

ALZHEIMER: UNA MIRADA NEUROFISIOLÓGICA Y PATOLÓGICA
DE LA ENFERMEDAD. ¿DÓNDE SE ORIGINA LA ENFERMEDAD?

Universidad De La Sabana

Andrea Rugeles Castañeda

Agosto De 2006

Resumen

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad degenerativa progresiva del cerebro, se manifiesta por la desorientación y pérdida de memoria. Fue descrita en 1906, por Alois Alzheimer. Anatomopatológicamente, se caracteriza por la aparición de placas seniles conformadas por la acumulación de la molécula β amiloide, producto de la APP. Están implicados los cromosomas 1, 14, 19 y 21. El cromosoma 19, sintetiza la proteína activadora APOE, que es la responsable del inicio de la enfermedad. Se han evidenciado diversas anomalías inmunológicas debido a que la molécula β amiloide no suele encontrarse en los vertebrados, por lo tanto éstos carecen de las enzimas necesarias para degradarla; ello podría explicar la progresiva acumulación de amiloide; motivo por el cual las células de la microglía se activan pero no responden inmunológicamente ante la presencia de láminas β amieloides.

Palabras Clave: Enfermedad de Alzheimer, Neuropatología, Neurotransmisores, Genética, APP, APOE, Microglia, β -amiloide, placas seniles.

Abstract

Alzheimer's disease is a progressive and degenerative disease of the brain that manifests disorientation and memory loss. Characterized by cerebral atrophy that is present in elderly people. It was discovered in 1906 by Alois Alzheimer. Anatomically and pathologically speaking it is characterized by the appearance of amyloid plaques that consist of the accumulation of the fibroprotein molecule, called beta-amyloid which is a photolytic product of the APP. The 1, 14, 19 and 21 chromosomes are implicated. The 19 chromosome synthesizes an activated protein known as APOE, that is responsible for the initiation of Alzheimer's disease. Many immunologic anomalies have been evidenced due to the fact that the fibroprotein amyloid molecule is not commonly found in vertebrates so it lacks cellular enzymes that are necessary to degrade the protein. This explains the progressive accumulation of amyloids, which causes the microglial cells to activate, but they don't respond immunologically in front of the beta-amyloid plaque.

Key words: Alzheimer disease, APOE, APP, Microglial cells, Neuropathology, neurofibrillar degeneration, amyloid plaques, presenilines.

ALZHEIMER: UNA MIRADA NEUROFISIOLOGICA Y PATOLOGICA DE LA ENFERMEDAD. ¿DONDE SE ORIGINA LA ENFERMEDAD?

Introducción

La biología evolutiva, que explica el origen y diversidad de los seres vivos mediante la mutación genética y la selección natural constituye, junto con la biología molecular, la base de la biología moderna. A pesar de ello, la medicina apenas ha mostrado interés por dicha disciplina y sólo recientemente se han hecho unos pocos intentos de relacionar la patología humana con la evolución biológica. (Smith, et al 1999, p.25)

Segun Buffil & Blesa (2006) “En muchos casos la enfermedad es producto de accidentes y errores en el funcionamiento del organismo. Con frecuencia, las enfermedades son multifactoriales, resultado de la interacción entre el genotipo del individuo y diversos factores ambientales” (p.25), esto hace que algunas enfermedades multifactoriales sen exclusivas del ser humano.

Cuando estas enfermedades comienzan a presentar prevalencia relativamente elevadas como describen Nesse & Williams (1994), dichas enfermedades podrían ser el precio a pagar por la posesión de genes que confieren ventajas evolutivas a nuestra especie y en ocasiones, los efectos deletéreos de dichos genes sólo se manifiestan a una edad avanzada.

Conforme avanza la edad se observa cierta disminución en las dimensiones y peso del cerebro; lo que implica un grado de atrofia. En muchos casos esto no tiene significado clínico y son muchas las personas que permanecen alertas y sensibles; con inteligencia clara hasta el fin.

No obstante, los cuadros graves de atrofia cerebral difusa se acompañan siempre de algún signo de demencia. Cuando estos cambios ocurren en edades preseniles; es decir una atrofia cerebral difusa que se presenta bastante tiempo antes del periodo senil, se conoce con el nombre de Enfermedad de Alzheimer (EA).

Según Toledo (2006) “esta enfermedad presenta un proceso puramente clínico y anatomopatológico, que difiere por el hecho de que las anomalías características de esta enfermedad tienden a ser más graves y difusas que las que se instalan en la edad senil”. (p.433).

Es de suponer que el deterioro básico subyacente es el mismo que el de la demencia senil, pero sus efectos difieren de acuerdo a la edad del paciente. Esta alteración progresiva e irreversible de las funciones cognitivas, la formación de placas seniles y las modificaciones neuro-histológicas determinadas que comprenden la degeneración neurofibrilar están presentes en esta enfermedad.

Antecedentes Históricos

La enfermedad de Alzheimer es un cuadro clásicamente descrito a partir de 1906, por Alois Alzheimer.

Alois Alzheimer, fue un neuropatólogo alemán, quien originalmente describió la enfermedad de Alzheimer, tras una autopsia realizada a una enfermera de cincuenta y un años la cual falleció tras cuatro años y seis meses de evolución progresiva de un importante cuadro de demencia. (Thomas & Isaac, 1987).

En Noviembre de 1906, Alois Alzheimer presentó en una reunión de psiquiatría germánica el tema "Una enfermedad característica de la corteza cerebral". (Extraído de la Red, Abril 2006)

En esta enfermedad, describió a una paciente llamada Auguste D., una mujer de cincuenta y un años de edad, que había ingresado en 1901 en el Hospital de Frankfurt a causa de un cuadro clínico caracterizado por un delirio de celos, seguido de una rápida pérdida de memoria acompañada de alucinaciones, desorientación temporoespacial, paranoia, afasia, apraxia, agnosia, parafasia y manía persecutoria.

El cerebro de la mujer fue estudiado por Alzheimer, quien encontró un número disminuido de neuronas en el córtex cerebral, junto con cúmulos de proteínas, unos ovillos o filamentos neurofibrilares en el citoplasma de las neuronas.

Un segundo caso fue descrito por el A. Alzheimer en 1911, fecha en la que también aparece una revisión publicada por Solomon Carter Fuller, un americano que había rotado durante unos años con Alzheimer en Alemania. La revisión incluyó a trece enfermos con demencia con una edad media de cincuenta años y con una duración media de la enfermedad de 7 años. (Extraído de la Red, Marzo 2006).

Hitos En La Enfermedad De Alzheimer

1907 Alzheimer describe las marañas de neurofibrillas y las placas neuríticas en un paciente de cincuenta y un años

1910 Kraepelin utiliza por primera vez el epónimo, Enfermedad de Alzheimer

- 1962 Corsellis reconoce la identidad de la enfermedad de Alzheimer en la demencia presenil y senil
-
- 1963 Kidd describe la ultraestructura de los ovillos o marañas de neurofibrillas mediante microscopía electrónica
-
- 1976 Davies y Malloney observan la pérdida de neuronas colinérgicas en la enfermedad de Alzheimer
-
- 1983 Coley, Price y DeLong proponen que la enfermedad de Alzheimer es un desorden de inervación colinérgica cortical
-
- 1984 Hyman, van Hoesen y Damasio proponen la hipótesis de la desconexión para la amnesia en la enfermedad de Alzheimer
-
- 1985 En Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (Khachaturian) describe los criterios de diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer
-
- 1993 Strittmater, Roses y cols. describen la asociación de la apolipoproteína E4 con la enfermedad de Alzheimer familiar de comienzo tardío
-
- 1995 Se identifican los genes de la presenilina 1 y de la presenilina 2
-
- 2001 St George-Hyslop y col. descubren dos mutaciones diferentes en el gen de presenilina que están implicadas en la enfermedad de Alzheimer de tipo hereditario
-
- 2002 Desarrollo de un ratón transgénico en el que se produce la enfermedad de Alzheimer
-

2003 Se comunican resultados esperanzadores en pacientes tratados con una vacuna frente al β -amiloide

Enfermedad De Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia degenerativa primaria de origen desconocido que se inicia de manera gradual y progresa con lentitud. (Gálvez, et al, 2000). Esta enfermedad presenta pérdida de memoria, a la que se le añaden con el paso del tiempo otros déficit cognitivos, como son: apraxia, afasia, desorientación, disfunciones sensoriales e incapacidad para el razonamiento, lo que conlleva un deterioro del individuo en todos los sentidos. (Bermejo, 1998).

