Especializados Alzheimer (Centros de día, Centros de respiro, etc.). Las terapias más eficaces son las que se realizan en los centros de día, por dos razones fundamentales: son practicadas por profesionales, y el paciente, aparte de relacionarse con otras personas, las acepta mejor que en el ámbito familiar.

Informar y formar a los cuidadores sirve tanto para prevenir complicaciones como para llevar a cabo los tratamientos de la mejor manera posible.

El estímulo del sistema nervioso central, a través de los órganos sensoriales, es muy importante para retrasar el desarrollo de la demencia: la terapia del ocio, organizando a los pacientes entretenimientos participativos, musicoterapia, trabajos manuales, punto, ganchillo, pintura, dibujos, escayola, barro, jardinería, siempre bajo la supervisión de alguien si ha de utilizar algún instrumento.

La escritura, cómo llevar un diario, realizar rompecabezas, organizar juegos colectivos: parchís, dominó, barajas, bingos. Si tuviera animales domésticos, hacerle partícipe de su cuidado.

Técnicas memorísticas, por medio de juegos sobre asociaciones, analogías, adivinanzas, refranes, ejercicios de descripción de objetos, asociación de parejas, etc. Resulta provechoso que el paciente cuente cosas del pasado, que hable sobre sus recuerdos.

El entrenamiento sensorial consistirá en estimular la visión (con objetos de diferentes formas y colores), el olfato (con flores, café, colonia), la audición (tocar un timbre, poner discos), el tacto (papel de lija, terciopelo, peluches) y el gusto (especias, sal, azúcar, sustancias amargas).

Estilos de vida y Alzheimer

En general, podemos considerar que, todas aquellas actividades que sirvan para retrasar el envejecimiento, en general, van a favorecer el retraso del envejecimiento cerebral, en particular.

Snowdon demostró en el famoso estudio de las monjas, que aquellas que habían disfrutado, a lo largo de su vida, de una formación superior y una más intensa actividad intelectual, tenían muchas menos probabilidades de contraer la EA. Incluso algunos cerebros, estudiados postmortem, que evidenciaron abundantes lesiones de placas y ovillos, correspondían a pacientes que no habían desarrollado la demencia. El entrenamiento cognitivo puede enlentecer significativamente el proceso de deterioro mental, según diversos estudios. Es conocido el efecto protector de la educación sobre el cerebro, según la teoría de la reserva funcional del mismo.

Ha sido enfatizada la importancia de una ingesta adecuada en energía y nutrientes en el Alzheimer. La ingesta inadecuada de vitaminas del grupo B y ácido fólico reduce la acción de la homocisteína, un aminoácido implicado en el desarrollo de la enfermedad. Esta terapia nutricional no sólo trata de mantener la forma física del enfermo sino de prevenir el desarrollo de la enfermedad.

El pescado y los productos del mar pueden disminuir el riesgo de padecer Alzheimer. El estudio ha seguido el historial médico de 1.674 personas con una edad alrededor de 68 años, durante 7 años, encontrando que una dieta rica en pescado tenía un efecto protector sobre el cerebro. Los hallazgos sugieren que, las personas mayores que comen pescado una vez por semana, tienen un 34 por ciento menos riesgo de desarrollar demencia. El alto contenido de ácidos grasos omega 3 en el pescado, ayudaría a estabilizar la concentración de fosfolípidos en las membranas neuronales, lo que podría mejorar la neurotransmisión.

El consumo moderado de vino durante las comidas previene diversas patologías asociadas al envejecimiento, especialmente el vino tinto por su elevado contenido en resveratrol y otros polifenoles. Se han publicado diversos estudios epidemiológicos tratando de aclarar los posibles efectos beneficiosos de diversas bebidas alcohólicas en la prevención del Alzheimer. Truelson y col. (2002) en un trabajo que incluye 1.700 personas analizadas en un periodo de 15 años, mostró que un consumo moderado de vino parecía prevenir la aparición de la EA cuando se comparaba con los bebedores de cerveza o los grandes bebedores de diversas bebidas alcohólicas. Éstos encontraron que el grupo que bebía vino diariamente, o al menos frecuentemente, presentaban un 50% menos de riesgo de desarrollar demencia. Diversos estudios parecen confirmar las bondades del vino y sus sustancias antioxidantes, si se evita el sesgo que introduce el hecho de que las personas que consumen vino moderadamente tienen hábitos más saludables de vida.

Con los conocimientos actuales ha llegado el momento de que el médico haga recomendaciones dietéticas para reducir el riesgo de demencia. Una dieta con alto contenido en antioxidantes y escasa de grasas saturadas para reducir el riesgo de Alzheimer se consigue consumiendo alimentos frescos, pescado, pollo, frutas, legumbres, vegetales y una moderada cantidad de vino durante las comidas.

