#### Contenido

- 1 SENILIDAD Y DEMENCIA
  - ♦ 1.1 ENVEJECIMIENTO Y SENESCENCIA
  - ♦ 1.2 TEORÍAS SOBRE LA SENECTUD
  - ♦ 1.3 PECULIARIDADES DEL ENFERMAR EN LOS ANCIANOS
  - ♦ 1.4 DEMENCIA
    - ♦ 1.4.1 Epidemiología
    - ♦ 1.4.2 Mecanismos y causas de demencia
    - ♦ 1.4.3 Consecuencias y manifestaciones
- 2 ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA
  - ♦ 2.1 Genética molecular
  - ♦ 2.2 Patogenia
  - ♦ 2.3 Características clínicas
  - ◆ 2.4 Anatomía Patológica
- 3 ENFERMEDAD POR PRIONES
  - ♦ 3.1 PATOGENIA Y BASE MOLECULAR
  - ♦ 3.2 ENFERMEDAD DE CREUTZFELD JAKOB
    - ♦ 3.2.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
    - ♦ 3.2.2 MICROSCOPIA
    - ♦ 3.2.3 MACROSCOPIA
  - ◆ 3.3 SINDROME DE GERSTMANN STRAUSSLER-SHEINKER
  - ♦ <u>3.4 INSOMNIO FAMILIAR FATAL</u>
- <u>4 ESCLEROSIS MÚLTIPLE</u>
  - ♦ 4.1 Patogenia
  - ♦ 4.2 Anatomía Patológica
  - ♦ 4.3 Características clínicas
- 5 LEUCODISTROFIAS
  - ♦ <u>5.1 Definición</u>
  - ♦ 5.2 Tipos de leucodistrofias
    - ♦ <u>5.2.1 Enfermedad de Krabbe</u>
    - ♦ <u>5.2.2 Leucodistrofia metacromática</u>
    - ♦ 5.2.3 Adrenoleucodistrofia (ALD)
    - ♦ 5.2.4 Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher
    - ♦ 5.2.5 Enfermedad de Canavan
- <u>6 ENFERMEDAD TÓXICA Y METABÓLICA DEL SNC</u>
  - ♦ 6.1 Déficit vitamínicos
    - ♦ 6.1.1 Déficit de tiamina (Vitamina B1)
      - · 6.1.1.1 Anatomía Patológica
    - ♦ 6.1.2 Déficit de vitamina B12
  - ♦ 6.2 Secuelas neurológicas de las alteraciones metabólicas
    - ♦ 6.2.1 Hipoglucemia
    - ♦ 6.2.2 Hiperglucemia
    - ♦ 6.2.3 Encefalopatía hepática
  - ♦ 6.3 Trastornos tóxicos
    - ♦ 6.3.1 Monóxido de carbono (CO)
    - ♦ <u>6.3.2 Metanol</u>
    - ♦ <u>6.3.3 Etanol</u>

Contenido 1

- ♦ 6.3.4 Radiación
- ♦ 6.3.5 Lesión combinada inducida por metotrexato y radiación
- <u>7 ENFERMEDAD DE BINSWANGER (ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA)</u>
- <u>8 COREA DE HUNTINGTON</u>
  - ♦ 8.1 Historia de la enfermedad
  - ♦ 8.2 Etiología
  - ♦ 8.3 Clínica
  - ♦ 8.4 Diagnóstico
    - ♦ <u>8.4.1 Método</u>
    - ♦ 8.4.2 Test presintomático
    - ♦ 8.4.3 Test prenatal
    - ♦ 8.4.4 Implicaciones ético-sociales y consejo genético
  - ♦ 8.5 Anatomía Patológica
  - ♦ 8.6 Genética
  - ♦ 8.7 Tratamiento
    - ♦ 8.7.1 Tratamiento de las alteraciones psiquiátricas
- 9 OTRAS COREAS
- 10 ENFERMEDAD DE PARKINSON
  - ♦ 10.1 Neuroanatomía
  - ♦ 10.2 Etiología
  - ♦ 10.3 Manifestaciones clínicas
  - ♦ 10.4 Manifestaciones no motoras
  - ♦ 10.5 Diagnóstico diferencial
  - ♦ 10.6 Tratamiento
- 11 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
  - ♦ 11.1 Concepto general
  - ♦ 11.2 Morfología de la enfermedad. El Alzheimer y sus principales alteraciones microscópicas
  - ♦ 11.3 Patogenia y genética molecular de la enfermedad de Alzheimer. Mutaciones y factores de riesgo
  - ♦ 11.4 Manifestaciones clínicas y evolución de la enfermedad. Etapas del Alzheimer
  - ♦ 11.5 La enfermedad de Alzheimer y su tratamiento
    - ♦ 11.5.1 Tratamientos farmacológicos
    - ♦ 11.5.2 Tratamiento e intervención psicosocial
    - ♦ 11.5.3 Cuidados del paciente con enfermedad de Alzheimer
    - ♦ 11.5.4 Tratamientos en proceso de investigación
- 12 BIBLIOGRAFÍA

## SENILIDAD Y DEMENCIA

## **ENVEJECIMIENTO Y SENESCENCIA**

Aunque el envejecimiento y la senescencia a menudo se usan como términos equivalentes, el envejecimiento constituye estrictamente el paso del tiempo, mientras que la senescencia implica un deterioro progresivo en individuos maduros que están sanos. El envejecimiento como tal no constituye una enfermedad, aunque facilita la aparición de las mismas. Durante el envejecimiento cambia la composición bioquímica de los tejidos; disminuye la capacidad fisiológica y también la capacidad de conservar la homeostasia como mecanismo de adaptación a elementos de estrés, y se agrava la vulnerabilidad a que surjan cuadros patológicos.

Después de la madurez la tasa de mortalidad aumenta exponencialmente con la edad.

El proceso de envejecimiento tiene varias características comunes:

- Es intrínseco, es decir, no depende del ambiente;
- Es universal, por lo que se produce en todos los organismos y en todas las células de los mismos;
- Es progresivo;
- Es heterogéneo, ya que es distinto entre especies y entre individuos de la misma especie;
- Es deletéreo, porque conduce inevitablemente a la muerte;
- Posee un significado distinto para la especie que para el individuo, ya que para la especie resulta beneficioso al evitar la superpoblación y permitir incrementar la variabilidad genética, mientras que para el individuo es más perjudicial, ya que limita su capacidad adaptativa.

Frecuentemente hay discordancia entre la edad de aparición de la senilidad y la edad de aparición del envejecimiento.

## **TEORÍAS SOBRE LA SENECTUD**

Hay muchas teorías sobre el proceso de senectud. A continuación se resumen las más importantes:

- **Teoría genética**: el envejecimiento es un programa genético activado después de la vida reproductiva, una vez terminada la misión evolutiva de la persona.
- **Teoría del estrés oxidativo**: la acumulación de daños oxidativos de DNA, proteínas y lípidos interfiere con la función normal y hace que disminuyan las respuestas al estrés.
- Teoría de la disfunción de mitocondrias: una deleción común en DNA de mitocondria con la edad deteriora la función y altera los procesos metabólicos celulares y la capacidad de adaptación a cambios ambientales.
- Cambios hormonales: la disminución y pérdida del ritmo circadiano en la secreción de algunas hormonas origina un estado de deficiencia funcional en ellas.
- **Teoría del acortamiento del telómero**: el envejecimiento se vincula con una disminución en la capacidad de duplicación y replicación de células.
- **Deficiencia de las defensas del hospedador**: el deterioro del sistema inmunitario y su menor capacidad de reaccionar a agentes infecciosos y la hiperactividad de la inmunidad natural originan vulnerabilidad a presiones ambientales.
- Acumulación de células envejecidas: la renovación de tejido se torna disfuncional al perderse la capacidad de renovación.

## PECULIARIDADES DEL ENFERMAR EN LOS ANCIANOS

Los ancianos tienen mayor con mayor frecuencia enfermedades. Algunas enfermedades aparecen casi siempre en ancianos, ya que el envejecimiento favorece su aparición.

Además, las enfermedades suelen ser más graves, ya que la reserva funcional del anciano se usa para el funcionamiento normal. Por ello, pequeñas enfermedades pueden dar lugar a cuadros muy graves.

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades son distintas que en otros grupos de edad, como se observa en las infecciones cuando la elevación de la temperatura no está significativamente elevada en personas mayores, lo que no ocurre en los jóvenes.

Además, suelen coexistir múltiples enfermedades, que pueden estar relacionadas con la enfermedad causal o con el propio proceso de envejecimiento.

## **DEMENCIA**

La demencia es un síndrome caracterizado por un deterioro del contenido de la consciencia. Puede tener varias causas, incluyendo distintas formas de demencia frontotemporal, enfermedad vascular (demencia multiinfarto), demencia con cuerpos de Lewy, la enfermedad de Creutzfeld-Jakob y la neurosífilis. La demencia presenta las siguientes características características:

- Es adquirida, por lo que no tiene origen congénito;
- Dura más de tres meses, lo que permite diferenciarla del delirio y del estado confusional agudo;
- No se asocia a alteraciones del nivel de conciencia;
- Afecta simultáneamente a varios tipos de funciones superiores (memoria, lenguaje, habilidades visuoespaciales, personalidad y cognición).

Además de la memoria, en la demencia se alteran también otras facultades como el lenguaje, la capacidad visuoespacial, cálculo, discernimiento, solución de problemas? En muchos pacientes con demencia aparecen también deficiencias neuropsiquiátricas y sociales que provocan depresión, retraimiento, alucinaciones, delirios organizados, agitación, insomnios y desinhibición. Por lo general, la demencia se presenta como un cuadro progresivo que va evolucionando con el tiempo, pero en ocasiones pueden tener inicio súbito.

## **Epidemiología**

La creciente incidencia de las demencias a partir de los 65 años de edad se ha convertido en un asunto de interés prioritario para la salud pública. Se calcula que un 1% de los mayores de 60 años padece demencia, mientras que un 48% de los mayores de 85 años, pueden padecer la enfermedad. El estudio Framingham (USA), muestra la incidencia de demencia creció de 7 a 118 cada mil personas cuando la cohorte pasó de los 65-69 a los 85-89 años de edad. Se calcula que entre 2000 y 2030 el número de adultos mayores a nivel mundial pasará de 420 a 974 millones.

La capacidad cognitiva que más se pierde en la demencia senil es la memoria (un 10% en mayores de 70 años y de 20-40% en mayores de 85 años.

## Mecanismos y causas de demencia

Por lo general, la demencia se produce por una pérdida de neuronas. Las causas que inducen esta pérdida son múltiples, pudiendo ser degenerativas, metabólicas, endocrinológicas, infecciosas, vasculares y neoplásicas.

Las dos causas más frecuentes son la **enfermedad de Alzheimer** y la **demencia vascular multiinfarto**. Como ya hemos dicho, la demencia senil es el producto de la interrupción de circuitos neuronales en el cerebro. Según la cantidad de neuronas afectadas y la localización de las mismas, dan lugar a un cuadro u otro. Por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer las neuronas que se pierden son neuronas colinérgicas.

El factor de riesgo más importante para la demencia es la senectud.

## Consecuencias y manifestaciones

Cuando se produce demencia hay una pérdida de varias de las funciones superiores. Lo más característico es la amnesia, que se asocia a deficiencias de otras funciones. Se pierde la lógica y se producen cambios de personalidad. Hay principalmente dos tipos de demencia, la cortical y la subcortical, aunque a menudo se entremezclan. En la primera predominan las alteraciones de la memoria, cognición y actividades prácticas

DEMENCIA 4

(amnesia/agnosia/apraxia), mientras que en la subcortical se alteran la personalidad, el curso del pensamiento y se produce apatía.

## **ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA**

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa de tipo neuromuscular por la cual unas células del sistema nervioso llamadas motoneuronas disminuyen gradualmente su funcionamiento y mueren, provocando una parálisis muscular progresiva de pronóstico mortal, pues en sus etapas avanzadas los pacientes sufren parálisis total que se acompaña de una exaltación de los reflejos tendinosos (resultado de la pérdida de los controles musculares inhibitorios).