Esta enfermedad es la causa más frecuente de trastorno mental en el mundo occidental y constituye entre el sesenta y el setenta y cinco por ciento de todas las demencias. Su incidencia y prevalencia se incrementan casi exponencialmente con el envejecimiento. Se calcula que, para la población occidental mayor de sesenta y cuatro años, la prevalencia de las demencias está entre el 5 y el 10%. (Vilalta, et al 2000).

Según Morillo (2006) “la enfermedad ataca las células nerviosas en todas las partes de la corteza del cerebro, así como algunas estructuras circundantes, deteriorando las capacidades de la persona para gobernar las emociones, reconocer patrones, coordinar el movimiento y recordar”. Finalmente, la persona en un estadio avanzado de la enfermedad pierde la memoria y su funcionamiento cognitivo.

La Enfermedad de Alzheimer suele presentarse a partir de los sesenta y cinco años de edad, y duplica su prevalencia cada 5 años. (Mesulam, 2000).

Pero para la población de edad superior a los ochenta y cinco años, según Mesulam (2000) la prevalencia de la enfermedad oscila entre un veinte y un cuarenta por ciento en los países desarrollados.

Etapas de la Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer tiene por lo general un inicio insidioso y un curso progresivo caracterizado por una pérdida de capacidades cognitivas y cambios de conducta que interfieren progresivamente en las actividades de la vida diaria repercutiendo en la autonomía de las personas que la sufren y haciéndolas dependientes de su entorno.

Según Tárraga, et al (2006):

En las fases iniciales y leves, es la memoria la función más alterada. A medida que progresa la enfermedad, en las fases moderadas, aparecen alteraciones más graves en otras funciones cognitivas, la pérdida del significado de las palabras y la reducción del habla (afasia) o de la secuencia motora necesaria para utilizar los objetos del entorno (apraxia) y para reconocerlos y situarlos en el espacio (agnosia). (Tomado de Internet).

El avance de los síntomas corresponde en general a la degeneración de fondo de las células nerviosas que tiene lugar en la enfermedad de Alzheimer. El deterioro de las células nerviosas generalmente comienza en las células vinculadas con el aprendizaje y la memoria y se extiende en forma gradual hacia las células

que controlan cada aspecto del pensamiento, el juicio y la conducta. Este deterioro con el tiempo llega a afectar a las células que controlan y coordinan los movimientos.

Aunque la enfermedad afecta y evoluciona de manera diferente en cada persona dependiendo de la edad o del estado físico, es posible, sin embargo, encontrar en ella algunos rasgos comunes.

Según Algado, et al (1997):

En un principio, el enfermo experimenta cambios relacionados con la memoria y el aprendizaje y empieza a tener dificultad a la hora de tener que resolver problemas a los que habitualmente esa persona estaba acostumbrada. El progresivo deterioro puede producirse de forma más rápida, si se trata de pacientes más jóvenes, o en un período más largo, en el caso de los de más edad. (p.21)

Los síntomas de la Enfermedad de Alzheimer pueden pasarse por alto ya que se asemejan a las señales del envejecimiento natural.

Según Morillo (2006):

Estos síntomas incluyen olvido, pérdida de concentración, pérdida de peso sin explicación y problemas motrices. En los individuos sanos, síntomas similares pueden ser resultado de fatiga, depresión, enfermedad, pérdida de la visión o la audición, el uso de alcohol o ciertos medicamentos.(p.4)

De igual manera, un indicio para diferenciar la Enfermedad de Alzheimer del envejecimiento normal puede ser la incapacidad del paciente de comprender el

significado de las palabras. Junto con esto, la acompañan una serie de problemas sensoriales como la pérdida de la audición y una disminución en la capacidad de leer, junto con esto, Morillo (2006) describe que la debilidad física general en los pacientes recién diagnosticados con la Enfermedad de Alzheimer indican un tiempo más corto de supervivencia.

Los sistemas de clasificación en etapas brindan marcos de referencia que resultan útiles para comprender el modo en que la enfermedad puede manifestarse y para hacer planes futuros. Sin embargo, no todas las personas experimentan la totalidad de los síntomas y dichos síntomas pueden tener lugar en distintos momentos según la persona. Las personas con Alzheimer viven un promedio de 8 años a partir del diagnóstico, pero pueden sobrevivir entre 3 y 20 años.

Las etapas de la Escala de Deterioro Global corresponden a los conceptos ampliamente conocidos de enfermedad de Alzheimer leve, moderada, medianamente severa y severa. Asimismo, se ha observado qué etapas corresponden a las divisiones más generales en etapa temprana, etapa media y etapa tardía. (Alzheimer's Association, tomado de la red, Abril 7 de 2006, www.alz.org/hispanic/stages_sp).

1 Etapa	Ausencia de daño cognitivo
	Los individuos que no han sufrido daños no experimentan problemas de memoria y ningún problema resulta evidente para los profesionales del cuidado de la salud durante las entrevistas médicas.
2 Etapa	Disminución cognitiva muy leve
	Los individuos notan ciertas fallas de memoria, sobre todo, olvidan palabras o nombres conocidos o el lugar donde colocaron las llaves, los anteojos u otros objetos de la vida cotidiana. Sin embargo, estos problemas no son evidentes durante los controles médicos, ni tampoco resultan patentes para los amigos, familiares y compañeros de trabajo.

3 Etapa	<p>Disminución cognitiva leve <i>Puede diagnosticarse Alzheimer en etapa temprana en algunos individuos que presentan estos síntomas, pero no en todos</i></p>
	<p>Los amigos, familiares comienzan a notar deficiencias. Los problemas de memoria o concentración pueden medirse por medio de análisis clínicos o discernirse durante una entrevista médica detallada. Algunas dificultades comunes son:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dificultad para encontrar la palabra o el nombre adecuado, detectada por la familia o las personas cercanas Capacidad reducida para recordar nombres al ser presentado a nuevas personas Problemas de desempeño dentro de un marco social o laboral, detectados por la familia, los amigos o compañeros de trabajo Lectura de un texto y retención de poco material Pérdida o extravío de objetos valiosos Reducción de la capacidad de planificación u organización
4 Etapa	<p>Disminución cognitiva moderada (Etapa leve o temprana de la enfermedad de Alzheimer)</p> <p>En esta etapa, una entrevista médica cuidadosa detecta deficiencias claras en las siguientes áreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Conocimiento reducido de ocasiones recientes o acontecimientos presentes Reducción de la capacidad de realizar cálculos aritméticos complejos en forma mental, por ejemplo, contar desde 100 para atrás de a 7 números por vez Reducción de la capacidad de realizar tareas complejas, tales como, marketing, planificar una comida para invitados, pagar las cuentas o administrar las finanzas Memoria reducida de la historia personal El individuo afectado puede parecer callado y apartado, sobre todo en situaciones que representen un desafío social o mental
5 Etapa	<p>Disminución cognitiva medianamente severa (Etapa moderada o media de la enfermedad de Alzheimer)</p> <p>Surgen lagunas importantes de memoria y déficit en la función cognitiva. Cierta asistencia en las actividades cotidianas se vuelve</p>

indispensable. En esta etapa, los individuos pueden:

Ser incapaces durante una entrevista médica de recordar detalles importantes como su domicilio actual, su número telefónico o el nombre de la escuela superior o colegio secundario del que egresaron