¿Cuál es el futuro?

Los estudios de investigación actuales se centran en descubrir la causa inicial, así como los pasos que se siguen hasta llegar a producirse las lesiones

anatomopatológicas y, con ello, desarrollar nuevas terapéuticas que posibiliten la prevención o el enlentecimiento de la enfermedad. Existen numerosos frentes abiertos en el capítulo de la investigación, que tratan todos ellos de derrotar a la enfermedad de Alzheimer.

De qué manera la inmunización con el betaamiloide previene la formación de las placas o la eliminación de las preformadas. Algunos trabajos han demostrado la intervención de la microglía en ese fenómeno.

Se profundiza sobre la influencia del genotipo APOE en los casos esporádicos y la asociación entre este gen y la enfermedad, mediada por una mayor producción de óxido nítrico en estos pacientes. Igualmente, estos casos muestran una disminución del espesor de la membrana basal de los capilares, o la presencia de cuerpos de Levi. También se ha visto la relación de este genotipo en la sensibilidad de los pacientes frente a test de memoria, pero, también, la ausencia con síntomas no cognitivos de la enfermedad. Igualmente, se buscan otras influencias genéticas, como el polimorfismo en el gen de la acetilcolinesterasa que parece que aumenta el riesgo de padecer la enfermedad.

Se estudia el papel de los lípidos en la patología de la enfermedad. Se ha comprobado aumento de la concentración de algunos lípidos, alteraciones en los dominios lipídicos en la membrana de las neuronas, los fallos en la transmisión sináptica debida a la acumulación del amiloide y la vulnerabilidad de diversas áreas cerebrales. Se ha demostrado que existen cambios en la expresión de receptores; disminución de la concentración de determinados neuroesteroides, acumulación de gránulos citoplasmáticos de isomerasas (Pin1) en las neuronas, que evitan los ovillos neurofibrilares; expresión del transportador del glutamato en las neuronas, lo que muestra la relación del papel del transporte del glutamato en la patogénesis de la enfermedad.

Otros estudios muestran que la nicotina no sólo inhibe la formación sino también la destrucción del amiloide preformado, debido a la N-metilpirrolidina, el aumento en los niveles de la trombomodulina y de selectina en el suero, y la influencia del calcio sobre la enfermedad, para estudiar posibles dianas terapéuticas.

Como ya hemos comentado, el diagnóstico definitivo de la EA se realiza mediante un estudio neuropatológico postmortem, por lo que las principales líneas de investigación clínica se centran en la búsqueda de marcadores biológicos que puedan ser la base para desarrollar métodos de diagnóstico en vivo, rápidos, baratos y mínimamente invasores, con un alto porcentaje de sensibilidad y especificidad.

La punción lumbar puede generalizarse para el diagnóstico clínico de la enfermedad, ya que en el 85% de los casos se encuentra una elevación de la proteína *tau* en el LCR y una disminución de amiloide. Ello se explicaría por la topografía de los depósitos cerebrales de ambas proteínas. La beta amiloide se deposita extracelularmente, siendo evacuada del líquido cefalorraquídeo, mientras que la *tau*, de localización intraneuronal, se elevaría progresivamente por su liberación tras la muerte neuronal. Se ha encontrado también que aquellas personas con mayor número de años de educación se asocian con niveles más bajos de proteína *tau* en el líquido cefalorraquídeo, indicando un posible efecto protector.

La sensibilidad del genotipado APOE es del 65% y la especificidad del 68%, por lo que se tendrán que utilizar en combinación con otros marcadores.

Actualmente se investiga como posible biomarcador la isoforma alterada de *CD45* en los linfocitos *CD4+*, que han mostrado diferencias estadísticamente significativas al comparar los casos de Alzheimer con respecto a los controles y otras formas de demencia.

Otras líneas de investigación para la mejora del diagnóstico, se basan en nuevos estudios sobre técnicas diagnósticas ya descritas, como la neuroimagen (PET, SPECT y la RM). Se va acumulando experiencia y por tanto se va mejorando su capacidad diagnóstica, incluso en estadios iniciales que se acompañan de escasas lesiones.

Trabajos muy recientes sugieren que la biopsia de la mucosa olfatoria puede ayudar al diagnóstico precoz, mediante el estudio del stress oxidativo en sus neuronas (Perry y col. 2003).