A pesar de ser la patología más grave de las motoneuronas, la ELA es simplemente una de las muchas enfermedades que existen en las que se ven afectadas estas células nerviosas. Entre otras, se incluyen en este tipo de enfermedades, la atrofia muscular espinal y sus variantes juvenil e infantil, en la que sólo se afectan las motoneuronas espinales, la esclerosis lateral primaria (ELP) en la que se afectan exclusivamente las motoneuronas centrales (cerebrales) y la enfermedad de Kennedy o (atrofia muscular progresiva espinobulbar) que es un trastorno genético que afecta a varones de mediana edad. El nombre de la enfermedad, descrita por primera vez en 1869 por el médico francés Jean Martin Charcot (1825-1893), especifica sus características principales:

- «Esclerosis lateral» indica la pérdida de fibras nerviosas acompañada de una «esclerosis» (del griego ?????????, ?endurecimiento?) o cicatrización glial en la zona lateral de la médula espinal, región ocupada por fibras o axones nerviosos que son responsables últimos del control de los movimientos voluntarios.
- «Amiotrófica» (del griego, a: negación; mio: ?músculo?; trófico: ?nutrición?), por su parte, señala la atrofia muscular que se produce por inactividad muscular crónica, al haber dejado los músculos de recibir señales nerviosas.

En la ELA, las funciones cerebrales no relacionadas con la actividad motora, esto es, la sensibilidad y la inteligencia, se mantienen inalteradas. Por otro lado, apenas resultan afectadas las motoneuronas que controlan los músculos extrínsecos del ojo, por lo que los enfermos conservan los movimientos oculares hasta el final. Igualmente, la ELA no daña el núcleo de Onuf, por lo que tampoco resultan afectados los músculos de los esfínteres que controlan la micción y defecación. La enfermedad afecta, especialmente, a personas de edades comprendidas entre los 40 y 70 años, más frecuentemente en varones y entre los 60 y 69 años. Cada año se producen unos 2 casos cada 100 000 habitantes.

## Genética molecular

En general, la ELA no está considerada como una enfermedad hereditaria. En cualquier caso, desde hace muchos años se sabe que existe una forma familiar aproximadamente en el 5-10% de los casos de ELA. Se sabe, no obstante, de la existencia de una enzima genéticamente probada, la SOD-1 (superóxido dismutasa 1), localizada en el cromosoma 21, que está involucrada en la aparición de algunos casos de ELA familiar. Se debe a una mutación resultante de la sustitución de alanina por valina en el residuo 4; se asocia a una evolución rápida y raramente tiene signos de neurona motora superior.

En la actualidad, se llega al diagnóstico de ELA familiar cuando otros miembros de la familia padecen la enfermedad. Cuando no existen antecedentes familiares, la aparición de un caso en la familia se entiende como esporádico, y en este sentido, los familiares del paciente no tienen un riesgo mayor que el resto de la población de padecer la enfermedad.

## **Patogenia**

Las causas de la ELA son desconocidas y no se conoce tampoco un tratamiento eficaz para detener su curso. Tampoco se ha determinado todavía la manera en que se desencadena la ELA en la mayoría de los pacientes. Se han propuesto, por lo demás, distintas hipótesis para explicar su origen, entre las que destacan: agentes infecciosos, disfunción del sistema inmunitario, herencia, sustancias tóxicas, desequilibrios metabólicos y desnutrición. Se desconoce también por qué el proceso degenerativo se centra en las motoneuronas y no en el resto de neuronas. Al respecto, se ha apuntado a algunas características específicas de aquellas que comportarían unas peculiaridades metabólicas que determinarían su vulnerabilidad al agente o agentes causantes de la enfermedad.

Como característica histopatológica de la ELA se encuentra la acumulación anormal de neurofilamentos hiperfosforilados en el soma neuronal y en los axones. Esta acumulación implicaría una desorganización neuronal que interrumpe el transporte axoplásmico y produce daño neuronal.

Se han señalado distintos procesos como parte del mecanismo patogénico de los daños selectivos que provoca la ELA: el proceso de excitotoxicidad mediada por glutamato, el estrés oxidativo, el daño mitocondrial, las alteraciones en el citoesqueleto y en el transporte axoplasmático, patología de la glía y un metabolismo anormal del ARN y los fenómenos de neuroinflamación y autoinmunidad.

En cuanto al mecanismo excitotóxico en la ELA, estaría implicado el principal neurotransmisor que usan las neuronas para generar señales excitadoras es el glutamato. Un exceso de concentración de este en el espacio extracelular del cerebro implica efectos letales sobre las neuronas (este fenómeno de la excitotoxicidad aparece también en los casos de infarto cerebral, epilepsia, y, probablemente, en el Alzheimer y en otras enfermedades relacionadas). A estos efectos, uno de los fármacos más empleados en el tratamiento de la ELA, el riluzol, limita la exitotoxicidad mediada por glutamato.

También constituye un elemento principal de la ELA la neuroinflamación (como ocurre en el parkinson y el alzheimer), esto es, la invasión del sistema nervioso de leucocitos circulantes y la activación de la microglía, provocando una acumulación de células microgliales y astrogliales hipertróficas que conlleva el incremento del daño neuronal.

## Características clínicas

Aunque los síntomas tempranos varían de un sujeto a otro, todos los pacientes suelen mostrar los siguientes trastornos: se les caen los objetos, tropiezan, sienten una fatiga inusual en brazos o piernas, muestran dificultad para hablar y sufren calambres musculares y tics nerviosos. La debilidad muscular implica dificultad a la hora de andar y la dificultad de coordinación en alguna de sus extremidades (las manos, especialmente, en lo que se refiere a inconvenientes a la hora de realizar determinadas actividades cotidianas). La extensión de ese debilitamiento y de la parálisis al tronco termina por provocar problemas para masticar, tragar y respirar, llegándose a la necesidad, a este último respecto, de recurrir a la ventilación mecánica.

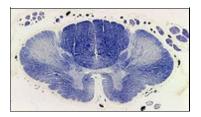
Progresivamente, aparecen movimientos musculares anormales como fasciculaciones, espasmos, sacudidas, calambres o debilidad, o una anormal pérdida de masa muscular o de peso corporal. La progresión de la enfermedad es normalmente irregular, es decir, asimétrica (la enfermedad progresa de modo diferente en cada parte del cuerpo). A veces, la progresión es muy lenta, desarrollándose a los largo de los años y teniendo períodos de estabilidad con un variable grado de incapacidad.

Como ya se ha indicado, en ningún momento se afectan las facultades intelectuales, ni los órganos de los sentidos (oído, vista, gusto u olfato) ni hay afectación de los esfínteres ni de la función sexual. La enfermedad cursa sin

Patogenia 6

dolor aunque la presencia de calambres y la pérdida de la movilidad y función muscular acarrean cierto malestar. En cualquier caso, esta sensación suele desaparecer con la medicación específica y el ejercicio. En algunos casos, aparecen síntomas relacionados con alteraciones de la afectividad (lloros, risas inapropiadas o, en general, respuestas emocionales desproporcionadas como reacción a la afectación física) denominados labilidad emocional y que en ningún caso significa que exista un auténtico problema psiquiátrico.

## Anatomía Patológica



J-75

Esclerosis Lateral Amioatrófica

En el examen macroscópico, las raíces anteriores de la ME son finas. La circunvolución precentral puede estar atrófica en los casos especialmente graves. El examen microscópico demuestra una reducción del número de neuronas del asta anterior en toda la longitud de la ME con gliosis reactiva asociada y pérdida de las fibras mielinizadas de las raíces anteriores. Se observan hallazgos similares en los núcleos de los nervios craneales hipogloso, ambiguo y motor del trigémino. Las neuronas restantes a menudo contienen inclusiones citoplasmáticas PAS positivas llamadas cuerpos de Bunina, que parecen ser restos de vacuolas autofágicas. Los músculos esqueléticos inervados por las motoneuronas inferiores degeneradas muestran atrofia neurógena. La pérdida de motoneuronas superiores conduce a degeneración de los tractos corticoespinales, dando lugar a pérdida de volumen y ausencia de fibras mielinizadas, que pueden ser particularmente evidente en los niveles segmentados inferiores.

# ENFERMEDAD POR PRIONES PATOGENIA Y BASE MOLECULAR

La PrP es una proteína normal de 30 kD presente en las neuronas Tiene una función incierta. Está codificada por el gen PRNP Localizado en el cromosoma 20 (alto grado de conservación a través de las especies). Los polimorfismos en el codón 129 del gen PRNP que codifica bien metionina/metionina (lo más probable, metionina/valina (no presenta ningún caso) o valina /valina (sólo hay un caso), determinan la susceptibilidad y el fenotipo de la enfermedad. Los individuos que son homocigotos para Met o para Val tienen una representación excesiva entre los casos de ECJ en comparación con la población general, lo que implica que la heterocigosidad en el codón 129 es protectora contra el desarrollo de la enfermedad. Cuando la proteína prionica sufre un cambio conformacional de su isoforma normal que contiene una hélice alpha (PrPc) a una isoforma anormal en lámina plegada beta, generalmente llamada PrPsc (por el scrapie) o PrPres (por resistente a proteasa). Así la proteína conformacionalmente cambiada adquiere una resistencia relativa a ladigestión por proteasas. El cambio conformacional puede ocurrir espontáneamente en una proporción extremadamente baja (casos esporádicos) o en una proporción más alta si están presentes varias mutaciones en la PrPc. Independientemente de los medios por los que se origine, facilita después, de forma cooperativa, una transformación comparable de otras moléculas de PrPc. Este cambio puede ser por: inoculación, cambios esporádicos o casos hereditarios. Aspectos importantes del proceso patológico: ? La PrPsc de una especie es más eficaz para transmitir la enfermedad a la misma especie que a otras. ? La capacidad de transmisión depende de la PrPc del huésped. ? La ausencia por ingeniería genética del gen PRNP del huésped hace que el animal sea resistente a la infección por PrPsc. La acumulación de PrPsc en el

tejido neural parece ser la causa de la patología en estas enfermedades, pero no se conoce como este material produce el desarrollo de vacuolas citoplasmáticas y finalmente la muerte neuronal. El western blot de los extractos tisulares tras la digestión parcial con proteasas permite la detección diagnostica de PrPsc. Existen diferentes cepas PrPsc (patrones diferentes de glicosilación) detectados por western blot, que se asocian a diferentes patrones de enfermedad. Son fenotipos neuropatológicos, pero todos son combinación del codón 129 y del tipo de cepa de proteína prionica: ? Tipo 1 en la ECJ esporádica. ? Tipo 3 en la ECJ iatrogénica. ? Tipo 4 en la ECJ variante.

#### ENFERMEDAD DE CREUTZFELD JAKOB

Es la enfermedad priónica más frecuente que se manifiesta clínicamente como una demencia rápidamente progresiva. Es fundamentalmente esporádica en su presentación (alrededor de un 85% de los casos), con una incidencia anual en todo el mundo de alrededor de 1 caso por millón; existen también las formas familiares (10%) por mutaciones de PRNP (genética). Tiene un pico de incidencia en la séptima década. Existen casos de transmisión iatrogénica, fundamentalmente por transplante de córnea, implantación profunda de electrodos y preparaciones contaminadas de hormona de crecimiento humana. Se inicia con cambios sutiles en la memoria y en el comportamiento, seguidos de una demencia rápidamente progresiva, a menudo con contracciones musculares involuntarias con las estimulaciones bruscas. Existen signos de disfunción cerebelosa, que se manifiesta como ataxia. Es fatal, con una duración de solo 7 meses.

#### **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

? Demencia progresiva. En la demencia de menos de dos años de evolución se debe pensar en esta enfermedad. ? Mioclonias. ? Problemas visuales o cerebrales. ? Signos piramidales y extrapiramidales. ? Mutismo acinético. ? Eeg típico.