Confundir el lugar en el que están, la fecha, el día de la semana o la estación del año

Presentar dificultades para realizar cálculos aritméticos menos complicados como, por ejemplo, contar para atrás desde 40 de a 4 números por vez o desde 20 de a 2 números por vez

Necesitar ayuda para seleccionar una vestimenta adecuada para la época del año o para la ocasión

Por lo general recuerdan información sustancial sobre sí mismos, saben su nombre y el nombre de su cónyuge e hijos

Por lo general no requieren ayuda para alimentarse o utilizar el baño

6 Etapa Disminución cognitiva severa (Etapa medianamente severa o media de la enfermedad de Alzheimer)

Los problemas de memoria siguen agravándose, pueden producirse cambios considerables de personalidad y los individuos afectados por la enfermedad necesitan considerable ayuda en las tareas usuales de la vida cotidiana. En esta etapa, los individuos pueden:

Perder prácticamente toda conciencia de las experiencias y hechos recientes y de su entorno

Recordar su historia personal con imperfecciones, aunque por lo general recuerdan su propio nombre

Olvidar ocasionalmente el nombre de su cónyuge o de la principal persona que lo cuida, pero por lo general pueden distinguir las caras conocidas de las desconocidas

Requerir ayuda para vestirse en forma apropiada y, cuando están sin supervisión, cometer errores tales como ponerse el pijamas sobre la ropa de día o los zapatos en el pie contrario

Sufrir una alteración del ciclo normal de sueño / despertar

Requerir ayuda para manejar asuntos vinculados con el uso

	<p>del baño (tirar la cadena, higienizarse y arrojar el papel en forma apropiada)</p> <p>Experimentar episodios de incontinencia urinaria o fecal en aumento</p> <p>Experimentar cambios significativos de la personalidad y síntomas vinculados con el comportamiento, inclusive recelo y fantasías (por ejemplo, creer que la persona que los cuida es un impostor); alucinaciones (ver o escuchar cosas que en realidad no suceden), o conductas compulsivas o repetitivas tales como retorcer las manos o romper papeles</p> <p>Tener una tendencia a deambular y perderse</p>
7 Etapa	<p>Disminución cognitiva muy severa (Etapa severa o tardía de la enfermedad de Alzheimer)</p> <p>Esta es la etapa final de la enfermedad en la que los individuos pierden la capacidad de responder a su entorno, de hablar y, finalmente, de controlar sus movimientos.</p> <p>Con frecuencia los individuos pierden la capacidad de emitir un discurso reconocible, aunque a veces pueden pronunciar palabras o frases</p> <p>Las personas en esta etapa necesitan ayuda para comer y hacer sus necesidades y en general sufren de incontinencia urinaria</p> <p>Pierden la capacidad de caminar sin ayuda, luego de sentarse sin apoyo, de sonreír y sostener la cabeza. Los reflejos se vuelven anormales y los músculos rígidos. También se ve afectada la capacidad de tragar.</p>

Neurofisiología y Patología de la Enfermedad de Alzheimer

En cuanto a la descripción de la enfermedad desde el aspecto clínico, Toledo (2006) hace referencia a la Enfermedad de Alzheimer como “un síndrome clínico que refleja una disfunción y una posterior pérdida neuronal que sigue una topografía y un ritmo de progresión concretos en el cerebro”. Junto con esto, Toledo (2006) describe que se han realizado estudios, los cuales arrojan datos

anatomopatológicos en donde se observa que lo más relevante de esta enfermedad son las placas seniles, formadas por el metabolismo anormal de la proteína amiloide y los ovillos neurofibrilares.

Siguiendo la línea neuropatológica de la enfermedad, para autores como Buffil & Blesa (2006):

La Enfermedad de Alzheimer, se caracteriza por la pérdida de sinapsis y el acumulo de péptidos neurotóxicos que conducen a la destrucción neuronal, como los ovillos neurofibrilares, constituidos por agregados de proteínas TAU hiperfosforiladas que forman filamentos dobles helicoidales, los cuales producen la distorsión del citoesqueleto neuronal y por placas extraneuronales del péptido β -amiloide, constituidas por fragmentos de una proteína de transmembrana, la proteína precursora de la β -amiloide (APP).(p.26).

Lo anterior, distingue a la de (EA) dentro del grupo de demencias, al describirla como un proceso patológico degenerativo (atrofia cerebral difusa); que como resultado dará una gran pérdida de neuronas con mecanismos de transmisión de Acetilcolina que se ubican en la corteza cerebral y por consecuencia atrofia de sus células diana. Esto genera una disminución evidente del número absoluto de neuronas en diferentes regiones cerebrales.

La disminución del número de neuronas que interviene en la trasmisión del neurotransmisor de Acetilcolina, se ve reflejada en la pérdida de memoria, lo cual es el síntoma inicial y más prominente de la (EA), para dar una mejor explicación a ello, López & DeKosky (2003) hacen una descripción anatomopatológica en

donde explican que esta pérdida está caracterizada por la aparición de placas amiloides; es decir placas seniles.

Estas placas seniles están conformadas por la acumulación de una molécula fibroproteica (un péptido de treinta y nueve a cuarenta y tres aminoácidos), denominada β amiloide, el cual es un producto proteolítico de la APP (proteína precursora amiloide); una proteína transmembranal que es la principal causa de esta patología.

Según López & DeKosky, (2003) “La aparición de placas seniles por la acumulación del β amiloide alrededor de las membranas citosólicas neuronales afecta en un grado prominente la transmisión de señales de una neurona a otra; haciendo a estas células totalmente anormales”. (p.158).

Las placas seniles acompañadas de degeneración neurofibrilar se distribuyen preferencialmente en la parte media de la corteza, abarcando inicialmente zonas asociativas, neocortex e hipocampo, alterando de esta forma todas las formaciones cognitivas, llevando a una degeneración total de individuo hasta causarle la muerte.

Vulnerabilidad Y Alteración Selectiva De Los Circuitos Neuronales

Normales

Las manifestaciones cognitivas de la Enfermedad de Alzheimer son a consecuencia de una alteración de los circuitos neuronales del cerebro. Los circuitos de memoria son los más vulnerables a la patología de la (EA) y, por tanto, los primeros en afectarse.

Según Price, et al (2001):

Los estudios que examinan los primeros cambios en el cerebro de los pacientes que presentan una forma incipiente (presintomática) de la (EA) indican que los primeros cambios tienen lugar en las neuronas de la capa II de la corteza entorrinal (estructura paralímbica) del lóbulo temporal y, posteriormente, en el propio hipocampo (estructura límbica). (p.156)

Como el hipocampo no tiene conexiones directas con otras zonas corticales, sus entradas corticales se originan en la corteza entorrinal. Por tanto, todas las conexiones entre el hipocampo y las áreas de asociación primarias y multimodales de la corteza se canalizan a través de la corteza entorrinal.

Asimismo, la información cortical que procesa el hipocampo vuelve a canalizar hacia la corteza entorrinal, la corteza orbito frontal, el cíngulo, la amígdala y los cuerpos mamilares. El hipocampo tiene también conexiones aferentes y eferentes con el hipotálamo.

Van Hoesen & Hyman (1990) hablan sobre el daño inicial de la patología de la EA, según ellos, “el daño inicial a la corteza entorrinal priva al hipocampo de la entrada cortical, y el daño a las áreas de asociación afecta la salida de información del hipocampo” (p.448).

En las distintas fases de su evolución, la patología de la (EA) se concentra en las zonas límbicas y paralímbicas, y luego en las áreas de asociación multimodales, con una relativa conservación de las cortezas sensorial y motora primarias, el cerebelo y muchas partes del tronco encefálico.

Gómez, et al (1997), describen que la distribución de la patología de la (EA) se asocia con una “disminución de la extensión dendrítica y con una pérdida neuronal y sináptica; lo cual lleva a una desconexión de múltiples áreas de asociación, lo cual refleja el deterioro cognitivo global que los pacientes de la (EA) desarrollan durante la enfermedad”. (p.19).