Numerosas líneas de investigación están centradas en mejorar el diagnóstico clínico precoz de la enfermedad de Alzheimer, antes de alcanzar el estado de demencia. El procedimiento de tres pasos, en el que evalúa la memoria episódica, la fluencia verbal y la habilidad espaciovizual, tiene un valor altamente predictivo para la demencia, pero sólo puede identificar un pequeño número de casos futuros. El diagnóstico precoz de Alzheimer nos servirá para retrasar al máximo su establecimiento mediante diversas terapéuticas; también, y esto es muy importante, para que la persona afectada pueda tomar unas decisiones antes que se deteriore su estado mental. Con ello se evitarían los problemas éticos que actualmente se plantean cuando se trata de incapacitar jurídicamente a un enfermo de Alzheimer. Algunos afectados por esta enfermedad sufren el expolio por parte de familiares, amigos e incluso vecinos, aprovechando su incapacidad. Un diagnóstico precoz puede favorecer que el enfermo de Alzheimer y su familia tomen una decisión conjunta. El diagnóstico precoz es muy importante también, ya que posibilita un tratamiento específico que retrasa el comienzo de la enfermedad, con lo que ello supone de disminución de los costes sanitarios.

Prevención de la producción del amiloide para evitar su efecto neurotóxico, tanto desarrollando moléculas inhibitoras de la beta y gamma secretasa para evitar la formación de la proteína amiloide de 42 aminoácidos, como dificultando la agregación de estas moléculas para evitar la formación de placas, o vacunando a los individuos para prevenir la amiloidosis cerebral. La vacuna contra el Alzheimer, en modelos experimentales de ratones transgénicos que poseen un gen extra humano que produce amiloide, ocasiona una disminución del amiloide acumulado e incluso su desaparición cuando ya se había formado. Sin embargo, estudios de esta vacuna en humanos han producido efectos secundarios graves que han obligado a detener los ensayos clínicos. Puede haber existido precipitación al pasar a ensayos en humanos sin conocer bien los mecanismos de acción de estas vacunas. Se sigue investigando los efectos secundarios de la vacuna antes de comenzar con posibles investigaciones en humanos. También están valorando la posible capacidad de la hormona IGF-I para evitar la acumulación de amiloide en el cerebro.

No faltan los trabajos que se centran en nuevas terapias no farmacológicas para el tratamiento principalmente de los síntomas no cognitivos, como la terapia con luz, para el tratamiento suplementario en los pacientes que sufren agitación y depresiones y la estimulación nerviosa eléctrica subcutánea.

Epílogo

La investigación científica sobre el Alzheimer obtiene resultados continuos que suponen avances parciales en la lucha contra la enfermedad. Son muchos los equipos de investigación en todo el mundo que están abordando el problema, y la producción científica en forma de trabajos publicados es muy numerosa. Cerca de 1.000 productos se están ensayando en los laboratorios de todo el mundo para combatir la enfermedad. Cada día van apareciendo nuevos y diversos tratamientos para buscar nuevas vías de abordaje de la enfermedad, y sin duda llegará un día no muy lejano se conseguirán fármacos que retrasen el desarrollo de las lesiones que provocan la enfermedad. Además, es posible que aparte del APOE-4 se encuentren otros genes que intervengan como factores de riesgo en el Alzheimer de aparición tardía, que representa el 90% de los casos, con lo que seguramente podremos predecir de una manera fiable quién corre el riesgo de desarrollar la demencia.

Hasta que ello suceda, ante el creciente número de casos de enfermedad de Alzheimer, las autoridades sanitarias deberían establecer prioridad en la atención de la creciente población con demencia. Se debe de potenciar en España una política de investigación que trate de esclarecer los aspectos biológicos, preventivos, terapéuticos y humanitarios de la enfermedad y de los enfermos de Alzheimer, la creación de centros de apoyo a las familias y, también, de sistemas educativos que permitan una adecuada formación de los cuidadores.

En la Región de Murcia se está llevando a cabo el programa ARIADNA, un estudio epidemiológico clásico, en dos fases, que trata de conocer los recursos con los que cuentan las familias a la hora de enfrentarse a un problema como la

demencia. También ha sido creada la Unidad de Demencias en el Hospital Virgen de la Arrixaca, gracias al esfuerzo y dedicación de la Dra. Antúñez, que proporcionará una mejor atención al creciente número de enfermos, y en tramitación se encuentra la creación del llamado 'Banco de Cerebros', base fundamental para el estudio de la enfermedad, como ya demostrara el Dr. Snowdon, entre otros. La potenciación y desarrollo de estas y otras iniciativas abre un horizonte esperanzador en la Región de Murcia, que permitirá paliar nuestras deficiencias e instaurar un plan específico para las demencias organizado desde la Administración, con la colaboración decidida de las entidades financieras sin ánimo de lucro, como son las Cajas de Ahorro, que englobe y potencie todos los aspectos que tiene la demencia: el asistencial, para el diagnóstico lo más precoz posible y el seguimiento adecuado en la Unidad de Demencias; el formativo, para llevar al ánimo de los profesionales de Primaria la necesidad de la detección precoz de los casos; el de la creación de Hospitales de Día, con programas específicos de estimulación cognitiva y de terapia familiar impartidos por profesionales formados al respecto. Y, por supuesto, el problema ético y médico-legal, que podría hacer a Murcia pionera en la aplicación de medidas legales que protejan al paciente con demencia, adecuando dichas medidas de incapacitación al deterioro progresivo del paciente con demencia.