#### **MICROSCOPIA**

Transformación espongiforme de la corteza cerebral y con frecuencia de las estructuras profundas de las sustancia gris (caudado y putamen). Proceso multifocal que da lugar a la formación de vacuolas microscópicas pequeñas, aparentemente vacías, de distintos tamaños dentro del neuropilo y en el precarion de las neuronas. En casos avanzados, hay pérdida neuronal importante, astrocitosis, gliosis reactiva y expansión de las zonas vacuoladas de tipo quístico. No existe infiltrado inflamatorio. Las placas de kuru son depósitos extracelulares de una proteína normal agregada (son rojo congo y PAS positivas) y generalmente aparecen en el cerebelo.

#### **MACROSCOPIA**

Dilatación ventricular, atrofia del vermis, atrofia cortical si o no. El diagnóstico definitivo se confirma de forma neuropatológica inmunohistoquímica o western-blot. Según el codón y el tipo de PrP condiciona la mayor rapidez de la evolución y el fenotipo.

ECJ variante: la ECJ se descubrió porque en 1995 aparecen casos atípicos de ECJ. Eran individuos jóvenes con inicio con trastornos de conducta (en vez de demencia) con evolución más lenta y AP similar. Se observan placas floridas (placas de amiloide rodeada de esponjosis) que sólo se ven en la variante. Están presentes extensas placas corticales con un halo de cambio espongiforme que las rodea. No presentaban mutaciones en el gen PRNP. El codón 129 expresaba Met/Met todos menos un Val/Val. Se relaciona con el consumo de carne de vaca infectada. En 2004 había 150 personas afectadas.

Esporádica: conversión espontánea. No se conoce la causa. Es la más frecuente (incidencia 1-2 casos por millón)

y se produce entre los 55-75 años (<16-85), presenta igual afectación en ambos sexos. 10% son familiares. Dependiendo del codón determina el momento de aparición. Los datos epidemiológicos están basados principalmente en los datos clínicos, por lo que existe un infradiagnóstico.

<u>Transmitida</u>: a través de tejidos infectados. Existen dos formas de transmisión: por injertos de duramadre y por la hormona de crecimiento en niños, ya que hubo un brote. También se han detectado tras trasplantes de córnea? es decir, por todo aquello que afecte al SNC. Los priones son muy resistentes.

<u>Iatrogénica</u>: Transplante de córnea, injertos de duramadre, hormona de crecimiento y otras hormonas.

#### SINDROME DE GERSTMANN STRAUSSLER-SHEINKER

Enfermedad hereditaria AD con mutaciones del gen PRNP que típicamente comienza con una ataxia cerebelosa crónica, seguida de una demencia progresiva. El curso clínico suele ser más lento que la ECJ, hasta el fallecimiento en unos años. Se ve una encefalopatía espongiforme, numerosas placas de PrPsc asi como ovillos neurofibrilares. ? Enfermedad que afecta sobre todo al cerebelo. ? Demencia leve. ? Edad de inicio 50 años. ? Duración 4-5 años. ? AP: placas multicéntricas.

#### INSOMNIO FAMILIAR FATAL

Debe su nombre a las alteraciones del sueño que caracterizan sus fases iniciales. Se debe a una mutación en el gen PRNP con sustitución de aspartato por asparagina en el residuo 178 de la PrP. En el curso de la enfermedad, que típicamente dura menos de 3 años, los pacientes desarrollan una clínica con otros síntomas neurológicos, como ataxia, trastornos autonómicos, estupor y finalmente coma. Se ha descrito también una forma no hereditaria de este trastorno (insomnio esporádico mortal). AP: No muestra una histología espongiforme. Se observa pérdida neuronal y un gliosis en el tálamo. La PrPsc resistente a proteasa se puede detectar por inmunotinción o western blot. Es difícil de detectar. La mutación en el gen PRNp 178AS está modificada por el polimorfismo no patogénico del codón 129: si hay metionina desarrollo del fenotipo insomnio familiar mortal. Si hay valina en esta posición causa ECJ. No se comprende cómo estos aminoácidos influyen en el fenotipo de la enfermedad.

## **ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Las enfermedades desmielinizantes del SNC son patologías adquiridas con daño fundamentalmente en la mielina, con una relativa preservación de los axones. Los déficit clínicos se deben al efecto de la pérdida de mielina en la transmisión de los impulsos eléctricos a lo largo de los axones. La historia natural de las enfermedades desmielinizantes viene determinada, en parte, por la capacidad limitada del SNC para regenerar una mielina normal y por el daño de grado secundario a los axones que se produce con la evolución de la enfermedad. Un ejemplo de este tipo de patologías es la esclerosis múltiple:

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante autoinmune que se caracteriza por distintos episodios de déficit neurológicos, separados en el tiempo, atribuibles a la lesión de la sustancia blanca que están separados en el espacio. Es el más frecuente de los trastornos desmielinizantes y se hace aparente a cualquier edad, aunque el inicio en la infancia o después de los 50 años es relativamente raro. Las mujeres se afectan el doble que los hombres. En la mayor parte de los pacientes con esclerosis múltiple(EM), el curso clínico de la enfermedad evoluciona con episodios de déficit neurológico con recaídas y remisiones durante intervalos variables de tiempo (semanas a meses o años), seguidos por una recuperación gradual o parcial de la función neurológica.

## **Patogenia**

Las lesiones de la EM se deben a una respuesta celular inmune que es inapropiada, dirigida contra los componentes de la vaina de mielina. La posibilidad de desarrollar este proceso autoinmune está influida por factores genéticos y ambientales. El riesgo de padecer la enfermedad es 15 veces mayor cuando la enfermedad la presenta un familiar de primer grado, e incluso aun mayor en el caso de los gemelos monocigotos. La relación genética de la susceptibilidad a la EM y el haplotipo DR2 extendido del complejo mayor de histocompatibilidad también está bien establecida.

La enfermedad la inician las células TCD4 que reaccionan contra los antígenos de la propia mielina, y secretan citoquinas que activan a los macrófagos. La desmielinización se debe a estos macrófagos activados y a sus productos lesivos.

## Anatomía Patológica

Dado que la esclerosis multiple es una enfermedad de la sustancia blanca y que la sustancia gris cubre mucha de la superficie de los hemisferios, laexploración macroscópica de la cara externa de las circunvoluciones cerebrales es normal. Por otra parte la evidencia de enfermedad se puede ver en la superficie del cerebro o a lo largo de la medula espinal, donde los tractos de las fibras mielinizadas tienen un trayecto superficial; aquí las lesiones aparecen como placas cristalinas de color gris metalizado, a veces irregulares, múltiples, bien circunscritas, y algunas veces bien deprimidas, tanto en el examen externo como en los cortes. En fresco tienen una consistencia más firme que la sustancia blanca que las rodea(eclerosis).

## Características clínicas

La pérdida unilateral de visión durante el curso de unos pocos días, debido a la afectación del nervio óptico es una manifestación inicial frecuente de la EM. La afectación del tronco produce signos de los pares craneales, ataxia, nistagmo y una oftalmopléjia internuclear por la interrupción de las fibras mediales del fascículo longitudinal. Las lesiones de la médula espinal producen una afectación sensitiva ó motora del tronco y de las extremidades, espasticidad y dificultades para el control voluntario de la función vesical. La exploración del LCR en los pacientes con EM muestra una discreta elevación del nivel de proteínas, y en un tercio de los casos hay una moderada pleocitosis.

## **LEUCODISTROFIAS**

## **Definición**

La leucodistrofia es una enfermedad metabólica genética que afecta al Sistema Nervioso Central. Muestra una afectación selectiva de la mielina (bien una síntesis o un recambio anormal), y generalmente no presenta defectos de acumulación neuronal.

Algunas leucodistrofias afectan a enzimas lisosómicas, mientras que otras suelen afectar a enzimas peroxisomales. La afectación difusa de la sustancia blanca lleva a un deterioro de las tareas motoras, hipotonía o ataxia.

Aunque la mayor parte son trastornos autosómicos recesivos, también encontramos en este grupo la adrenoleucodistrofia, ligada al cromosoma X.

LEUCODISTROFIAS 10

## Tipos de leucodistrofias

#### Enfermedad de Krabbe

Esta enfermedad es una leucodistrofia autosómica recesiva que resulta de una deficiencia en la galactosilceramidasa, la enzima necesaria para el catabolismo de la galactocerebrosidasa en ceramida y galactosa.

El curso clínico es rápidamente progresivo, con el inicio de los síntomas entre los 3 y los 6 meses. Es rara la supervivencia después de los 2 años. Los síntomas clínicos están dominados por signos motores, incluyendo rigidez y debilidad, con dificultades cada vez mayores para alimentarse.

El cerebro muestra una pérdida de mielina y de oligodendrocitos en el SNC y un proceso similar en los nervios periféricos. Las neuronas y los axones están relativamente preservados.

Un rasgo distintivo de la enfermedad de Krabbe es la agregación de macrófagos llenos de cerebrósido, formando células multinucleadas (células globoides) alrededor de los vasos sanguíneos.

#### Leucodistrofia metacromática

Este trastorno se transmite de forma autosómica recesiva y es consecuencia de una deficiencia de la enzima lisosómica arilsulfatasa A. Esta enzima, presente en varios tejidos, escinde el sulfato de los lípidos que contienen sulfato (sulfátidos), el primer paso de su degradación. La deficiencia enzimática lleva a la acumulación de sulfátidos, especialmente de cerebrósido sulfato.

Entre los distintos subtipos reconocidos clínicamente, encontramos la forma infantil (la más frecuente), una forma juvenil, y una forma de adulto. Las dos formas de inicio en la infancia se presentan con frecuencia con síntomas motores y progresan de forma gradual, falleciendo entre los 5 y los 10 años. En la forma de adulto, los síntomas iniciales suelen ser psiquiátricos o cognitivos, con la aparición posteriormente de síntomas motores, y la enfermedad tiene una evolución más lenta que en la forma infantil.

El hallazgo histológico más significativo es la desmielinización con la consiguiente gliosis (proliferación de astrocitos en las regiones dañadas del SNC). Macrófagos con el citoplasma vacuolado están dispersos por toda la sustancia blanca. Las vacuolas unidas a la membrana contienen estructuras cristaloides compuestas por sulfátidos; cuando se unen a algunos colorantes como el azul de toluidina, los sulfátidos cambian el espectro de absorbancia de la tinción. Se han observado cambios similares en los nervios periféricos. La detección del material metacromático en la orina es también un método sensible para establecer el diagnóstico.

## Adrenoleucodistrofia (ALD)

Este trastorno es una enfermedad progresiva con síntomas debidos a la pérdida de mielina en el SNC y en los nervios periféricos, así como a insuficiencia suprarrenal.

En general, las formas con comienzo más precoz tienen una evolución más rápida. La forma ligada a X se suele presentar en los primeros años en los que el niño va al colegio, con síntomas neurológicos e insuficiencia suprarrenal, y es rápidamente progresiva y fatal.

En las personas con un comienzo más tardío, el curso es más lento; cuando se produce en adultos, suele ser un trastorno lentamente progresivo con predominio de afectación de los nervios periféricos que se desarrolla durante décadas.

La enfermedad se caracteriza por una imposibilidad de catabolizar correctamente los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) dentro de los peroxisomas, con una elevación de los niveles de AGCML en el suero. Hay una pérdida de mielina, acompañada de gliosis y de una inflamación linfocítica. Existe una atrofia de la corteza suprarrenal, y la acumulación de AGCML se puede ver en las células residuales.

#### Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher

Esta leucodistrofia ligada a X comienza bien en los primeros años de la infancia o justo después de nacer, y se caracteriza por signos y síntomas lentamente progresivos como consecuencia de una disfunción difusa de la sustancia blanca.

Los pacientes presentan movimientos oculares pendulares, hipotonía, coreoatetosis (movimientos incontrolados en involuntarios en varias zonas corporales) y signos piramidales al inicio de la enfermedad, seguidos más delante de espasticidad, demencia y ataxia.

Aunque la mielina se pierde casi completamente en los hemisferios cerebrales, pueden quedar parches, lo que da un aspecto ?atigrado? a las secciones tisulares teñidas para mielina.