Origen de la Enfermedad de Alzheimer

Hipótesis Genética

Una parte muy importante del conocimiento de los mecanismos patológicos subyacentes en la enfermedad de Alzheimer (EA) se ha logrado a partir del estudio genético de los casos conocidos como la forma familiar de la enfermedad.

Según Campion, et al (1999) “Las familias que presentan un patrón autosómico dominante para la EA constituyen alrededor de un trece por ciento de los casos precoces y menos del 0,01% del total de los pacientes”.(p.668)

En la enfermedad de Alzheimer están implicados los cromosomas 1, 14, 19 y 21.

En un pequeño porcentaje de casos la (EA) es el resultado de mutaciones en genes situados en los cromosomas 1, 14 y 21. Estos casos suelen ser de inicio precoz y se transmiten en forma autosómica dominante. En la mayor parte de los casos la (EA) parece estar causada por la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales, todavía no bien conocidos. (Bufill & Blesa, 2006)

Según Hoenicka (2006), hasta el momento se ha identificado que los 3 genes involucrados en la (EA) dan origen a: “*APP* (cromosoma 21), que codifica

la proteína precursora del péptido amiloide; *PSENI* (cromosoma 14), que codifica la presenilina 1; y *PSEN2* (cromosoma 1), que codifica la presenilina 2”.(p.302).

Mutaciones En El Gen APP (Cromosoma 21q21; OMIM 104760)

La búsqueda de los genes implicados en la (EA) comenzó en el cromosoma 21, cuando el gen *APP* fue clonado y localizado en el brazo largo de este cromosoma.

Cuando se demostró que sólo una proporción de las formas de (EA) estaba ligada al cromosoma 21, el gen *APP* fue el gen candidato elegido para la búsqueda de mutaciones en los pacientes.

La síntesis de APP (proteína precursora amiloide), esta gobernada por un gen que se ubica sobre la región proximal del brazo largo del cromosoma 21, siendo este gen la principal causa de la acumulación de la molécula amiloide que forma las placas seniles características de la enfermedad.(Martin, 1999).

Para Hardy, et al (1998), “la secuenciación del exón diez y siete del gen *APP* en una familia británica con (EA), mostró que los pacientes eran portadores de la mutación Ile717Val debida al cambio de una citosina (C) por una timina (T) en el gen”. (p.371)

Este hallazgo reforzó la hipótesis de Huse & Doms (2000), en donde se creía que “el péptido amiloide beta ($A\beta$) era un elemento fundamental en la etiopatogenia de la (EA) y que la agregación del péptido $A\beta$ podría ser el evento que desencadena las demás alteraciones observadas en los cerebros de los pacientes”. (p.88)

Otros estudios etiológicos han demostrado que la enfermedad de Alzheimer puede ser generada por caracteres hereditarios estrechamente relacionados con el cromosoma 21, los cuales se heredan de forma autosómica dominante teniendo gran relación con la trisomía presente en el síndrome de Down; es por esto que se han encontrado importantes similitudes entre la amilosis de las placas seniles, de donde se extrajo la proteína amiloide A4. (Hoenicka, 2006).

Así como el cromosoma 21 está vinculado como el precursor de la proteína β amiloide, teniendo el gen responsable de algunos casos de enfermedad de Alzheimer a la edad promedio de sesenta y cinco años.

Mutaciones en los genes PSEN1 (cromosoma 14q24.3; OMIM 104311) y PSEN2 (cromosoma 1q31-q42; OMIM 600759)

Las mutaciones en el gen *APP* sólo explican alrededor de un 5% de los casos de la enfermedad de Alzheimer.

Nuevos estudios han demostrado la relación de la aparición de la enfermedad a la edad de veinticinco años con mutaciones en dos genes de los cromosomas 1 y 14; los cuales codifican proteínas intracelulares fuertemente relacionadas con la producción de la molécula β amiloide (presenilina 1 y presenilina 2).

Estas proteínas intracelulares son diana para la acción de las proteasas activadas durante la apoptosis, lo que la relaciona con la muerte neuronal. (Van Broeckhoven, et al, 1992).

En la mayoría de las familias con (EA) analizadas desde el punto de vista genético, se ha encontrado que el *locus* de la enfermedad está localizado en el brazo largo del cromosoma 14 y que las mutaciones en el gen *PSENI* son las responsables del fenotipo clínico observado (Schellenberg, 1992).

Según Hoenicka (2006):

Ya se han identificado en la región codificante de este gen más de ciento veinte mutaciones distintas, que pueden cambiar un aminoácido por otro, o que afectan al procesamiento del ARN mensajero. La mayoría de estas mutaciones se debe al cambio en una posición específica en *PSENI* de una base nucleotídica por otra, lo que da lugar al cambio de aminoácido en la proteína mutante. (p.303).

Las mutaciones en *PSENI* son responsables del setenta por ciento de los casos de (EA), y son también por regla general las más agresivas en cuanto a un inicio muy precoz de los síntomas y a una evolución rápida. (Cruts & Van Broeckhoven, 1998).

Otra forma de Enfermedad de Alzheimer pudo explicarse debido al hallazgo de la mutación Asn141Ile en el gen *PSEN2*, que presenta una alta homología a *PSENI* pero que está localizado en el cromosoma 1.(Rogaev, et al, 1995).

Se han encontrado alrededor de ocho mutaciones en *PSEN2*, la mayoría de ellas en los dominios transmembrana conservados entre las dos proteínas (Hoenicka, 2006).

Las presenilinas son proteínas muy parecidas, llegando a presentar una homología cercana al noventa por ciento en sus dominios transmembrana. Aunque no se conoce con exactitud su función, lo que sí se sabe, es que cada vez es más evidente que están íntimamente unidas al complejo γ -secretasa y por lo tanto al procesamiento de la proteína APP (Li, et al, 2000).

Otros Genes Implicados En La Enfermedad De Alzheimer

En la gran mayoría de los casos de EA, los factores genéticos no son los causantes de la enfermedad sino que condicionan una mayor susceptibilidad. Esto significa que en los casos considerados esporádicos o que presentan una limitada agregación familiar, los factores genéticos de predisposición no tienen la fuerza necesaria para la expresión de la enfermedad pero sí producen un incremento del riesgo a los individuos portadores cuando se compara con la población no portadora.

Por lo tanto, ni los factores genéticos ni los ambientales actuando por separado pueden causar la (EA) de comienzo tardío, ambos son necesarios pero no suficientes para su desarrollo.

Las variaciones genéticas individuales o polimorfismos genéticos, que pueden constituir factores genéticos de vulnerabilidad o de protección, pueden dar lugar a la modificación de los niveles de expresión de los genes o a variaciones funcionales de las proteínas.

Según Hoenicka (2006), en otras palabras:

Las variaciones genéticas están directamente relacionadas con diferencias individuales en el proteoma (conjunto y cantidad de

proteínas presentes en la célula) de las neuronas lo que determina diferencias en la estructura, en la función o en la respuesta de circuitos cerebrales específicos durante el desarrollo o en el estado adulto.

Estas diferencias constituyen las bases biológicas de la vulnerabilidad o de la protección, individuales a los trastornos neurológicos.

En la actualidad, se ha analizado un gran número de variaciones o polimorfismos de diferentes genes en pacientes con (EA), de esto surge la necesidad de identificar cuáles y cuántos son los factores genéticos de vulnerabilidad ante la (EA) y en qué combinaciones actúan, según los estudios genéticos de la enfermedad (Buffil & Blesa, 2006).

El gen que codifica la proteína ApoE

La enfermedad de Alzheimer esta relacionada con el cromosoma 19, el cual sintetiza una proteína activadora conocida como ApoE, que es la responsable del inicio de la enfermedad.

El gen que codifica la proteína ApoE es el único donde ha podido identificarse a través de análisis de genética molecular, una variante que constituye un factor de riesgo confirmado tanto para la EA de presentación tardía como para las formas más precoces de esta enfermedad degenerativa.