Y concluyo con las palabras de mi maestro Gonzalo Herranz: 'El paciente de Alzheimer reclama del médico y de los allegados una relación interpersonal específica, que incluye tanto el cuidado técnico como, sobre todo, la presencia humana. Hay una expresión acertada, *res sacra miser*, que nos descubre al paciente de Alzheimer como un ser investido simultáneamente de nobleza y de indigencia, un ser inviolable para cuyos males no tenemos otro remedio que la paliación y el acompañamiento'.

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Adunsky A, Chesnin V, Davidson M, Gerber Y, Alexander K, Haratz DA.** Cross-Sectional Study of Lipids and ApoC Levels in Alzheimer's Patients With-and Without Cardiovascular Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57:757-761, 2002.
2. **Allan Butterfield D, Castegna A, Lauderback CM.** Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae-in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death. *J Neurobiol Aging* 23:655, 2002.
3. **Allen B, Ingram E, Takao M, Smith MJ, Jakes R, Virdee K, Yoshida H, Holzer M, Craxton M, Emson PC, Atzori C, Migheli A, Crowther RA, Ghetti B, Spillantini MG, Goedert M.** Abundant tau filaments and nonapoptotic neurodegeneration in transgenic mice expressing human P301S tau protein. *J Neurosci* 22:9340-9351, 2002.
4. **Alzheimer A.** Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin* 64:146-148, 1907.
5. **Ayala-Grosso C, Ng G, Roy S, Robertson GS.** Caspase-cleaved amyloid precursor protein in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 12:430-441, 2002.
6. **Bigler ED, Tate DF, Miller MJ, Rice SA, Hessel CD, Earl HD, Tschanz JT, Plassman B, Welsh-Bohmer KA.** Dementia, asymmetry of temporal lobe structures, and apolipoprotein E genotype: relationships to cerebral atrophy and neuropsychological impairment. *J Int Neuropsychol Soc* 8:925-933, 2002.
7. **Bishop GM, Robinson SR, Liu Q, Perry G, Atwood CS, Smith MA.** Iron: a pathological mediator of Alzheimer disease *Rev Neurosci* 24:184-187, 2002.

8. **Borroni B, Akkawi N, Martini G, Colciaghi F, Prometti P, Rozzini L, Di Luca M, Lenzi GL, Romanelli G, Caimi L, Padovani A.** Microvascular damage and platelet abnormalities in early Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 203-204:189-193, 2002.
9. **Braak H, Braak E.** Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82:239-259, 1985.
10. **Brust J.** Wine, flavonoids, and the 'water of life'. *Neurology* 59:1300-1301, 2002.
11. **Burgos JS, Ramírez C, Sastre I, Bullido MJ y Valdivieso F.** ApoE4 is more efficient than E3 in brain access by herpes simplex virus type I. *Gen Nerv S Dis* 14: 1825-1827, 2003.
12. **Cameron A, Rosenfeld J.** Nutritional issues and supplements in amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative disorders. *J. Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 5:631-643, 2002.
13. **Cheng LL, Newell K, Mallory AE, Hyman BT, González RG.** Quantification of neurons in Alzheimer and control brains with ex vivo high resolution magic angle spinning proton magnetic resonance spectroscopy and stereology. *Magn Reson Imaging* 20:527-533, 2002.
14. **Cirrito JR, Holtzman DM.** Amyloid (beta) an Alzheimer disease therapeutics: the devil may be in details. *J Clin Invest* 112:321-323, 2003.
15. **Craft DL, Wein LM, Selkoe DJ.** A mathematical model of the impact of novel treatments on the A beta burden in the Alzheimer's brain, CSF and plasma. *Bull Math Biol* 64:1011-1031, 2002.
16. **Dongen M, van Rossum E, Kessels A, Sielhorst H, Knipschild P.** Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomised clinical trial. *J Clin Epidemiol* 56: 367-376, 2003.