#### **Enfermedad de Canavan**

Esta enfermedad se caracteriza por megaloencefalia, importantes déficits mentales, ceguera, y signos y síntomas de lesión de la sustancia blanca, que comienzan en los primeros meses de la infancia y que progresan lentamente hasta la muerte, alrededor de los 18 meses de edad.

Los estudios de necropsias muestran una degeneración esponjosa de la sustancia blanca, especialmente afectando a las fibras U subcorticales y a los astrocitos Alzheimer tipo II en la sustancia gris.

## ENFERMEDAD TÓXICA Y METABÓLICA DEL SNC

Las enfermedades tóxicas y metabólicas adquiridas son causas muy frecuentes de la patología neurológica. Este grupo de enfermedades incluye:

## Déficit vitamínicos

## Déficit de tiamina (Vitamina B1)

El déficit de tiamina puede dar lugar a un trastorno conocido como beriberi. En determinados pacientes, el déficit de tiamina puede producir también el desarrollo de síntomas psicóticos o de oftalmoplejía de comienzo brusco, un síndrome conocido como **encefalopatía de Wernicke**.

Las fases agudas, si no se diagnostican ni se tratan, pueden ir seguidas de una situación prolongada e irreversible, el síndrome de Korsakoff, que se caracteriza clínicamente por alteraciones de la memoria y confabulación.

Debido a que los dos síndromes están estrechamente relacionados, a menudo se conocen como síndrome de Wernicke-Korsakoff. El síndrome es especialmente frecuente en el alcoholismo crónico, pero se puede encontrar en pacientes con deficiencias de tiamina secundarias a trastornos gástricos, incluidos el carcinoma, la gastritis crónica o los vómitos persistentes. El tratamiento con vitamina B1 puede revertir las manifestaciones del síndrome de Wernicke.

#### Anatomía Patológica

La encefalopatía de Wernicke se caracteriza por focos de hemorragia y de necrosis, especialmente en los cuerpos mamilares, pero también en el tercer y cuarto ventrículos.

Las lesiones iniciales muestran capilares dilatados. Posteriormente, los capilares permiten la extravasación de glóbulos rojos en el intersticio, produciendo zonas hemorrágicas que se detectan con facilidad macroscópicamente.

Con el tiempo, hay una infiltración de macrófagos y desarrollo de un espacio quístico con macrófagos cargados de hemosiderina. Estas lesiones crónicas predominan en pacientes con el síndrome de Korsakoff. Las lesiones del núcleo medial dorsal del tálamo parecen correlacionarse mejor con la alteración de la memoria y con la confabulación.

#### Déficit de vitamina B12

El déficit de vitamina B12 produce anemia, pero los efectos más graves e irreversibles tienen relación con lesiones del sistema nervioso.

Los síntomas neurológicos se pueden presentar en el curso de unas pocas semanas, inicialmente con una ataxia leve y hormigueo de las extremidades inferiores, pero puede progresar a una debilidad espástica de las mismas.

Con el tratamiento vitamínico precoz, se produce una mejoría clínica; no obstante, si se ha producido paraplejía, la recuperación es mala.

En el examen microscópico, el déficit de vitamina B12 lleva a una hinchazón de las capas de mielina, produciendo vacuolas. Con el tiempo, degeneran los axones tanto en los tractos ascendentes de las columnas posteriores como en los tractos piramidales descendentes.

Mientras que la afectación aislada de los tractos ascendentes o descendentes se puede ver en distintas patologías medulares, la afectación combinada de ambos es característica del déficit de vitamina B12, y ha llevado a la denominación de este trastorno como degeneración combinada subaguda de la médula espinal.

## Secuelas neurológicas de las alteraciones metabólicas

## Hipoglucemia

La deprivación de glucosa lleva inicialmente a una lesión selectiva de las grandes neuronas piramidales de la corteza cerebral, que, si se ven afectadas de forma irreversible, pueden resultar en una necrosis que afecta a las capas III a V.

El hipocampo también es sensible a la falta de glucosa y puede mostrar una importante pérdida de neuronas piramidales en el sector Sommer (área CA1 del hipocampo).

Si el nivel y la duración de la hipoglucemia son lo suficientemente importantes, puede haber lesiones difusas en muchas zonas del cerebro.

Anatomía Patológica 13

## Hiperglucemia

La hiperglucemia se ve con más frecuencia en el marco de una diabetes mellitus mal controlada, y se puede asociar con cetoacidosis o con un coma hiperosmolar.

El paciente se deshidrata y desarrolla confusión, estupor y finalmente coma. La falta de líquidos se debe corregir gradualmente; de otra manera, se puede producir un edema grave.

#### Encefalopatía hepática

La respuesta celular en el SNC es predominantemente glial. Los cambios de Alzheimer tipo II son evidentes en la corteza y en los ganglios basales, así como en otras zonas subcorticales de la sustancia gris.

## Trastornos tóxicos

#### Monóxido de carbono (CO)

Muchos de los hallazgos patológicos que siguen a la exposición aguda a monóxido de carbono son consecuencia de la hipoxia.

Por lo tanto, la lesión selectiva de las neuronas de las capas III y V de la corteza cerebral, el sector Sommer del hipocampo, y las células de Purkinje, son la consecuencia reconocida de la exposición al monóxido de carbono.

#### **Metanol**

Los hallazgos patológicos de la toxicidad por metanol se ven en la retina, donde la degeneración de las células ganglionares retinianas puede producir ceguera.

#### Etanol

Los efectos de la intoxicación aguda por etanol son reversibles, pero el abuso crónico de alcohol se asocia con varias secuelas neurológicas, como el síndrome de Wernicke-Korsakoff.

Los efectos ?tóxicos? del consumo crónico de alcohol pueden ser bien efectos directos del etanol o secundarios a déficit nutricionales. La disfunción cerebelosa se produce en el 1% de los alcohólicos crónicos, asociada con un síndrome clínico de ataxia del tronco, marcha inestable y nistagmo.

Los cambios histológicos son atrofia y pérdida de células granulares en la vermis anterior. En los casos avanzados, hay una pérdida de las células de Purkinje y una proliferación de los astrocitos adyacentes (gliosis de Bergmann) entre la capa de células granulares y la capa molecular del cerebelo.

#### Radiación

Los efectos retrasados de la radiación se presentan con síntomas que evolucionan rápidamente como una masa intracraneal, incluyendo cefaleas, náuseas, vómitos y edema de papila, que se pueden producir meses o años después de la radiación.

Los hallazgos patológicos consisten en grandes zonas de necrosis con edema adyacente. La lesión típica se restringe a la sustancia blanca, y todos los elementos de la zona sufren necrosis, incluyendo los astrocitos, axones,

Hiperglucemia 14

oligodendrocitos y vasos sanguíneos. Adyacentes a la zona de necrosis coagulativa podemos identificar esferoides proteináceos, y los vasos sanguíneos pueden presentar unas paredes engrosadas con fibrina.

La radiación puede inducir tumores, que generalmente no se ven hasta años después de la radioterapia.

## Lesión combinada inducida por metotrexato y radiación

La toxicidad del metotrexato se desarrolla con más frecuencia cuando el fármaco se administra en asociación con radioterapia.

Los síntomas suelen empezar con mareo, ataxia y confusión, y pueden progresar rápidamente. Mientras que algunos pacientes recuperan la función tras el inicio de los síntomas, otros entran en coma.

La base patológica de los síntomas son áreas focales de necrosis coagulativa en la sustancia blanca, a menudo adyacentes a los ventrículos laterales pero distribuidas a lo largo de la sustancia blanca o del tronco. Los axones que las rodean están dilatados y forman esferoides axonales. Los axones y los cuerpos celulares en la proximidad de las lesiones sufren una mineralización distrófica, y hay una gliosis adyacente.

# ENFERMEDAD DE BINSWANGER (ENCEFALOPATÍA HIPERTENSIVA)

La encefalopatía hipertensiva aguda es un síndrome clínicopatológico que se produce en un paciente hipertenso y que se caracteriza por una disfunción cerebral difusa, incluyendo cefaleas, confusión, vómitos y convulsiones que a veces producen un coma. Es necesaria una rápida intervención terapéutica para reducir la hipertensión intracraneal acompañante. Los pacientes en quienes se hacen una necropsia pueden mostrar un cerebro edematoso, con o sin herniación transtentorial o amigdalar. Se pueden ver microscópicamente petequias y necrosis fibrinoide de las arteriolas en la sustancia blanca y en la sustancia gris. Los pacientes que en el curso de meses y de años sufren múltiples infartos bilaterales de la sustancia gris y de la sustancia blanca pueden desarrollar un síndrome clínico característico con demencia, alteraciones de la marcha y signos pseudobulbares. Este síndrome, que generalmente se conoce como demencia vascular (multinfarto), se debe a una enfermedad vascular multifocal que consiste en aterosclerosis cerebral, trombosis o embolización de los vasos desde la carótida interna o el corazón, o esclerosis arterial cerebral por hipertensión crónica. Cuando el patrón de la lesión afecta a grandes zonas de sustancia blanca subcortical con pérdida de mielina y de axones, el trastorno se conoce como enfermedad de Binswanger, la distribución de esta lesión en la sustancia blanca necesita distinguirse clínica y radiológicamente de otras enfermedades que afectan a la sustancia blanca hemisférica.

## **COREA DE HUNTINGTON**

La Corea de Huntington (EH) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, lo cual significa que cualquier niño en una familia en la que uno de los progenitores esté afectado, tiene un 50% de probabilidades de heredar la mutación que causa la enfermedad.

El padecimiento de la enfermedad puede seguir caminos muy diferentes, incluso entre hermanos y parientes próximos. Esto se debe a que, junto a la mutación específica del gen de la huntingtina, intervienen además otros factores hereditarios.

La enfermedad de Huntington se caracteriza clínicamente por un trastorno progresivo del movimiento y por una demencia, e histológicamente por una degeneración de las neuronas estriadas. El trastorno coreico del

movimiento consiste en movimientos espasmódicos, hipercinéticos y algunas veces distónicos que afectan a todas las partes del cuerpo; los pacientes pueden desarrollar posteriormente parkinsonismo con bradicinesia y rigidez. La enfermedad es inexorablemente progresiva, con una evolución media de alrededor de 15 años hasta el fallecimiento.

#### Historia de la enfermedad

En 1872, el médico George Huntington, observó por primera vez esta enfermedad en una familia americana de ascendencia inglesa y le dio el nombre de «enfermedad de Huntington». El nombre alternativo de «corea» viene porque entre sus síntomas visibles encontramos movimientos coréicos, es decir, movimientos involuntarios y bruscos de las extremidades. Se cree que los orígenes debieron ser en el noroeste europeo y que desde allí se extendió al resto del mundo, especialmente a América donde encontramos tasas elevadas de esta afección. En 1933 se descubrió que el desencadenante de la enfermedad era una mutación genética localizada posteriormente en el cromosoma 4, lo cual se publicó en la revista Nature en 1982 por el equipo de genética de la Facultad de Medicina de la Universidad Harvard, Boston.

La población más grande conocida con la Enfermedad de Huntington se encuentra en la región de Maracaibo, en Venezuela, y se estima que llegó allí a principios del siglo XIX y que, como consecuencia de un efecto fundador, se ha mantenido y hay muchos miembros de la población que la padecen y los que no, tienen un alto riesgo de padecerla. Gracias a esta población, y a las muestras para análisis que cedieron sus miembros, en 1983, varios equipos de investigación entre los que cabe destacar el de J.F. Gusella, descubrieron mediante técnicas de ligamiento la localización exacta de esta enfermedad en el genoma humano. El gen responsable es el llamado **«gen de la huntigtina»** que encontramos cerca del telómero del brazo corto del cromosoma 4.

## Etiología

La enfermedad se produce mediante un único factor hereditario. El defecto genético se encuentra a nivel del cromosoma 4. Afecta a una proteína de función desconocida y expresión en numerosos tejidos, llamada **Huntintina**. El defecto se debe a una **expansión de tripletes CAG** que codifican la síntesis de la glutamina. En la secuencia original hay 34 repeticiones, y en la enfermedad, más de 40. Aunque todavía no están establecidas completamente las bases fisiopatológicas de la enfermedad, se cree que esas «colas adicionales de glutamina», hacen que las proteínas interaccionen entre sí de manera hidrofóbica y se facilite la formación de precipitados y acúmulos protéicos, especialmente en el cerebro.