Según Poirier (1994):

La proteína ApoE está implicada, al menos, en el metabolismo lipídico y en la reparación de tejidos. En el cerebro son los astrocitos y la microglía las principales células productoras de

ApoE, las cuales desempeñan un importante papel en el mecanismo de regeneración neuronal y en los procesos de reparación de membranas neuronales dañadas por el trauma.(p.528)

Farrer, et al (1997) refieren que “se han identificado tres formas polimórficas que aparecen comúnmente en la población de esta proteína llamadas ApoE2, ApoE3 y ApoE4, codificadas por las variantes o alelos del gen *APOE* llamados $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ ”. (p.1350).

Así mismo, Strittmatter et al,(1993) observaron que “la frecuencia del alelo $\epsilon 4$ en los pacientes con EA (30-50%) era mayor que en la de controles sanos de la misma edad (10-15%), lo que sugirió que este alelo podría ser un factor de susceptibilidad para la enfermedad”.(p.197).

La clasificación de esta proteína, se puede dar también acorde a la edad en la que aparezca la enfermedad. La proteína ApoE3, determina la aparición de la enfermedad en una edad promedio de sesenta y cinco años; mientras que la proteína ApoE4, determina la aparición de la enfermedad en una edad promedio de veinticinco años. Se cree que esta proteína también interviene en la formación de apolipoproteínas causando un factor de riesgo para la enfermedad en estudio.

En la actualidad, se han asociado a la EA alrededor de noventa y ocho genes, aunque con resultados contradictorios. Sólo el gen *ApoE* está confirmado como gen de susceptibilidad a la enfermedad de Alzheimer, pero es evidente que hay otros factores genéticos cuya identidad y efectos cuantitativos están aún por determinar, y que su conocimiento es necesario para comprender la etiopatogénesis de la enfermedad. (Hoenicka, 2006),

Los resultados obtenidos de la relación entre la (EA) y el gen *APOE* han planteado el estudio de la asociación entre el alelo e4, la pérdida de memoria y el deterioro cognitivo progresivo que constituyen los primeros síntomas de demencia (Wilson, et al, 2002).

Hipótesis Autoinmune

Aunque la enfermedad de Alzheimer no se ha considerado clásicamente una enfermedad mediada por la inflamación o el sistema inmune, la inflamación es una de sus características histológicas, junto con la presencia de gran cantidad de sustancias tóxicas en cuya aparición está implicado el sistema inmune (McGeer & McGeer, 1997).

En el pasado se pensó que el sistema nervioso era un lugar inmunológicamente privilegiado y que no presentaba inflamación a no ser que se rompiera la barrera hematoencefálica, pero actualmente Blasco & Grubeck-Loebenstein (2003), refieren que:

El cerebro es capaz de desarrollar su propia reacción inflamatoria endógena, que puede dañar a las células del huésped. En el caso del sistema nervioso, el daño es mayor que en otros órganos, dada la escasa capacidad de regeneración de las neuronas. (p.105).

En el cerebro de los enfermos de la EA se ha encontrado una llamativa reacción inflamatoria crónica local en la que no interviene el sistema antígeno-anticuerpo, al contrario de lo que ocurre en otras enfermedades inflamatorias cerebrales las cuales presentan inflamación sistémica, como las encefalitis o la esclerosis múltiple.

En esta inflamación local participan más de cuarenta sustancias inflamatorias producidas por las neuronas, los astrositos y las células de la microglía locales, y se activa el sistema de complemento. Es probable que esta reacción inflamatoria se ponga en marcha como respuesta a alguna agresión, como la alteración en el equilibrio entre la producción y la degradación de beta amiloide ($A\beta$) y el depósito de sustancias que la microglía trata de digerir, activándose y activando a su vez el sistema de complemento (Blasco, et al, 2004).

Microglía

La manifestación estructural más obvia de la inflamación en los tejidos afectados por la enfermedad de Alzheimer es la activación de abundantes células de la microglía.

La activación de la microglía se manifiesta por un cambio en su morfología y por la expresión de ciertos receptores y moléculas implicados en la inflamación y en la fagocitosis. La relación entre las células neuroinflamatorias, principalmente las células de microglía y la proteína ($A\beta$) es objeto de muchas investigaciones (McGeer & McGeer, 2003).

Las células de la microglía se activan pero no responden inmunológicamente ante la presencia de láminas β amieloides.

Se han evidenciado diversas anomalías inmunológicas. La molécula fibroproteica β amiloide es una molécula típica de la fibrona de la seda y no suele encontrarse en los vertebrados. Si los vertebrados carecen de las enzimas celulares necesarias para degradar la proteína en las láminas β antiparalelas, ello podría explicar la progresiva acumulación de amiloide; siendo este material

extraño para el organismo no hay reacción glial, es decir, es ignorado por la microglia (McGeer & McGeer, 2003).

Una de las razones por las cuales las células de la microglía pueden ignorar esta patología según Toledo (2006), es que “en el sistema nervioso central del adulto se encuentran en pequeñas cantidades, lo que genera anomalía del reparto de las subpoblaciones celulares, ocasionando una baja respuesta inmunológica ante la presencia de antígenos en esta enfermedad”(p.435).

Siendo un problema la presencia de amiloide en las placas seniles y en la pared de los vasos en el curso de la demencia de tipo Alzheimer se ha relacionado la presencia de esta proteína en procesos patológicos con alteración inmunitaria.

El mecanismo neurotóxico del β amiloide y su acción celular precisa, son indecisas, para esto se ha demostrado que el β amiloide puede inducir estrés oxidativo y elevar la concentración de calcio intracelular. (López & DeKosky, 2003).

Según Blasco, et al (2004): El β amiloide podría inducir apoptosis mediante la interacción con receptores neuronales, los cuales pueden inducir la producción de radicales libres y el receptor neurotropina P75 que puede inducir la muerte celular y el APP el cual induce a la muerte celular neuronal.

Varios receptores β -amieloides podrían activar diferentes vías de señalización para la muerte celular incluyendo las caspasas. Adicionalmente neuronas deficientes en caspasas 2 y caspasas doce, han disminuido vulnerablemente la toxicidad a los β amieloides, sugiriendo que la inhibición de esta caspasa selectiva podría ser un acercamiento terapéutico parcialmente en la enfermedad de Alzheimer.

Mutaciones de la presenilina incrementan la producción de β amiloide. Recientes estudios sugieren que las presenilinas podrían ser secretasas, proteasas que participan en la generación del β amiloide, las mutaciones de la presenilina pueden incrementar la vulnerabilidad de la apoptosis. La actividad de las células microgliales es una actividad prominente en la respuesta inflamatoria en el cerebro en la enfermedad de Alzheimer, que al parecer contribuye a la muerte celular.(Toledo, 2006).

Anormalidades De Los Neurotransmisores

Acetilcolina

La primera alteración de un neurotransmisor detectada en la Enfermedad de Alzheimer fue la de la acetilcolina (ACh).

Como la función colinérgica es necesaria para el funcionamiento de la memoria a corto plazo, al principio se creyó que el déficit colinérgico en la (EA) era responsable de gran parte de los trastornos de la memoria a corto plazo en la enfermedad.

Según Mesulam (1995) las neuronas colinérgicas se las ha dividido en grupos según su ubicación y regiones de destino:

La región del hipocampo recibe aferentes colinérgicos de las neuronas del *septum* medial grupo colinérgico 1 (Ch1) y de la rama vertical de la banda diagonal de Broca (Ch2). El bulbo olfatorio recibe aferencias de las neuronas Ch3, y el neocórtex y la amígdala los reciben de las neuronas (Ch4) del núcleo basal de Meynert.
(p.139)

La mayor densidad de inervación colinérgica se encuentra normalmente en las regiones límbicas, el hipocampo y la amígdala, y paralímbicas, seguidas por las áreas de asociación unimodal y multimodal. El área visual primaria es la que recibe la menor densidad de fibras colinérgicas.