17. **Dechant G, Barde YA.** The neurotrophin receptor p75(NTR): novel functions and implications for-diseases of the nervous system. *Nat Neurosci* 5:1131-1136, 2002.
18. **DeKosky S.** Neurobiología y biología molecular de la EA. *Rev Neurol* 35:752-760, 2002.
19. **DeKosky S.** Neurobiology and molecular biology of Alzheimer's disease. *Rev Neurol* 35:752-760, 2002.
20. **Demetriades AK.** Functional neuroimaging in Alzheimer's type dementia. *J Neurol Sci* 203-204:247-251, 2002.
21. **Dickerson TJ, Janda KD.** Glycation of the amyloid beta-protein by a nicotine metabolite: a fortuitous chemical dynamic between smoking and Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:8182-8187, 2003.
22. **Expósito E, Rotilio D, Di Matteo V, Di Giulio C, Cacchio M, Algeri S.** A review of specific dietary antioxidants and the effects on biochemical-mechanisms related to neurodegenerative processes. *Neurobiol Aging* 23:719, 2002.
23. **Ferrer I, Barrachina M, Puig B.** Anti-tau phospho-specific Ser(262) antibody recognizes a variety of abnormal hyper-phosphorylated tau deposits in tauopathies including Pick bodies and argyrophilic grains. *Acta Neuropathol (Berl)* 104:658-664, 2002.
24. **Friedland RP.** Fish Consumption and the Risk of Alzheimer disease: Is It Time to Make Dietary Recommendations? *Arch Neurol* 60:923-924, 2003.
25. **Frolich L, Klinger T, Berger FM.** Treatment with donepezil in Alzheimer patients with and without cerebrovascular disease. *J Neurol Sci* 204:137-139, 2002.

26. **Gabryelewicz T, Religa D, Styczynska M, Peplonska B, Pfeffer A, Wasiak B, Luczywek E, Golebiowski M, Androsiuk W, Czyzewski K, Przekop I, Barcikowska M.** Behavioural pathology in Alzheimer's disease with special reference to apolipoprotein e genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord* 14:208-212, 2002.
27. **Gambling TC, Chen F, Zambrano A, Abraha A, Lagalwar S, Guillozet AL, Lu M, Fu Y, García-Sierra F, La Pointe N, Miller R, Berry RW, Binder LI, Cryns VL.** Caspase cleavage of tau: Linking amyloid and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:10032-10037, 2003.
28. **Gandy S.** Estrogen and neurodegeneration. *Neurochem Res* 7: 1003-1008, 2003.
29. **Garrido GE, Furuie SS, Buchpiguel CA, Bottino CM, Almeida OP, Cid CG, Camargo-CH, Castro CC, Glabus MF, Busatto GF.** Relation between medial temporal atrophy and functional brain activity during-memory processing in Alzheimer's disease: a combined MRI and SPECT study. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:508-516, 2002.
30. **Graever MB, Kösel S, Egnesperger R, Banati RB, Müller U, Bise K, Hoff P, Möller HJ, Fujisawa K, Mehraein P.** Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer en 1911: historial, histològical and molecular genetic analysis. *Neurogenetic* 1:73-80, 1997.
31. **Guillemin GJ, Brew BJ.** Implications of the kynurenine pathway and quinolinic acid in Alzheimer's-disease. *Redox Rep* 7:199-206, 2002.
32. **Gottlieb S.** Mental activity may help prevent dementia. *BMJ* 326: 1418, 2003.
33. **Haass C.** New hope for Alzheimer disease vaccine. *Nat Med* 8:1195-1196, 2002.

34. **Hamilton RL.** Recent advances in the neuropathological evaluation of Alzheimer's disease: the-importance of a synuclein. *Rev Neurol* 35:765-767, 2002.
35. **Herranz G.** La Deontología Médica y los Pacientes de Alzheimer. *Rev Med Univ. Navarra* 47: 37-38, 2003.
36. **Holzer M, Gartner U, Stobe A, Hartig W, Gruschka H, Bruckner MK, Arendt T.** Inverse association of Pin1 and tau accumulation in Alzheimer's disease hippocampus. *Acta Neuropathol (Berl)* 104:471-481, 2002.
37. **Ishii K, Klunk WE, Arawaka S, Debnath ML, Furiya Y, Sahara N, Shoji S, Tamaoka-A, Pettegrew JW, Mori H.** Chrysamine G and its derivative reduce amyloid beta-induced neurotoxicity in-mice. *Neurosci Lett* 333:5-8, 2002.
38. **Josefson D.** Lumbar punctures could be used to diagnose Alzheimer disease. *BMJ* 326: 950, 2003.
39. **Kantarci K, Xu Y, Shiung MM, O'Brien PC, Cha RH, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Edland SD, Kokmen E, Tangalos EG, Petersen RC, Jack CR Jr.** Comparative Diagnostic Utility of Different MR Modalities in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 14:198-207, 2002.
40. **Khachaturian ZS.** Diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 42:1097-1105, 1985.
41. **LaFerla FM.** Calcium dyshomeostasis and intracellular signalling in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 3:862-872, 2002.
42. **Lange KL, Bondi MW, Salmon DP, Galasko D, Delis DC, Thomas RG, Thal LJ.** Decline in verbal memory during preclinical Alzheimer's