El número de repeticiones está relacionado en proporción directa con la gravedad de los síntomas y es inversamente proporcional a la edad de presentación. En este tipo de enfermedades por expansión de tripletes, es frecuente que un ligero incremento en el número de repeticiones no produzca la enfermedad, pero que ese incremento se transmita a las generaciones futuras, produciéndose, en cada gametogénesis, un incremento en el número de repeticiones, hasta finalmente inducir la enfermedad. En el momento en que está establecida, la herencia es autosómica dominante (es decir, cada descendiente tiene un 50% de posibilidades de heredar la enfermedad). Una de las características de este tipo de enfermedades de expansión de tripletes es la anticipación génica, es decir, conforme van pasando las generaciones, el número de repeticiones se amplía, y eso hace que la enfermedad se manifieste antes y más agresivamente en las generaciones futuras. Además del fenómeno de anticipación génica, también es algo habitual en este tipo de enfermedades el fenómeno de impronta genética. En el caso de la Enfermedad de Huntington, la impronta genética es de tipo paterno, lo que se traduce en que las modificaciones en la expresión del gen de la huntingtina se producen a través de la línea germinal paterna (en términos de afección genética, la elongación de la región donde se localizan las repeticiones de trinucleótidos se produce en la meiosis paterna, en la formación de los gametos).

## Clínica

La clínica, como ya hemos mencionado, es de presentación tardía (4ª-5ª década de la vida), y se caracteriza por movimientos coréicos o corea (movimientos espasmódicos e involuntarios, amplios y bruscos de las extremidades, que dificultan incluso la marcha), síntomas psiquiátricos (problemas afectivos y cambio de personalidad, irritabildiad, agresividad, brotes psicóticos, deseo de suicidio) y una degeneración neurológica progresiva que llega a conducir a la demencia. También se caracteriza por parkinsonismo, pérdida de expresión facial (por su combinación con la corea, se ha llamado a esta enfermedad de "máscara en movimiento"), e incluso trastornos oculares (movimientos sacádicos, alteraciones en el parpadeo).

El orden de presentación de los síntomas es casi siempre el de los no-motores antes que los motores, siendo los primeros los psiquiátricos (los oculares pueden ser un signo precoz), luego movimientos nerviosos ("inquietos"), que dan paso al cuadro general, y los más avanzados son los debidos al deterioro neurológico (sobre todo a nivel cognitivo, del lenguaje, dificultad en la deglución, etc.). La muerte (de media 15 años después del inicio de la enfermedad) suele deberse a una neumonía por aspiración u otra complicación médica, cuando no se trata de casos de suicidios.

La alteración cognitiva de la EH junto con otras patologías neurológicas de origen subcortical (por ej. enfermedad Parkinson) representa un importante modelo humano de la disfunción cognitiva de los ganglios basales.

Los déficits de memoria y aprendizaje son el trastorno cognitivo más característico y precoz de esta enfermedad. Probablemente estén presentes durante varios años previos a la aparición de los movimientos coreicos. Los déficits amnésicos se relacionan con problemas de la recuperación de la información, más que con problemas de almacenamiento del material aprendido, como consecuencia de un deterioro del neoestriado.

Los principales déficits neuropsicológicos se centran en una alteración de la atención y de la capacidad de concentración, pensamiento enlentecido, incapacidad para operar con un conocimiento adquirido, disminución de capacidad de aprendizaje visual y verbal, así como su posterior recuperación, falta de planificación y ordenación secuencial, para terminar en un déficit de capacidad de solución de problemas y formación de conceptos. Los aspectos motores, visuoespaciales, memoria visual inmediata y remota, y las disfunciones frontales nos permiten diferenciar entre pacientes con un leve y moderado deterioro de la capacidad funcional.

La duración de los síntomas neurológicos o de los síntomas psiquiátricos son pobres indicadores predictivos del estado cognitivo y funcional del paciente. No obstante, el curso gradual y cognitivo de los déficits de las funciones cognitivas es paralelo al deterioro motor. Algunos trabajos han sugerido la existencia de tres grupos evolutivos distintos en función del deterioro neuropsicológico:

- 1. Signos de deterioro subcortical: disartria, bradipsiquia, bradicinesia y pseudoalteración de la memoria. Estas alteraciones responden a alteraciones de los gg. basales propias de los primeros estadios de la enfermedad.
- 2. Signos de deterioro subcortical más signos de disfunción frontal: alteraciones del cálculo mental y escrito, adinamia verbal, cierto grado de agrafía, alteraciones de la secuenciación motora y de la capacidad de inhibición.
- 3. Signos afaso-apraxo-agnósicos y una mayor afectación de las funciones motoras y premotoras, que podría reflejar una generalización de la degeneración que afectaría al córtex cerebral, propia de las fases avanzadas de la enfermedad.

A medida que progresa la enfermedad se hace más evidente el deterioro de las funciones intelectuales, especialmente del factor manipulativo, y se observan diferencias intercociente entre el factor verbal y manipulativo. Se aprecia un declive del coeficiente de inteligencia (CI), aunque difícilmente se encuentra un CI <

Clínica 17

70 en sujetos de menos de 10 años de evolución. No obstante el CI global suele ser < 100.

Las funciones lingüísticas se hallan preservadas en estadios iniciales de la enfermedad.

- 1. En fases iniciales la neurodegeneración afecta a las zonas anteromediales del caudado y dorsales del putamen. La primera posee conexiones con el córtex dorsolateral frontal. La segunda recibe aferencias del córtex premotor. Se detectan alteraciones de la articulación (disartria hipercinética). En el lenguaje espontáneo se observa: escasos errores lingüísticos, pocas parafasias semánticas, pocos errores paragramáticos o agramáticos, repetición preservada, una preservación de la denominación por confrontación visual, ausencia de déficits de comprensión y alteración de la fluidez verbal.
- 2. En estadios intermedios se presenta reducción del número de palabras y de la fluidez verbal, y una alteración de la agilidad articulatoria. Alteración de la repetición, ligera disminución de la complejidad sintáctica, reducción de la línea melódica y de la longitud de la frase, alteración de la forma gramatical sin objetivarse agramatismo, incremento del número de parafasias semánticas con leve dificultad para encontrar palabras en el lenguaje espontáneo y una moderada alteración de la comprensión. La escritura también está afectada.
- 3. En la enfermedad evolucionada se afectan zonas más posteriores del caudado y las porciones del putamen que reciben proyecciones directas de la circunvolución temporal superior. Alteraciones lingüísticas con características de una afasia de Wernicke. Marcada reducción de la fluidez verbal y de la complejidad sintáctica de las oraciones en su lenguaje espontáneo, presencia de estereotipias verbales o perseveraciones sin ecolalia, alteración de la repetición, marcados déficits en la capacidad de comprensión, e importante incremento en la producción de parafasias semánticas. La escritura aparece disgráfica, se pueden presentar sacudidas imprevisibles, la sintaxis se vuelve incompleta y se dan omisiones o sustituciones léxicas. Finalmente, se presenta una marcada alteración de la lectura caracterizada con múltiples autocorrecciones, sustituciones, adicción de letras y palabras, omisiones e indecisión en la producción lectora.

Las alteraciones en el procesamiento visuoespacial son evidentes en los pacientes con EH y se distinguen de las alteraciones visuoespaciales que están presentes en otras demencias. Se manifiestan tanto en estadios iniciales como en los de moderado deterioro cognitivo. Muestran alteraciones del procesamiento visuoespacial general, de la integración perceptivo-motora, de la manipulación de la información espacial, de la rotación mental espacial, del sentido de la dirección, de la discriminación visuoespacial y de la percepción espacial egocéntrica, con una preservación del juicio visuoespacial. Algunos individuos son incapaces de reconocer caras.

## Diagnóstico

La enfermedad de Huntington se sospecha por la clínica y se confirma mediante diagnóstico molecular, resonancia magnética, TAC, TEP o pruebas neuropsiquiátricas que pueden ser inespecíficas o reflejar la atrofia cerebral en la cabeza del núcleo caudado y de la corteza cerebral, así como la dilatación ventricular. Puede ser normal en enfermedad precoz. Hoy en día, se aplican métodos para detectar las mutaciones específicas (en este caso, contar el número de repeticiones). Lleva aparejado siempre el consejo genético.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con esquizofrenia, corea familiar benigna, ataxias hereditarias, acantocitosis neural, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick o enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Unos pocos individuos desarrollan la EH con más de 55 años: EH de inicio tardío. Se trata de un diagnóstico difícil porque los síntomas pueden enmascararse por otros problemas de salud. Se caracteriza por la aparición de signos de depresión antes que cólera o irritabilidad. Pueden conservar un control marcado de sus funciones intelectuales: memoria; razonamiento; resolución de problemas. La muerte se produce por causas no relacionadas con EH.

Diagnóstico 18

En el diagnóstico son fundamentales las técnicas de genética molecular (PCR) para la confirmación de la enfermedad y el diagnóstico presintomático. Los individuos sin EH tienen 28 o menos CAG repetidas, mientras que los individuos con EH poseen más de 40 repeticiones. Un pequeño porcentaje tienen un nº intermedio de tripletes.

#### Método

a) Amplificación mediante la técnica de PCR de la región del gen huntingtina (IT15) que contiene la expansión. b) Medida del tamaño de los alelos mediante electroforesis de los amplificados de DNA en geles de agarosa y comparación con patrones de peso molecular conocido. c) Secuenciación de los productos de PCR para medir directamente el número de repeticiones.

Existen diferentes tipos de diagnósticos en función del momento en que se realizan: el diagnóstico clínico que se hace para confirmar la enfermedad en un paciente que ya presenta síntomas; el diagnóstico presintomático a individuos de riesgo por tener algún familiar afectado y que así lo soliciten; y el diagnóstico prenatal y preimplantatorio en fetos y embriones en riesgo de padecer la enfermedad.

En todos los casos, en este tipo de enfermedades hereditarias conviene seguir las recomendaciones dadas por los comités internacionales.

#### Test presintomático

Identificación de personas portadoras del gen EH, antes de aparición de síntomas. Más barato, más sencillo y más exacto. Usa la longitud de repetición de CAG para detectar la presencia de la mutación de EH en sangre. Puede requerir una muestra de ADN de un familiar afectado muy cercano, preferiblemente un padre. No se recomienda en <18 años, para proteger los intereses, incluyendo la confidencialidad, excepto si existe una razón médica convincente (presencia de síntomas). Se debe informar al paciente y a la familia sobre los riesgos relativos médicos y psicosociales y los beneficios de conocer el estado de portador del gen de EH.

## **Test prenatal**

Algunos padres desean conocer el riesgo del feto, pero no el suyo propio. Se usan marcadores ligados al ADN, en vez de un test genético directo. El test no busca el gen EH en el padre. Indica si el feto ha adquirido el cromosoma 4 de un abuelo afectado o de uno que no lo esté, en el marco de una familia con EH. Si la prueba demuestra que el feto ha heredado el crom 4 del abuelo afectado, los padres sabrán que el riesgo es el mismo que el del padre (50-50). Si el test muestra que el feto ha adquirido el crom. 4 de un abuelo no afectado, el riesgo es muy bajo (<1%). Alternativa: Fertilización con screening pre-implantación. Los embriones son estudiados para determinar cuál es portador de la mutación EH. Los embriones sin mutación son implantados en el útero de la mujer.