Según López & DeKosky (2003):

En la EA hay una gran pérdida de neuronas colinérgicas, especialmente las que están situadas en el núcleo basal de Meynert, además de una disminución de la actividad de la colina acetiltransferasa (CAT). La CAT se encuentra principalmente en los axones colinérgicos presinápticos de la corteza humana. (p.159)

Esto condujo a la hipótesis colinérgica de la EA, descrita por Bartus (2000), en la que sugirió que la pérdida de la función cognitiva, especialmente la memoria, estaba provocada por la pérdida del sistema colinérgico.

Esta hipótesis ha servido de modelo para el desarrollo de los fármacos sintomáticos actuales para la (EA). El uso de los inhibidores de la acetilcolinesterasa puede prolongar la vida media de la ACh en la sinapsis colinérgica.

Más recientemente, se han publicado estudios que sugieren que la pérdida del sistema colinérgico no sucede tan pronto en el curso de la enfermedad como se pensó en un principio.

Kordower et al (2001) hablan sobre los primeros estudios de las células y las enzimas colinérgicas en los cerebros de pacientes con EA, los cuales se realizaron en autopsias de casos terminales y graves. Nuevos estudios realizados en individuos que murieron en las etapas más tempranas indican que las neuronas

colinérgicas, especialmente las de las regiones más anteriores (Ch1 y Ch2), pueden estar presentes hasta bien avanzada la enfermedad.

Asimismo, López & DeKosky (2003) concluyen que:

Se observa que los niveles de la enzima de síntesis CAT en la corteza y el hipocampo se mantienen en las etapas leve a moderada de la EA , y que no descienden a niveles muy bajos hasta que la enfermedad alcanza una fase de deterioro clínico más grave.(p.159).

De este modo, los primeros cambios en la memoria que tienen lugar en la Enfermedad de Alzheimer pueden estar más relacionados con el trastorno de las vías entorrinales al hipocampo que con la pérdida drástica de la actividad de la CAT.

Receptores colinérgicos

El sistema nervioso central (SNC) tiene grandes cantidades de receptores muscarínicos y nicotínicos.

Según Flynn, et al (1995) en la Enfermedad de Alzheimer:

La cantidad de receptores muscarínicos cerebrales (m1-m5) parece que permanece estable, aunque en algunos casos se ha encontrado una reducción del veinte al treinta por ciento. Esta pérdida parece producirse a expensas de los subtipos m1 y m2, mientras que los subtipos m3 y m4 permanecen estables.(p.86)

Sin embargo, algunos estudios han descubierto un acoplamiento anormal entre los receptores muscarínicos y las proteínas G (segundo mensajero), lo cual sugiere que la transducción de señales se altera tras la estimulación del receptor.

Con respecto a los receptores nicotínicos, Nordberg (2001) sugiere que “hay una disminución en las regiones postsináptica y la presináptica, reducción que puede ocurrir en los estadios iniciales de la enfermedad”(p.200).

Según Paterson & Nordberg (2000), tanto los estudios neurorradiológicos como los neuropatológicos han demostrado que la cantidad de receptores nicotínicos se reduce en los pacientes con (EA).

Marutle et al (1998) descubrieron que la disminución de los receptores nicotínicos era más acentuada en los casos familiares que en los casos esporádicos de la (EA). Sin embargo, los resultados de algunos estudios como los realizados por Martín, et al (1999) han demostrado que en la EA hay una reducción de los subtipos de receptores nicotínicos $\alpha 4$, pero no de los $\alpha 3$ ni los $\alpha 7$.

Curiosamente, según Nordberg, et al (1998), “estudios realizados con tomografía por emisión de positrones (PET) han demostrado que la exposición a largo plazo a los inhibidores de la colinesterasa, puede hacer aumentar la cantidad de receptores nicotínicos en los pacientes con (EA)”

Esto se interpretó como un resultado de la elevada expresión del gen de la acetilcolinesterasa. Además, Maelicke, et al (2000), describieron que “se creía que los inhibidores de la colinesterasa, la terapia más importante disponible en la actualidad para la EA, podrían llevar a cabo una activación alostérica directa sobre estos receptores, lo cual genera un aumento de la liberación de ACh”.

Por tanto, el tratamiento con estos inhibidores, puede aumentar la cantidad de ACh en la sinapsis por inhibición de la hidrólisis y por activación alostérica presináptica de los receptores nicotínicos.

Proteínas beta amiloide y neuronas colinérgicas

Unos estudios experimentales han sugerido que el beta amiloide ejerce un efecto neurotóxico en las neuronas, y que puede inducir o aumentar la formación de ovillos neuronales.

Según Lewis, et al (2001), “estudios recientes que se realizaron en ratones transgénicos demostraron que la PPA (Proteína Precursora Amiloide) puede modular la formación de ovillos neuronales”.

Por otro lado, López & DeKosky (2003) describen que “la forma soluble del beta amiloide, que es el que normalmente se produce en el cerebro, puede provocar una síntesis reducida de ACh bajo condiciones experimentales”.

Además, hay varias líneas de investigación que sugirieron que el beta amiloide puede afectar a los receptores colinérgicos.

Según Marutle, A, et al.(1999) El cerebro de los pacientes con la mutación sueca de PPA en 670/671, que se encuentra en el cromosoma 21, presentan una pérdida mayor de receptores nicotínicos que los de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer esporádica.

Serotonina

Los núcleos dorsales del rafe del tallo encefálico son la mayor fuente de la serotonina en el cerebro, y normalmente contienen depósitos de ovillos neuronales en la Enfermedad de Alzheimer.

Según López & DeKosky (2003), los pacientes con (EA), también presentan pérdida neuronal en los núcleos dorsales del rafe, pérdida de terminales serotoninérgicas en el neocórtex y concentraciones disminuidas de serotonina y de su metabolito principal, el ácido 5-hidroxiindol acético (5 HIAA), en el cerebro, especialmente en los lóbulos temporales. (p.159)

Sin embargo, la pérdida neuronal es relativamente pequeña comparada con la que sufren las neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal.

Según Lanctot, et al (2001) “la disfunción del sistema serotoninérgico se ha asociado con la sintomatología psiquiátrica en la EA (ansiedad, depresión, psicosis, trastornos del sueño...)”(p.521).

Noradrenalina

La fuente principal de la noradrenalina (NA) del Sistema Nervioso Central (SNC) es el *locus coeruleus* (LC), en el mesencéfalo. Al igual que sucede con los núcleos dorsales del rafe, el LC también tiene depósitos de ovillos neuronales en los pacientes con EA.

Sin embargo, el LC presenta una pérdida neuronal mayor, que oscila entre el cuarenta y el ochenta por ciento. Además, se han encontrado niveles disminuidos, entre el diez y el treinta por ciento de NA y de su enzima de síntesis, la dopamina b-hidroxilasa, en el neocórtex.

Para Forstl, et al.(1992), el síntoma conductual más importante asociado con la disfunción de la NA en la Enfermedad de Alzheimer es la depresión.

Según López & DeKosky (2003), varios estudios neuropatológicos, incluido el de Forstl, et al (1992), han demostrado que hay una pérdida del cincuenta por ciento o más de neuronas del LC de los pacientes con EA que padecen depresión.

Dopamina

Hay poca o ninguna pérdida de las neuronas pigmentadas de la sustancia negra (SN) y el área tegmental ventral (ATV), así como poca acumulación de Ovillos Neuronales en la (SN) de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer.

La concentración de dopamina cortical (DA) y de su metabolito, el ácido homovalínico, permanece dentro de unos valores que se consideran normales en casos de Enfermedad de Alzheimer.

Glutamato

La actividad anormal del glutamato, un neurotransmisor excitatorio, y la falta de regulación de los receptores de glutamato pueden provocar daño neuronal y, finalmente, la muerte neuronal. Por tanto, se planteó la hipótesis de que tales mecanismos pueden tener algún papel en la Enfermedad de Alzheimer.