- disease: examination of the effect of APOE genotype. *J Int Neuropsychol Soc* 8:943-955, 2002.
43. **Liberski PP, Gajdusek DC, Brown P.** How do neurons degenerate in prion diseases or transmissible spongiform encephalopathies (TSEs): neuronal autophagy revisited. *Acta Neurobiol Exp (Warsz)* 62:141-147, 2002.
 44. **Lojkowska W, Ryglewicz D, Jedrzejczak T, Sienkiewicz-Jarosz H, Minc S, Jakubowska T, Kozłowicz-Gudzinska I.** SPECT as a diagnostic test in the investigation of dementia. *J Neurol Sci* 203-204:215-219, 2002.
 45. **Lue LF, Walker DG.** Modeling Alzheimer's disease immune therapy mechanisms: Interactions of human-postmortem microglia with antibody-opsonized amyloid beta peptide. *J Neurosci Res* 70:599-610, 2002.
 45. **Ma SL, Ng HK, Baum L, Pang JC, Chiu HF, Woo J, Tang NL, Lam LC.** Low-density lipoprotein receptor-related protein 8 (apolipoprotein E receptor 2)-gene polymorphisms in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 332:216-218, 2002.
 46. **Maddalena A, Papassotiropoulos A, Muller-Tillmans B, Jung HH, Hegi T, Nitsch RM, Hock C.** Abstract Biochemical diagnosis of Alzheimer disease by measuring the cerebrospinal fluid ratio of phosphorylated tau protein to beta-amyloid peptide42. *Arch Neurol* 60: 1202-1206, 2003.
 47. **Marín-Padilla M.** Dual origin of the mammalian neocortex and evolution of the cortical plate. *Anat Embryol* 152:109-126, 1978.
 48. **Martin A, Youdim K, Szprengiel A, Shukitt-Hale B, Joseph J.** Roles of vitamins E and C on neurodegenerative diseases and cognitive-performance. *Nutr Rev* 60:308-326, 2002.

49. **Martínez-Lage M, Manubens JM.** Las fases preclínica y prodrómica de la enfermedad de Alzheimer. *An Acad Med Murcia* 75:153-163, 2001.
50. **Matsubara-Tsutsui M, Yamagata H, Morishima A, Nakura J, Mitsuda N, Kamino K, Kondo I, Miki T.** The 4,752 C/T polymorphism in the presenilin 1 gene increases the risk of Alzheimer's disease in apo-lipoprotein E4 carriers. *Intern Med* 41:823-828, 2002.
51. **Matsuda H, Kanetaka H, Ohnishi T, Asada T, Imabayashi E, Nakano S, Katoh A, Tanaka F.** Brain SPET abnormalities in Alzheimer's disease before and after atrophy-correction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:1502-1505, 2002.
52. **Matsushita S, Arai H, Okamura N, Ohmori T, Takasugi K, Matsui T, Maruyama M, Iwatsubo T, Higuchi S.** Clinical and biomarker investigation of a patient with a novel presenilin-1-mutation (A431V) in the mild cognitive impairment stage of Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry* 52:907-910, 2002.
53. **Mattson MP, Duan W, Chan SL, Cheng A, Haughey N, Gary DS, Guo Z, Lee J, Furukawa-K.** Neuroprotective and neurorestorative signal transduction mechanisms in brain-aging: modification by genes, diet and behavior. *Neurobiol Aging* 23:695, 2002.
54. **Mirra S.** The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part 11: Standardization of the neuropathological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 41:479-486, 1991.
55. **Molinonuevo J.** Memantine. *Neurología* 18: 255-261, 2003.
56. **Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N, Schneider J.** Consumption of fish and $\omega 3$ fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 60:9406, 2003.