## Implicaciones ético-sociales y consejo genético

Actualmente y más en concreto en esta enfermedad, se puede determinar la manifestación futura de la misma mucho antes de que empiecen los primeros síntomas en un paciente y también el riesgo al que están expuestos los familiares. Esta determinación requiere un análisis de marcadores de ADN cercanos al gen de la huntingtina pero las muestras deben ser también de miembros de la familia del paciente. Además hay que añadir que un diagnóstico presintomático se puede traducir en una sentencia de muerte ya que no hay cura a la Enfermedad de Huntington. Todo esto supone una serie de problemas ético sociales que tienen que tener en cuenta los médicos y consejeros genéticos. Por ejemplo, si es una prueba presintomática, el paciente debe dar su consentimiento para que se informe a sus parientes del resultado y las consecuencias que les afectan; en el sentido contrario de la cadena de acontecimientos, los parientes deben estar de acuerdo en ceder sus muestras de sangre y cada persona

Método 19

relacionada debe estar informada acerca de las consecuencias que pueda tener su decisión y tiene total derecho a tomar una decisión propia. De esta forma cada uno tiene derecho a no conocer su situación pero esto choca con el derecho de los familiares a conocer esa información. Esto supone un problema con la confidencialidad (obligada en medicina) en pruebas de personas emparentadas y de hecho, en estudios que se han realizado, el 50% de los familiares de pacientes con Corea de Huntington se han negado a conocer su estado con respecto al gen de la huntingtina.

## Anatomía Patológica

En el examen macroscópico, el cerebro es pequeño y muestra una atrofia marcada del núcleo caudado y menos marcada del putamen. El globo pálido puede estar atrofiado secundariamente, y los ventrículos laterales y el tercer ventrículo están dilatados. La atrofia se ve también con frecuencia en el lóbulo frontal, menos a menudo en el parietal, y en ocasiones en toda la corteza.

En el examen microscópico, hay una pérdida importante de neuronas estriadas; los cambios más importantes se encuentran en el núcleo caudado, especialmente en la cola y en las porciones más cercanas al ventrículo. El putamen está menos afectado. Las alteraciones anatomopatológicas se producen en dirección medial-lateral en el caudado, y de dorsal a ventral en el putamen. El núcleo accumbens es la estructura mejor preservada. Tanto las neuronas grandes como las pequeñas están afectadas, pero la pérdida de las neuronas pequeñas generalmente precede a la de las grandes. Las neuronas espinosas de tamaño medio que usan GABA como neurotransmisor, junto con encefalina, dinorfina y sustancia P, están especialmente afectadas. Hay dos poblaciones de neuronas que están relativamente preservadas en esta enfermedad: las neuronas deaforasa positivas que contienen sintetasa del óxido nítrico y las neuronas grandes colinesterasa positivas; ambas parece que sirven como interneuronas locales. Hay también una gliosis fibrilar que es más extensa que la reacción habitual a la pérdida neuronal. Existe una relación directa entre el grado de degeneración en el estriado y la gravedad de los síntomas clínicos.

#### Genética

En 1983, seis grupos de investigación, entre los que destacó el de James Gussella, consiguieron aislar el gen de la huntingtina. Esta enfermedad es una de las primeras en las que los métodos de genética molecular ayudaron al descubrimiento de un marcador de ADN ligado al gen, lo que permite realizar diagnósticos presintomáticos e incluso prenatales de algunos individuos. La investigación de Gussella y cols. fue una de las primeras en tener éxito en el uso de RFLPs (Polimorfismos en Longitud para Fragmentos de Restricción) para demostrar ligamiento y fue con la Enfermedad de Huntington.

Al principio de la investigación se intentó identificar el ligamiento con marcadores protéicos en suero, pero no funcionó. Entonces, se encontró una población considerablemente amplia que padecía la enfermedad en la mayoría de sus miembros: la población venezolana de Maracaibo. Gracias a las muestras de ADN cedidas por sus miembros y a la suerte (en esta época había pocos marcadores polimórficos de ADN disponibles) se logró encontrar un marcador. La sonda G8, que fue una de las que se utilizó, encontró dos polimorfismos con la enzima de restricción Hind III. Se ha demostrado la relación entre la enfermedad y el locus marcador, y se ha establecido que la G8 mapea de 3 a 5 cM del gen de la huntingtina.

Gracias a este gran descubrimiento en la eficacia de los RFLPs en mapeo de genes de enfermedades, cada día son más los trastornos monogenéticos que se consiguen localizar en una región cromosómica concreta. La importancia de esto radica en que da la oportunidad, por primera vez en muchos casos, de hacer diagnósticos presintomáticos o prenatales en los individuos en riesgo.

El gen de la huntingtina se mapeó físicamente en la banda más distal del cromosoma 4 humano, determinando su localización en esa región. Se trata de una zona bastante complicada de estudiar porque está muy próxima al

telómero del brazo corto del cromosoma. El gen se sitúa exactamente en 4p16.3. Esta región es de aproximadamente 1000 Kb y tiene un contenido génico potencial de unos 5000 genes de los cuales se sospecha que 27 están relacionados con enfermedades. El gen de la huntingtina produce una proteína llamada huntingtina cuya función aún es desconocida.

Tras conseguir aislar el gen, se encontró una conexión con otras tantas enfermedades hereditarias: el mecanismo de mutación en todas ellas es la expansión de repeticiones de trinucleótidos. En la Enfermedad de Huntington, el aumento del número de tripletes en una posición concreta en el gen, es lo que diferencia al gen mutado de la huntingtina del gen normal. En el extremo 5' del gen es donde se localiza el grupo de tripletes que se repite (CAG). Los tripletes se sitúan en el primer exón y codifican para el aminoácido glutamina. La proteína normal es polimórfica para un segmento de poliglutamina. Las repeticiones de tripletes varían normalmente entre 8 y 35, siendo 35 lo que se considera un umbral y a partir de aquí se considera enfermedad. 35 es un umbral inexacto ya que hay casos excepcionales en los que los niveles mínimos de unos enfermos se superponen con los niveles máximos de la enfermedad. Antes del umbral, podemos ver casos de números intermedios de repeticiones que pueden suponer una predisposición a padecer la enfermedad (premutación) en la siguiente generación.

#### **Tratamiento**

No existe tratamiento que cure la enfermedad ni que impida la progresión. La medicación disponible se limita a contrarrestar la sintomatología, así como la cirugía cerebral puede disminuir considerablemente el progreso de la enfermedad.

Contra los trastornos motores se recetan neurolépticos tipo tiaprida y tetrabenazina, que aunque orientados en principios a la psicosis esquizofrénica, limitan secundariamente los movimientos de los pacientes. También se usan bloqueantes de dopamina (fenotiacina, haloperidol) y otros medicamentos (amantidina, reserpina).

Para los trastornos psíquicos se utilizan antidepresivos, sedantes y neurolépticos antipsicóticos. Además, existe un tratamiento de rehabilitación, psiquiátrico y psicológico, nutricional, y sobre todo, de apoyo social.

Si se inicia el tratamiento farmacológico, las dosis de inicio de neurolépticos deberán ser bajas, por ejemplo, 0,5-1 mg/día de haloperidol o flufenacina. Las dosis pueden aumentarse gradualmente con incrementos mínimos (1 mg/día) hasta que se alivien los síntomas. Con concentraciones en suero de 2-5 ng/ml aparece mejoría, y corresponden a una dosis diaria de 1,5-10 mg/día. Dosis >10 mg/día de haloperidol producen solo pequeños o ningún beneficio que dosis menores. Si los pacientes presentan rigidez, acatisia o reacciones distónicas por el haloperidol o la flufenacina, fármacos menos potentes como la tioridacina pueden ser mejor tolerados. Sin embargo, los neurolépticos menos potentes son más sedantes, más anticolinérgicos y pueden causar más hipotensión postural que los más potentes.

Se ha utilizado una gran variedad de fármacos para el control de la rigidez, espasticidad, y distonías pero sin mucho éxito. Una excepción es la toxina botulínica (IM), que se ha usado con bastante éxito en la distonía cervical en la EH juvenil.

Clonacepam y valproato se han usado para las miclonías; y el valproato puede ser particularmente efectivo en pacientes jóvenes con EH con epilepsia más que en aquellos que presentan crisis primarias generalizadas. Como con otras crisis compulsivas, las secundarias a la EH deben ser evaluadas con un EEG.

## Tratamiento de las alteraciones psiquiátricas

La mayoría de las depresiones en la EH responden al tratamiento de la depresión idiopática. En general, la depresión de la EH está mal diagnosticada y mal tratada. A pesar de que no existen estudios controlados, pueden

Genética 21

ser efectivos tanto los antidepresivos tricíclicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los IMAOs también han sido utilizados con éxito. Los ISRS son más cómodos de manejar porque no requieren monitorización de niveles sanguíneos, tiene un muy bajo potencial de mortalidad en casos de sobredosis y presentan a menudo el beneficio adicional de mejorar los síntomas de irritabilidad y agresión. Con estos fármacos los pacientes pueden desarrollar acatisia y un empeoramiento de su insomnio, incluso en raros casos incrementar las disquinesias. Entre los antidepresivos tricíclicos se prefiere la nortriptilina. Su baja actividad anticolinérgica conlleva una menor sequedad de boca, menos estreñimiento y menos visión borrosa. Su baja actividad alfa-bloqueante, minimiza la hipotensión ortostática.

Los pacientes con EH pueden no necesitan tratamiento farmacológico en temporadas de buena evolución si son breves y no hay asociados comportamientos peligrosos. La carbamazepina o el valproato sódico son el tratamiento inicial de elección, comenzando con pequeñas dosis, incrementándola gradualmente hasta que aparezca respuesta.

En el tratamiento de la irritabilidad se ha tenido éxito con los ISRS y la carbamazepina.

Las alteraciones sexuales en EH, particularmente agresividad hipersexual, pueden ser tratadas con antiandrógenos.

Las alteraciones obsesivas compulsivas en la EH pueden ser tratadas con los fármacos estándar en el tratamiento de las obsesiones, tales como ISRS y clomipramina.

## **OTRAS COREAS**

La corea puede encontrarse en varios trastornos. La **corea de Sydenham** (al principio llamada baile de San Vito) es más frecuente en las mujeres y casi siempre se presenta en la infancia (5 a 15 años). A menudo se relaciona con la exposición previa a una infección por estreptococo del grupo A y se cree que es resultado de un trastorno inflamatorio autoinmunitario. Con la disminución en la incidencia de la fiebre reumática, también ha descendido la incidencia de la corea de Sydenham, pero todavía se presenta en países en vías de desarrollo. Se caracteriza por inicio agudo de movimientos coreiformes, trastornos del comportamiento y a veces otras disfunciones motoras. La corea casi siempre responde a bloqueadores de la dopamina, ácido valproico y carbamazepina, pero tiende a autolimitarse y por lo general el tratamiento se limita a los pacientes con corea intensa. La corea puede recurrir más adelante en la vida, sobre todo en relación con embarazo (corea gravídica) o tratamiento con hormonas sexuales. La neuroacantocitosis es un trastorno autosómico recesivo progresivo y casi siempre fatal que se caracteriza por corea aunada con alteraciones eritrocíticas en el frotis de sangre periférica (acantocitos). La distonía, tics, convulsiones y polineuropatía. Se desconoce la causa, pero se ha descrito una relación con el cromosoma 9q21. Hay descripciones de una forma del trastorno ligada a X con fenotipo similar en personas de mayor edad que tienen reactividad a los antígenos del grupo sanguíneo Kell (síndrome de McLeod).

Existen informes de formas paroxísticas de corea relacionadas con enfermedades vasculares, hipoglucemia, diversas infecciones y trastornos degenerativos. La discinesia cinesigénica paroxística es rara, se caracteriza por episodios breves de corea iniciados por movimientos voluntarios súbitos. También se han descrito una corea senil benigna en personas mayores y una corea hereditaria benigna en niños. Estos trastornos son causa de cierta controversia y es importante asegurar que los pacientes no tienen enfermedad de Huntington.

El lupus eritematoso sistémico es el trastorno sistémico que causa corea con mayor frecuencia; la corea puede durar días a años. También se observa corea en pacientes con hipertiroidismo, diversos trastornos autoinmunitarios, infecciones incluido VIH, alteraciones metabólicas, policitemia vera rubra, después de cirugía a corazón abierto en población pediátrica y en relación con una gran variedad de medicamentos (en especial anticonvulsivos, cocaína, estimulantes del SNC, estrógenos y litio).