De hecho, las células piramidales grandes de la corteza y del hipocampo utilizan glutamato y tienen muchos receptores de glutamato.

Además, Ikonovic, et al (1999) refieren que algunos estudios han encontrado una estructura de los receptores corticales de glutamato alterada y una disminución de glutamato en la zona de la vía perforante del hipocampo en los pacientes con EA. Mientras que por otro lado, otros estudios no han encontrado receptores de glutamato anormales en la (EA).

Pero lo cierto es que no existen pruebas concluyentes que demuestren la anormalidad del glutamato en la (EA), aparte de la pérdida de neuronas grandes que utilizan glutamato como neurotransmisor.

Ácido g-aminobutírico GABA

Según López & DeKosky (2003), algunos estudios han encontrado niveles disminuidos de ácido g-aminobutírico(GABA) , un neurotransmisor inhibitorio, en el cerebro de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer, mientras que otros no han encontrado cambios con respecto a los controles.

Sin embargo, no hay datos que indiquen que haya una relación entre los déficit cognitivos y los niveles de GABA.

Las neuronas gabaérgicas envían proyecciones desde el estriado al globo pálido, y desde el núcleo olivar al núcleo vestibular. Según Zorumski & Isenberg (1991):

El GABA desempeña una función importante en la modulación de otros neurotransmisores, especialmente la serotonina y la dopamina, por lo que es posible que las neuronas gabaérgicas desempeñen un papel en la etiología de las manifestaciones conductuales de la EA en vez de en sus síntomas cognitivos.(p.162)

Neuropéptidos

La alteración de varios neuropéptidos en la Enfermedad de Alzheimer, como el factor liberador de la corticotrofina (CRF), la somatostatina y el neuropéptido ya ha sido descrita por varios autores.

Según Gottfries, et al (1995), se desconoce la relación que existe entre los neuropéptidos y las manifestaciones clínicas de la (EA). Pero para varios autores, incluyendo la investigación realizada por Minton, et al (1997), se describe que hay una correlación negativa entre los neuropéptidos y las manifestaciones conductuales de la Enfermedad de Alzheimer.

CONCLUSION

Partiendo de la descripción dada por la biología evolutiva, sobre la explicación sobre el origen, y evolución de los seres vivos, se encontró como lo mencionó Buffil & Blesa (2006), que en muchos casos la enfermedad o patología de los seres humanos, es producto de funcionamientos inapropiados en el organismo de los individuos.

De ello se desprende que con frecuencia muchas de las enfermedades presentes en los seres humanos, sean el resultado de la interacción de múltiples factores, los cuales involucran el genotipo del individuo con los factores ambientales.

Como se menciona a lo largo de la investigación, la enfermedad de Alzheimer (EA), es una de las enfermedades que se puede explicar mejor a partir de estas interacciones multifactoriales, en donde la patología y fisiología de la enfermedad no están ajenas a los componentes genéticos, ambientales, químicos e inmunológicos, que reaccionan ante la interacción del individuo con su entorno.

Basándose en los antecedentes históricos de la (EA) descrita por primera vez en 1906, se pudo observar como las primeras manifestaciones de ésta, se pueden percibir a partir de los síntomas y comportamiento que presenta el individuo generalmente en edades avanzadas, motivo por el cual, la mayoría de las veces, el cuadro de la enfermedad es descrito y relacionado a partir de la idea de una demencia senil.

Una de las limitaciones encontradas dentro del diagnóstico de la enfermedad, es la incapacidad de realizar exámenes patológicos que puedan confirmar el diagnóstico, debido a que solo cuando la persona fallece, es cuando

se pueden realizar las biopsias pertinentes para confirmar la presencia o no, de las placas seniles, características de la (EA).

A lo largo de la historia, como referencian las diversas investigaciones, dentro de las cuales está la realizada por Bermejo (1998) y Toledo (2006), se pudo observar los avances en los estudios anatomopatológicos realizados a partir de las biopsias. Estos estudios abrieron paso al conocimiento de las zonas del cerebro involucradas y afectadas por la (EA), así como al estudio histológico y fisiopatológico de la enfermedad el cual fue descrito también en los estudios realizados por Morillo (2006).

A nivel funcional, se encontró que varios autores entre ellos Tárraga, et al (2006) y Algado, et al (1997), describen que la (EA) presenta como característica pérdida de memoria, y otros déficit cognitivos, como son apraxias, afasias, desorientación, disfunciones sensoriales e incapacidad para el razonamiento. De igual manera, se encontró que el avance de los síntomas se relaciona con la degeneración de las células nerviosas involucradas en la (EA), las cuales comienzan atacando los procesos de aprendizaje y memoria, hasta abarcar los procesos relacionados con pensamiento, juicio y conducta.

Para tener mas claro las alteraciones funcionales en la (EA), se hizo referencia a las etapas propuestas por la Asociación de Alzheimer, en donde se describen 7 etapas, las cuales dan un acercamiento a la evolución de la enfermedad desde sus inicios con niveles leves, hasta los estadios mas avanzados de la misma.

Desde el punto de vista fisiopatológico de la (EA), se encontró junto con las investigaciones descritas por Toledo (2006), que la enfermedad ataca las

células nerviosas en todas las partes de la corteza del cerebro, así como algunas estructuras circundantes, lo que conlleva finalmente a la persona a un estadio avanzado de la enfermedad en donde pierde la memoria y su funcionamiento cognitivo.

Los estudios realizados por autores como Buffil & Blesa (2006), arrojaron datos patológicos en donde lo más relevante de la (EA) son las placas seniles, formadas por el metabolismo anormal de la proteína amiloide y los ovillos neurofibrilares. Esto hace que la enfermedad se caracterice por la pérdida de sinapsis y el acumulo de péptidos neurotóxicos que conducen a la destrucción neuronal. Otra de las características descrita por López & DeKosky (2003), es la gran pérdida de neuronas con mecanismos de transmisión de Acetilcolina que se ubican en la corteza cerebral, esta disminución se ve reflejada en la pérdida de memoria como síntoma inicial de la enfermedad.

Para dar una mejor explicación a lo que sería el origen de la enfermedad, las revisiones teóricas arrojaron 3 posibles causas o hipótesis del porque se desarrolla la (EA).

La primera estuvo relacionada con la genética; autores como Campion, et al (1999), Buffil & Blesa (2006), Hoenicka (2006), entre otros mencionados en la investigación, han encontrado que están involucrados los cromosomas 1, 14, 19 y 21 cada uno de estos tiene mutaciones que contribuyen al desarrollo de la (EA). Hasta el momento se ha identificado que el cromosoma 21 da origen a la APP, el cromosoma 14 a la PSEN 1, el cromosoma 1 a la PSEN 2, y por ultimo el cromosoma 19 que sintetiza la ApoE, como lo demuestran los estudios realizados por Martin (1999), Schellenberg (1992) y Li, et al (2000) entre otros.

La segunda hipótesis estuvo relacionada con el factor autoinmune, descrita en principio por McGeer & McGeer (1997), Blasco & Grubeck-Loebenstein (2003) y Blasco, et al (2004), en donde la manifestación estructural más obvia de la inflamación en los tejidos afectados por la (EA) fue la activación de abundantes células de la microglía, las cuales a pesar de su activación, no responden ante la presencia de la sustancia beta amiloide, lo cual favorece la aparición de placas seniles en el cerebro. Hasta la fecha, las hipótesis sobre las teorías inmunológicas, continúan siendo motivo de estudio

Por ultimo, se encontraron múltiples alteraciones en los neurotransmisores, de los cuales según Mesulam (1995), López & deKosky (2003) y Kordower, et al (2001), los más involucrados en la (EA) fueron la Acetilcolina, debido a su importancia para procesos como la memoria, de igual manera los receptores colinérgicos, los cuales modifican las regiones pre y postsinápticas de las neuronas interfiriendo con los procesos cognitivos. Neurotransmisores como la Serotonina, Noradrenalina, Dopamina, Glutamato y algunos Neuropeptidos, estudiados por López & deKosky (2003), Lanctot, et al (2001), Forstl, et al (1992) e Ikonovic, et al (1999), también presentan alteraciones menores que continúan siendo motivo de estudio para profundizar sobre su compromiso en la (EA).