57. **Mubumbila V, Sutter A, Ptok U, Heun R, Quirin-Stricker C.** Identification of a single nucleotide polymorphism in the choline-acetyltransferase gene associated with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 333:9-12, 2002.
58. **Nagga K, Gottfries J, Blennow K, Marcusson J.** Cerebrospinal Fluid Phospho-Tau, Total Tau and beta-Amyloid(1-42) in the Differentiation between Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 14:183-190, 2002.
59. **Needham LK, Xu Q, Czapiga M, Saunders AM, Schmechel-DE, Rasheed K, Vitek MP.** APOE and the regulation of microglial nitric oxide production: a link between-genetic risk and oxidative stress. Colton CA, Brown CM, Cook. *Neurobiol Aging* 23:777, 2002.
60. **Ono K, Hasegawa K, Yamada M, Naiki H.** Nicotine breaks down pre-formed Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *J Biol Psychiatry* 52:880-886, 2002.
61. **Ortuño G.** Alteraciones morfológicas en el envejecimiento cerebral. En Aspectos actuales del envejecimiento normal y patológico. Ed. Hayflick L, Barcia D y Miquel J. Madrid. *Editorial libro del año (ELA)*, 63-71, 1990.
62. **Ortuño G.** La cultura de la monastrell y la salud humana. Efectos beneficiosos del consumo moderado de vino tinto. *An Acad Med Murcia* 76: 317-322, 2002.
63. **Palmer K, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L.** Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: population based cohort study. *BMJ* 326: 245-253, 2003.
64. **Perry G, Castellani RJ, Smith MA, Harris PLR, Kubat Z, Ghanbary K, Jones PK, Cordone G, Tabaton M, Wolozin B, Ghanbary H.** Oxidative damage in the olfactory system in Alzheimer disease. *Acta Neuropathol.* August 2003 on line.

65. **Pompl PN, Yemul S, Xiang Z, Ho L, Haroutunian V, Purohit D, Mohs R, Pasinetti GM.** Caspase Gene Expression in the Brain as a Function of the Clinical Progression of Alzheimer disease. *Arc Neurol* 60:369-376, 2003.
66. **Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ.** Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's disease. *N E J Med* 348: 1333-1341, 2003.
67. **Reminyl R, Erkinjuntti T.** Treatment options. The latest evidence with galantamine. *J Neurol Sci* 203-204:125-130, 2002.
68. **Richardson RL, Kim E, Shephard RA, Gardiner T, Cleary J, O'Hare E.** Behavioural and histopathological analyses of ibuprofen treatment on the effect of aggregated Abeta (1-42) injections in the rat. *Brain Res* 954:1, 2002.
69. **Rochette MJ, Murphy MP.** Gamma-secretase: substrates and inhibitors. *Mol Neurobiol* 26:81-95, 2002.
70. **Roses AD.** On the metabolism of apolipoprotein E and the Alzheimer diseases. *Exp Neurol* 132: 149-156, 1995.
71. **Rosen VM, Bergeson JL, Putnam K, Harwell A, Sunderland T.** Working memory and apolipoprotein E: What's the connection? *Neuropsychologia* 40:2226-2233, 2002.
72. **Rutten BP, Steinbusch HW, Korr H, Schmitz C.** Antioxidants and Alzheimer's disease: from bench to bedside (and back again). *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 5:645-651, 2002.
73. **Salloway S, Gur T, Berzin T, Zipser B, Correia S, Hovanesian V, Fallon J, Kuo-Leblanc V, Glass D, Hulette C, Rosenberg C, Vitek M, Stopa E.** Effect of APOE genotype on microvascular basement membrane in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 203-204:183-187, 2002.

74. **Smith CD, Carney JM, Starke-Reed PE, Oliver CN, Stadtman ER, Floyd RA, Marksberry WR.** Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 10540-10543, 1991.
75. **Schindler SD, Graf A, Fischer P, Tolk A, Kasper S.** Paranoid delusions and hallucinations and bright light therapy in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry* 17:1071-1072, 2002.
76. **Schmidtke K, Hull M.** Neuropsychological differentiation of small vessel disease, Alzheimer's disease and mixed dementia. *J Neurol Sci* 203-204:17-22, 2002.
78. **Selkoe DJ.** Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 298:789-791, 2002.
79. **Serrano Sánchez T, Díaz Armesto I.** Neurotrophin therapy. Some bioethical considerations. *Rev Neurol* 35:794-797, 2002.
80. **Sherwin BB.** Estrogen and cognitive aging in women. *Trends Pharmacol Sci* 23:527-534, 2002.
81. **Shu SY, Wu YM, Bao XM, Wen ZB, Huang FH, Li SX, Fu QZ, Ning Q.** A new area in the human brain associated with learning and memory:-immunohistochemical and functional MRI analysis. *Mol Psychiatry* 7:1018-1022, 2002.
82. **Sipe JC, Lee P, Beutler E.** Brain iron metabolism and neurodegenerative disorders. *Rev Neurosci* 24:188-196, 2002.
83. **Sjogren M, Wikkelso C, Ostling S, Wallin A, Blennow K.** Biological correlates of clinical subgroups of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 14:191-197, 2002.
84. **Smith MA, Casadesus G, Joseph JA, Perry G.** Amyloid-beta and tau