OTRAS COREAS 22

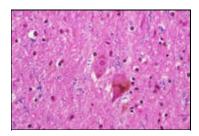
## **ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Esta enfermedad representa el segundo trastorno neurodegenerativo por su frecuencia, situándose únicamente por detrás de la enfermedad de Alzheimer.

Es un síndrome crónico y progresivo formado por combinación de temblor, rigidez, bradicinesia y alteración característica de la postura y la marcha.

Comienza en las etapas medias o avanzadas de la vida y afecta a mujeres y hombres en la misma medida.

## Neuroanatomía



 $\overline{\Phi}_{i,2}^{*}$ 

Cuerpos de Lewy

- Existe una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la sustancia negra y en el locus coeruleus del mesencéfalo. Esto conduce a una disminución de la activación de la corteza motora por parte del tálamo.
- Se observan unos gránulos de inclusión eosinofílicos llamados **Cuerpos de Lewy** en el citoplasma de las neuronas de los ganglios basales y simpáticos, en el tronco del encéfalo y la médula espinal.

Los cuerpos de Lewy están compuestos estructuralmente por filamentos finode ?-sinucleína, aunque también pueden estar formados por ubicuitina o parkina.

## Etiología

En este síndrome se da una destrucción de las neuronas pigmentadas de la sustancia negra,su causa es desconocida, pero existen varias teorías:

- Por exposición a toxinas medioambientales (con estructura similar a MPTP) durante periodos prolongados de tiempo.
- Debido a toxinas endógenas, como los radicales libres producidos en la oxidación de la dopamina.
- Papel de ciertos componentes genéticos, como el gen que codifica la ?-sinucleína

## Manifestaciones clínicas

- TEMBLOR: Más evidente en reposo y que empeora con el estrés. Se presenta en el 85% de los enfermos de Parkinson.
- RIGIDEZ: Aumento de la resistencia al movimiento pasivo, responsable de la postura flexionada de muchos pacientes y de la expresión facial fija.

- BRADICINESIA: Lentitud de movimientos.
- OTROS: Voz hipotónica, movimientos finos alternos rápidos alterados (aunque la fuerza se mantiene conservada), dificultad en el inicio de la marcha y velocidad cada vez mayor en la marcha para evitar caerse (marcha festinante)

No todos los síntomas aparecen en todos los pacientes y la evolución y progresión de la enfermedad es muy variable según los casos.

#### Manifestaciones no motoras

Alteraciones del sueño, trastornos cognitivos, dolor, anosmia y pérdida de la función autonómica son algunos de los aspectos no motores que pueden acompañar a la enfermedad de Parkinson y en algunos casos la preceden.

## Diagnóstico diferencial

Hay que saber diferenciar el Parkinson de otras enfermedades que pueden tener cuadros similares:

• Temblor esencial familiar, que se diferencia del parkinson en que el primero

afecta fundamentalmente a la cabeza (cabeceo de lado a lado).

- La enfermedad de Huntignton a veces se manifiesta como temblor y acinesia, pero la existencia de antecedentes familiares y la demencia lo descartan.
- Enfermedad difusa con cuerpos de Lewy: el parkinsonismo se asocia a demencia y a afectaciones neurológicas más extensas.

## **Tratamiento**

- Medidas generales: Fisioterapia y logoterapia
- Tratamiento farmacológico sintomático: fármacos anticolinérgicos (que mejoran el temblor), amantadina (estimula liberación de dopamina endógena), L-dopa (precursor metabólico de la dopamina)
- Tratamiento neuroprotector: Seleglina (inhibidor de la monoamino oxidasa)
- Tratamiento quirúrgico: ha sido sustituido por la administración de L-dopa.

## **ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

## Concepto general

Las enfermedades degenerativas y el Alzheimer, sus vinculaciones y efectos.

La enfermedad de Alzheimer como tal es la causa más frecuente de demencia en los ancianos. Se trata de una enfermedad degenerativa que afecta a la sustancia gris del cerebro siendo su principal característica la pérdida progresiva de neuronas con alteraciones secundarias asociadas en las vías de sustancia blanca. Sin embargo, ésta no es la única característica que comparte con el resto de enfermedades degenerativas, ya que en todas ellas podemos encontrar similitudes tales como:

- El patrón de pérdida neuronal, que es de tipo selectivo y afecta únicamente a uno o varios grupos de neuronas, dejando intactos los demás.
- La génesis y aparición de la enfermedad que se produce sin ningún hecho desencadenante claro, especialmente en aquellos pacientes que no presentan déficits neurológicos previos. Aunque no obstante hemos de tener en cuenta que cuando hablamos del Alzheimer esta afirmación no es del todo cierta; ya que si bien la mayoría de los casos son de aparición esporádica, en al menos un 5 a un 10% de los mismos la afección por Alzheimer es de carácter familiar. Un porcentaje de casos en los que se observan alteraciones anatomopatológicas idénticas a las de la enfermedad de Alzheimer en casi todos los pacientes con ?trisomía 21? que superan los 45 años de edad, pudiendo demostrarse además clínicamente en muchos de ellos un declive de la función cognitiva. Sin embargo, continúa siendo necesario un examen anatomopatológico del tejido encefálico para el diagnóstico definitivo de la enfermedad de Alzheimer. Un aspecto en el que la combinación de la evaluación clínica con los métodos radiológicos modernos permite alcanzar una exactitud diagnóstica del 80 al 90%.

Como otra característica particular, únicamente compartida por determinadas enfermedades degenerativas como **?la enfermedad de Pick?** o la **?enfermedad de Creutzfeldt-Jakob?**, el Alzheimer da lugar a una afectación prominente de la corteza cerebral, siendo considerada la principal enfermedad degenerativa cortical. Dicha característica nos permite localizar el Alzheimer en la región anatómica del encéfalo a la que afecta principalmente, distinguiéndolo a su vez de otras muchas enfermedades degenerativas.

Así, continuando con el análisis inicial de la enfermedad de Alzheimer y tal y como ya hemos mencionado anteriormente, aunque de un modo indirecto, podemos afirmar que la principal manifestación clínica del Alzheimer es la demencia, es decir, la pérdida progresiva de la función cognitiva con independencia del estado de atención. Más concretamente podríamos enunciar que el Alzheimer es una enfermedad que suele manifestarse clínicamente por un deterioro insidioso de las funciones intelectuales superiores, con alteración del estado de ánimo y de la conducta. Conduciendo en estados más avanzados hacia una desorientación progresía, una pérdida de memoria e incluso una ?afasia?. Signos que denotan una disfunción cortical grave. Mientras que finalmente, y tras un período de 5 a 10 años, el paciente queda profundamente incapacitado, mudo e inmóvil.

Es muy frecuente que los pacientes afectados de Alzheimer presenten síntomas de la enfermedad antes de los 50 años, pero el aumento progresivo de la incidencia de la misma en los decenios siguientes ha dado origen a importantes problemas médicos, sociales y económicos en aquellos países que presentan una tasa creciente de envejecimiento, o lo que es lo mismo, un número notable y creciente de personas ancianas. De este modo, y si analizamos la incidencia del Alzheimer en la sociedad estableciendo una clasificación por grupos de edad, podemos observar como; para los individuos con una edad comprendida entre los 65 y 74 años la tasa de incidencia es de tan solo un 3%. Mientras que para las personas con una edad comprendida entre los 75 y 84 años la tasa de incidencia se incrementa hasta un 19%, llegando incluso al 47% cuando hablamos de personas de 85 o más años.

## Morfología de la enfermedad. El Alzheimer y sus principales alteraciones microscópicas

El Alzheimer constituye una enfermedad en la que el examen macroscópico del encéfalo pone de manifiesto la presencia de un grado variable de ?atrofia cortical? con un ensanchamiento de los surcos cerebrales que es más pronunciado en los lóbulos frontales, temporales y parietales. Llegando en aquellos casos en los que la atrofia es importante a producirse un agrandamiento ventricular de carácter compensador, secundario a la pérdida de parénquima.

Las principales alteraciones microscópicas de la enfermedad de Alzheimer son los **?ovillos de degeneración** neurofibrilar**?**, las **?placas seniles?** (neuríticas) y la **?angiopatía amiloide?**. Siendo también destacables otras

Concepto general 25

alteraciones como la **?degeneración granulovacuolar?** y los **?cuerpos de Hirano?**. Un conjunto de alteraciones que por otra parte también pueden estar presentes en el cerebro de los individuos ancianos que no padecen de demencia, aunque en el caso de ser así aparecerían en un menor grado.

De este modo y a la hora de llevar a cabo el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer hemos de basarnos en una correlación clinicopatológica entre el estado neurológico del paciente y las alteraciones neuropatológicas que éste presenta. Proponiéndose en dicho sentido varios métodos diferentes que incluyen la evaluación de distintas regiones del encéfalo y la aplicación de diversos procedimientos para estimar la frecuencia de **?placas?** y **?ovillos?**.

A la hora de analizar e identificar cada una de las alteraciones microscópicas de la enfermedad de Alzheimer podemos afirmar que:

• Los ?ovillos de degeneración neurofibrilar? son haces de filamentos situados en el citoplasma de las neuronas, que desplazan o rodean al núcleo. Es muy frecuente que tiendan a adoptar una forma de ?llama? alargada, llegando en algunas células a formar el entramado de fibras una especie de cesta alrededor del núcleo, adoptando un contorno redondeado. Circunstancia en la que normalmente se les conoce como ?ovillos globulares?.

Ultraestructuralmente, los ovillos están formados principalmente por filamentos helicoidales emparejados junto con algunos filamentos rectos que parecen tener una composición parecida. Siendo uno de los componentes más importantes de los filamentos helicoidales emparejados las formas anormalmente hiperfosforiladas de la ?proteína tau?, una proteína de tipo axonal asociada a los microtúbulos que facilita el ensamblaje de los propios microtúbulos. Sin embargo éste no es el único componente importante que se ha podido identificar en los filamentos helicoidales emparejados, presentando en su composición otros antígenos como la ?proteína MAP2? (igualmente asociada a los microtúbulos), la ?ubiquitina? y el ??-pétido amiloide?.

No obstante hemos de anotar que los ovillos no constituyen la única estructura en la que podemos encontrar los ?filamentos helicoidales emparejados?, ya que éstos también se pueden localizar tanto en las neuritas distróficas, que forman las partes externas de las placas neuríticas (que más adelante analizaremos), como en los axones que transcurren por la sustancia gris formando las llamadas ?hebras del neuropilo?.

Para la identificación y localización de los ?ovillos de degeneración neurofibrilar? podemos emplear diversas técnicas. Entre las que se podría destacar; la ?tinción de HE?, a través de la cual conseguiremos observarlos en forma de estructuras fibrilares basófilas. Así como la ?tinción argéntica? (Bielschowsky), que será la que más claramente los ponga de manifiesto.

Desde el punto de vista de su localización es frecuente observarlos en las neuronas corticales, en especial en la corteza entorrinal, así como en otras localizaciones como las células piramidales del hipocampo, las amígdalas, el prosencéfalo basal y los núcleos de rafe. Sin embargo, y en este sentido, hemos de señalar como generalmente se aprecia una relativa conservación de las cortezas motora y sensitiva primarias.

Como características importantes de los ?ovillos de degeneración neurofibrilar? podemos destacar que son insolubles y aparentemente difíciles de proteolizar ?in vivo?, por lo que continuarán siendo visibles en la realización de cortes tisulares en forma de ovillos ?fantasma? o ?sepulcrales?, incluso mucho después de la muerte de la neurona en la que se han originado.

Como ya hemos mencionado, los ?ovillos de degeneración neurofibrilar? constituyen una alteración neuronal microscópica característica de la enfermedad de Alzheimer, sin embargo no son específicos de

este trastorno. Así, podremos observar también la presencia de esta alteración microscópica en otros trastornos y enfermedades como la ?parálisis supranuclear progresiva?, la ?enfermedad de Parkinson postencefalítica? y la ?esclerosis lateral amiotrófica-complejo de Guam de parkinsonismo/demencia. Aunque muy probablemente la presencia de dichos ?ovillos de degeneración neurofibrilar? sea la consecuencia final de diversos procesos fisiopatológicos celulares diferentes.