Referencias

- Algado, M.T., et al.(1997). Familia y enfermedad de Alzheimer.Una perspectiva cualitativa. *Anales de Psicología*, (13), p.21.
- Bartus, RT.(2000) On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies:lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic huphthesis. *Exp Neurol* (163).
- Bermejo, FP. (1998) La enfermedad de Alzheimer. *Medicina Interna* (16).
- Blasco, I. & Grubeck-Loebenstein, B.(2003). Role of the immune system in the pathogenesis, prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging*.(20).p.105.
- Blasco, I. et al.(2004). How chronic inflammation affects the brain and supports the development of Alzheimer's disease in old age: the role of microglia and astrocytes. *Aging Cell*.(3).
- Buffil, E. & Blesa, R. (2006) Alzheimer's Disease And Brain Evolution: Is Alzheimer's Disease An Example Of Antagonistic Pleiotropy?. *Revista de Neurología* (42).pp.25-26.
- Campion, D. et al.(1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence,genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *American Journal Hum Genet*.(65).p.668.
- Cruts, M. & Van Broeckhoven, C.(1998).Presenilin mutations in Alzheimer's disease.*Hum Mutat*. (11).
- Farrer, LA. et al.(1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis.

APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium.
JAMA.(278).p.1350.

Flynn, DD. Et al.(1995). Differential alterations in muscarinic receptor subtypes in Alzheimer's disease: implications for cholinergicbased therapies. Life Sci (56).p.86.

Forstl, H. et al. (1992).Clinical and neuropathological correlatesof depression in Alzheimer's disease. Psychol Med.(22).

Gálvez, R. et al. (2000) *Epidemiología de la enfermedades degenerativas del sistema nervioso*. Barcelona: ed. Masson Salvat-Medicina.

Gómez,T. et al.(1997).Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. Ann Neurol. (41).p.19.

Gottfries, CG. et al.(1995) Neuropeptides and Alzheimer's disease. Eur Neuropsychopharmacol.(5).

Hardy, J.et al.(1998).Genetic dissection of Alzheimer's disease and related dementias: amyloid and its relationship to tau. Nat Neurosci. (1).p.371.

Hoenicka, J. (2006) Genes In Alzheimer's Disease.Rev Neurol.(42).pp.302-303.

Huse, JT. & Doms, RW. (2000). Closing in on the amyloid cascade: recent insights into the cell biology of Alzheimer's disease. Mol Neurobiol. (22).p.88.

Ikonomovic, MD.et al.(1999). Distribution of glutamate receptor subunit NMDAR1 in the hippocampus of normal elderly and patients with Alzheimer's disease. Exp Neurol.(160).

Kordower, JH. et al. (2001). Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* (49).

Lanctot, KL. et al (2001) Role of serotonin in the behavioral and psychological symptoms of dementia. *Journal of Neuropsychiat Clinical*. (13).p.521.

Lewis, J. et al.(2001) Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science*. (293).

Li, YM. et al.(2000).Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1. *Nature*.(405).

López, L. & DeKosky, S. (2003). Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer y del deterioro cognitivo leve. *Revista Neurologica*. (37).p158-159.

Maelicke, A. et al.(2000) Allosterically potentiating ligands of nicotinic receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*. (113).

Martín, CM.et al.(1999). Alpha4 but not Alpha3 and Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunits are lost from the temporal cortex in Alzheimer's disease. *Journal Neurochem*. (73).

Martin, JB.(1999). Molecular basis of the neurodegenerative disorders. *New England Journal Med*.(340).

Marutle, A, et al.(1999) Neuronal nicotinic receptor deficits in Alzheimer patients with the Swedish amyloid precursor 670/671 mutation. *Journal Neurochem.*(72).

McGeer, EG. & McGeer, PL.(1997). The role of the immune system in neurodegenerative disorders. *Mov Disord.*(12).

McGeer, EG. & McGeer, PL.(2003). Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*(27).

Mesulam M. (1995).*Structure and function of cholinergic pathways in the cerebral cortex, limbic system, basal ganglia, and thalamus of the human brain.* New York: Raven Press.p.139.

Mesulam, M. (2000) *Principles of behavioral and cognitive neurology.* New York: Oxford University Press.

Minton, L. et al.(1997). Somatostatin and neuropeptide Y in cerebrospinal fluid correlations with severity of disease and clinical signs in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.*(8).

Morillo, L. (2006) Alzheimer: ¿Qué es la Enfermedad?. *Abc Medicus.* (40).p.4.

Nesse, R. & Williams, G. (1994) *Why we get sick.* New York: Vintage Books-Random House.

Nordberg, A. (2001). Nicotonic receptor abnormalities of Alzheimer's disease:Therapeutic implications. *Biol Psychiatry.* (49).p.200.

Nordberg, A. et al. (1998). Longterm tacrine treatment in three mild Alzheimer patients: Effects on nicotinic receptors, cerebral blood flow,

glucose metabolism, EEG and cognitive abilities. *Alzheimer Diseases Assoc Disord.* (12).

Paterson, D. & Nordberg, A. (2000). Neural nicotinic receptors in the human brain. *Progress in Neurobiology.* (61).

Poirier, J. (1994). Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.* (17). p.528.

Price, J.L. et al. (2001). Neuron number in the entorhinal cortex and CAI in preclinical Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* (58). p.156.

Rogaev, E.I. et al. (1995). Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature.* (376).

Schellenberg, G.D. et al. (1992). Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science.* (258).

Smith, E. et al. (1999) *Evolutionary medicine.* New York: Oxford University Press. p.25

Strittmatter, W.J. et al. (1993). Apolipoprotein E: high-avidity binding to betaamyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci.* (90). p.197.

Tárraga, L. et al. "Estimulación cognitiva y memoria" Disponible en red: www.infodoctor.org/alzheimer.htm, extraído el 20 de Abril de 2006}.

Toledo, M. (2006) Inflamación y Enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología* (42). pp.433, 435.

Thomas, M.& Isaac, M. (1987) Alois Alzheimer: a memoir. Trends Neurosci (10).

Van Broeckhoven, C. et al. (1992). Mapping of a gene predisposing to early-onset Alzheimer's disease to chromosome 14q24.3. Nat Genet. (2).

Van Hoesen, GW. & Hyman, BT. (1990) Hippocampal formation: anatomy and the patterns of pathology of Alzheimer's disease. Brain Res (83).p.448.

Vilalta, J. et al. (2000) Prevalencia de demencias en una zona rural. Revista Neurológica. (30).

Wilson, RS. et al. (2002). The apolipoprotein E ϵ 4 allele and decline in different cognitive systems during a 6-year period. Arch Neurol. (59).

Zorumski, CF. & Isenberg, KE. (1991) Insights into the structure and function of GABA benzodiazepine receptors: ion channels and psychiatry. American Journal of Psychiatry. (148).p.162.

“Neurología, Enfermedad de Alzheimer” Disponible en red {www.iqb.es/neurologia/enfermedades/alzheimer/enfermedadpaciente/e003.htm, extraído el 5 de Abril de 2006}

“Historia de una enfermedad” Disponible en red {www.elmundosalud.elmundo.es/elmundosalud/especiales/2004/04/alzheimer/historia.htm, extraído 10 de Marzo de 2006}

“La enfermedad de Alzheimer, Historia” Disponible en red {www.grunenthal.es/cw/es_ES/html/cw_es_es_patient.jhtml?CatId=cw_es_es_patient_d_01b, extraído el 7 de Abril de 2006}

“Stages of Alzheimer's Disease, Alzheimer's Association” Disponible en red {<http://www.alz.org/aboutad/stages.asp>, extraído 7 de Abril de 2006}