- serve antioxidant functions in the aging and Alzheimer-brain. *Free Radic Biol Med* 33:1194-1199, 2002.
85. **Snowdon D.** 678 monjas y un científico. Ed. Planeta, S.A. Barcelona, 2002.
86. **Spurgeon D.** Study adds to evidence that statins reduce risk of Alzheimer's disease. *BMJ* 324:936-937, 2002.
87. **Strooper B de, Woodgett J.** Alzheimer's disease: mental plaque removal. *Nature* 423: 392-393, 2003.
88. **Takahashi RH, Milner TA, Li F, Nam EE, Edgar MA, Yamaguchi H, Beal MF, Xu H, Greengard P, Gouras GK.** Intraneuronal Alzheimer abeta42 accumulates in multivesicular bodies and is associated with synaptic pathology. *Am J Pathol* 161:1869-1879, 2002.
89. **Tan J, Town T, Abdullah L, Wu Y, Placzek A, Small B, Kroeger J, Crawford F, Richards D, Mullan M.** CD45 isoform alteration in CD4+ T cells as a potential diagnostic marker of Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol* 132:164-172, 2002.
90. **Tanzi RE, Parson AB.** Decoding Darkness: The Search for the Genetic Causes of Alzheimer's disease. *Perseus Publishing. Cambridge (MA), 2000.*
91. **Thai DR.** Excitatory amino acid transporter EAAT-2 in tangle-bearing neurons in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 12: 405-411, 2002.
92. **Town T, Vendrame M, Patel A, Poetter D, DelleDonne A, Mori T, Smeed R, Crawford F, Klein T, Tan J, Mullan M. J.** Reduced Th1 and enhanced Th2 immunity after immunization with Alzheimer's beta-amyloid. *Neuroimmunol* 132:49-59, 2002.
93. **Truelson T, Thudium D, Gronbaeck M.** Amount and type of alcohol

- and risk of dementia. *The Copenhagen City Neart Study. Neurology* 59: 1313-1319, 2002.
94. **Van Dijk KR, Scherder EJ, Scheltens P, Sergeant JA.** Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on non-pain related cognitive and behavioural functioning. *Rev Neurosci* 13:257-270, 2002.
 95. **Varrone A, Pappata S, Caraco C, Soricelli A, Milan G, Quarantelli M, Alfano B, Postiglione A, Salvatore M.** Voxel-based comparison of rCBF SPET images in frontotemporal dementia and-Alzheimer's disease highlights the involvement of different cortical networks. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:1447-1454, 2002.
 96. **Weill-Engerer S, David JP, Sazdovitch V, Liere P, Eychenne B, Pianos A, Schumacher M, Delacourte A, Baulieu EE, Akwa Y.** Neurosteroid Quantification in Human Brain Regions: Comparison between Alzheimer's and Nondemented Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5138-5143, 2002.
 97. **Wen GY, Yang SY, Kaczmariski W, He XY, Pappas KS.** Presence of hydroxysteroid dehydrogenase type 10 in amyloid plaques (APs) of Hsiao's APP-Sw transgenic mouse brains, but absence in APs of Alzheimer's-disease brains. *Brain Res* 954:115, 2002.
 98. **Wolfe MS.** Therapeutic strategies for Alzheimer's disease. Wolfe MS. *Nat Rev Drug Discov* 1:859-866, 2002.
 99. **Wood WG, Schroeder F, Igbavboa U, Avdulov NA, Chochina SV.** Brain membrane cholesterol domains, aging and amyloid beta-peptides. *Wood Neurobiol Aging* 23:685, 2002.
 100. **Yokota O, Terada S, Ishizu H, Ujike H, Ishihara T, Nakashima H, Yasuda M, Kitamura Y, Ueda K, Checler F, Kuroda S.** NACP/alpha-Synuclein, NAC, and beta-amyloid pathology of familial Alzheimer's

mer's disease with the E184D presenilin-1 mutation: a clinicopathological study of two autopsy cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 104:637-648, 2002.

101. **Zheng W, Bastianetto S, Mennicken F, Ma W, Kar S.** Amyloid beta peptide induces tau phosphorylation and loss of cholinergic neurons in rat primary septal cultures. *Neuroscience* 115:201-211, 2002.
102. **Zimmermann M, Colciaghi F, Cattabeni F, Di Luca M.** Ginkgo biloba extract: from molecular mechanisms to the treatment of Alzheimer's disease. *Cell Mol Biol* 48:613-623, 2002.