Finalmente, y a modo de síntesis, podemos afirmar que los ?ovillos de degeneración neurofibrilar? y sus principales componentes reflejan una organización anormal de los elementos del citoesqueleto en las neuronas de aquellos pacientes con enfermedad de Alzheimer.

• Las **?placas neuríticas?** son colecciones focales, esféricas de extensiones neuríticas dilatadas y tortuosas, que se tiñen con plata (neuritas distróficas), alrededor de un núcleo amiloide central, a menudo con un halo claro que separa los componentes. Presentan un tamaño que puede variar entre los 20 y 200 µm de diámetro. Y además pueden observarse células de microglia y astrocitos reactivos en la periferia.

En cuanto a la composición de cada una de las partes constituyentes de las ?placas amiloides? podemos destacar como; las ?neuritas distróficas? contienen filamentos helicoidales emparejados, así como vesículas sinápticas y mitocondrias anormales. Mientas que el ?núcleo amiloide?, que puede teñirse con ?rojo Congo? y con los ?métodos argénticos de Bielschowsky?, contiene diversas proteínas anómalas. Siendo el componente dominante del núcleo de la placa el A?, un péptido de aproximadamente 40 a 43 residuos aminoácidos que procede de una molécula de mayor tamaño, la denominada proteína precursora del amiloide (PPA). Si bien ésta no es la única proteína destacable, ya que en su composición, aunque en una menor cantidad, podemos encontrar otras proteínas como los componentes de la cascada del complemento, ?1-antiquimotripsina, apolipoproteínas y una proteína denominada componente no amiloide de las placas (CNAP).

La investigación en algunos pacientes por inmunotinción para el ?A?? ha confirmado la existencia de depósitos del péptido amiloide que carecen de la reacción neurítica circundante. Unas lesiones características que reciben el nombre de ?placas difusas?, siendo su localización principal las zonas superficiales de la corteza cerebral, así como los ganglios basales y la corteza del cerebelo. La aparición de estas ?placas difusas? puede correlacionarse con una fase más temprana del desarrollo de las placas neuríticas, pudiendo aparecer además de forma asociada a signos claros de la enfermedad de Alzheimer o bien de forma aislada. Por otra parte, es frecuente que cuando se encuentran placas difusas en la corteza cerebral éstas parezcan estar centradas alrededor de vasos pequeños o de agrupaciones de neuronas.

Finalmente y desde el punto de vista de la localización de las ?placas neuríticas? hemos de matizar como pueden encontrarse tanto en el hipocampo y en las amígdalas como en el neocórtex. Aunque no obstante, ha de destacarse como de modo general se aprecia una relativa conservación de las cortezas motora y sensitiva primarias, característica que como ya hemos mencionado también se observa en los ovillos de degeneración neurofibrilar. En la investigación de los cerebros de otros primates no humanos envejecidos han podido localizarse lesiones comparables a las presentadas por los cerebros humanos afectados por la enfermedad de Alzheimer, denotándose además una correspondencia entre sus zonas de localización.

- La ?angiopatía amiloide? es una alteración microscópica casi característica e invariable de la
  enfermedad de Alzheimer, aunque también podemos observarla en los cerebros de determinadas personas
  que no padecen esta enfermedad. El amiloide vascular procede de los mismos precursores que los núcleos
  centrales de amiloide de las placas neuríticas (PPA), cuyas características hemos comentado con
  anterioridad.
- La **?degeneración granulovacuolar?**, que se trata de una alteración cortical asociada a la enfermedad de Alzheimer y consistente en la formación de vacuolas citoplásmicas intraneuronales claras, con un tamaño

pequeño de aproximadamente 5 µm de diámetro, conteniendo cada una de ellas un gránulo argirófilo o argirofílico.

Aunque la ?degeneración granulovacuolar? es una alteración cortical asociada al Alzheimer también es frecuente observarla, pero en menor medida, en el envejecimiento normal. Siendo su localización principal el hipocampo y el bulo olfatorio de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

• Los ?cuerpos de Hirano? que constituyen una alteración observable especialmente en la enfermedad de Alzheimer. Se presentan como cuerpos eosinófilos alargados y esmerilados, formados por tramas paracristalinas de filamentos engarzados, cuyo componente principal es la actina.

Desde el punto de vista de su localización hemos de destacar como el lugar en el que con mayor frecuencia se observan es en las ?células piramidales del hipocampo?.

## Patogenia y genética molecular de la enfermedad de Alzheimer. Mutaciones y factores de riesgo

La patogenia de la enfermedad de Alzheimer, así como las distintas relaciones temporales y fisiopatológicas que existen entre las diversas alteraciones morfológicas descritas hasta el momento, está siendo intensamente investigada. No obstante, y a la hora de establecer cual puede ser el correlato histológico más adecuado y preciso de la demencia en los pacientes con enfermedad de Alzheimer existe un cierto desacuerdo. Así, y entre otros aspectos, el número de ?ovillos de degeneración neurofibrilar? se correlaciona mejor con el trastorno clínico que con el número de ?placas neuríticas?. Aunque finalmente, y en este sentido, se ha determinado que los marcadores bioquímicos que mejor se han correlacionado con el grado de demencia son la disminución de la ?colina acetiltransferasa?, la ?inmunorreactividad para sinaptofisina? y la cantidad de amiloide.

De este modo, y aunque las placas con amiloide se correlacionan peor con la demencia y la afectación clínica que los ovillos de degeneración neurofibrilar, la mayor parte de los trabajos de investigación desarrollados en la actualidad y en los últimos años se han centrado en el papel que desempeña el amiloide ?A??. Una rama de investigación que presenta la ventaja y fundamento de la relativa especificidad del amiloide ?A?? para la enfermedad de Alzhemier, así como la existencia de un efecto en los cuadros familiares de ésta enfermedad. El ?A?? que se deposita en la enfermedad de Alzheimer procede de la proteína de mayor tamaño PPA, tal y como ya explicamos al hablar del ?núcleo amiloide? de las ?placas neuríticas?. Siendo la PPA una proteína de función celular incierta que se sintetiza en una región transmembrana y que se expresa en la superficie celular; más concretamente podríamos afirmar que el movimiento celular de la PPA comprende la síntesis y maduración de la PPA en el retículo endoplásmico (RE) y en el aparato de Golgi, con expresión final en la superficie celular. Pudiendo ser la PPA de superficie procesada para generar PPA solubles secretadas, a través de la fragmentación proteolítica por acción de una enzima denominada como ?-secretasa, o bien reinternalizada en un comportamiento endosómico. Aunque cabe matizar que estas moléculas de la forma soluble de la PPA no pueden dar lugar al fragmento ?A??. Sin embargo, la PPA de superficie si puede sufrir endocitosis, presentando entonces varias formas de procesamiento en distintos compartimentos celulares. Una forma específica de procesamiento da lugar a la formación de los péptidos ?A??; los cuales están constituidos por fragmentos de 40 a 43 aminoácidos generados por fragmentación en el extremo N-terminal hasta el principio de la región transmembrana, por acción de una enzima denominada ?-secretasa, y por la fragmentación en la propia región transmembrana por acción de la enzima ?-secretasa. Un proceso en el que existe una ligera variación en los puntos terminales de la proteólisis, de manera que las dos principales especies generadas presentan 40 (A?40) y 42 (A?42) aminoácidos.

En resumen, y desde el punto de vista de la generación del péptido ?A?? por las secretasas ? y ?, podemos afirmar que ésta se puede producir en el endosoma y en otros compartimentos, formando finalmente estos fragmentos de ?A?? las fibrillas de amiloide. Para ello, los péptidos ?A?? (considerando la totalidad de su conjunto, desde los

fragmentos de 40 aminoácidos a los de 43) presentarán finalmente una agregación y darán lugar al amiloide que se observa en el ?parénquima cerebral? y alrededor de los vasos. Arrojando los datos obtenidos ?in vitro? la sugerencia de que los péptidos ?A? y sus agregados tienen propiedades neurotóxicas y, por tanto, pueden contribuir a la patogenia de la demencia.

Ante la gran mayoría de los casos de enfermedad de Alzheimer, una pequeña proporción de los mismos tiene carácter familiar. Encontrándonos ante la conocida como ?enfermedad de Alzheimer familiar?, una afección en torno a la cual las investigaciones genéticas sugieren que la PPA y su procesamiento hacia los péptidos ?A?? desempeñan un papel importante en la patogenia. Así, el gen que codifica la PPA se localiza en el cromosoma 21, dándose la circunstancia de que varias formas de ?enfermedad de Alzheimer familiar? se han relacionado con mutaciones en dicho gen PPA. Unas mutaciones que se localizan inmediatamente por fuera de la región ?A?? de la molécula de la proteína PPA, y cuya consecuencia directa es el incremento en la producción del péptido ?A??. Además, en los pacientes con trisomía 21 la aparición de la enfermedad de Alzheimer se ha puesto en relación con un efecto de dosis genética e incremento en la producción de PPA, y en consecuencia, en la producción del péptido ?A??. No obstante ésta no es la única mutación puntual observada en el gen PPA, ya que en varios grupos familiares holandeses se ha podido comprobar otra mutación puntual que da lugar a un depósito acelerado de amiloide en los vasos cerebrales con incremento en el riego de hemorragia y demencia. Un cuadro clínico que ha sido denominado como ?hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis? (en su forma holandesa HCHA).

Otros dos ?loci? genéticos relacionados con la enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz han podido ser identificados en los cromosomas 14 y 1. Estando estos dos ?loci? probablemente en relación con la mayor parte de los grupos familiares en los que aparece la ?enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz?. Así, y si atendemos a las características de ambos cromosomas, podemos observar como los genes localizados en los cromosomas 14 y 1 codifican proteínas intracelulares fuertemente relacionadas como son la ?presenilina-1? y la ?presenilina-2?. De este modo parece coherente afirmar que las ?presenilinas? desempeñan un papel importante en la ?enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz?, proponiéndose a tal efecto dos mecanismos que explican dicha labor:

- Por una parte las mutaciones en las ?presenilinas? incrementan la producción del péptido ?A??, especialmente del ?A?42?. Proporcionando de éste modo una relación patogénica para el depósito de amiloide.
- Mientras que en segundo lugar, las ?presenilinas? constituyen también una diana para la acción de las proteasas caspasa activadas durante la apoptosis. Circunstancia que sugiere la posibilidad de que las proteínas ?presenilinas? desempeñen un determinado papel en la muerte neuronal.

Al margen de los ?loci? en los que las mutaciones dan lugar a la enfermedad de Alzheimer, también nos podemos encontrar con una circunstancia característica en la que un alelo (?4) del gen de la ?apoliproteína E? (ApoE) en el cromosoma 19 incrementa el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, disminuyendo además la edad de inicio de la misma. A tal efecto, y en comparación con los grupos de población de control, llama la atención como las personas con el ?alelo ?4? están excesivamente representadas entre los grupos de población de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La apoliproteína E (ApoE) presenta además la característica de que se puede unir al péptico ?A?? y estar presente en las placas, aunque todavía no se ha establecido el mecanismo por el que este alelo incrementa el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer.

Otra mutación de la que se ha comprobado que incrementa el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, aunque es escasa la información al aspecto, es una mutación observada en el gen de la ??2-macroglobulina?.

## Manifestaciones clínicas y evolución de la enfermedad. Etapas del Alzheimer

Desde la aparición de los primeros síntomas la evolución de la enfermedad de Alzheimer es lenta pero imparable, presentando un curso sintomático que se prolonga en un período temporal de más de 10 años. A grandes rasgos podríamos afirmar que; los síntomas iniciales de la enfermedad son el olvido fácil, así como otros trastornos de la memoria. Mientras que en etapas posteriores y según se produce la evolución de la enfermedad, comienzan a presentarse otros síntomas como un déficit del lenguaje, la pérdida de la destreza matemática y una pérdida de las habilidades motoras aprendidas. Para ya, y en las etapas finales de la enfermedad de Alzheimer, encontrarnos con pacientes que pueden llegar a presentar incontinencia, mutismo e incapacidad para caminar. Unos pacientes de la etapa final que habitualmente llegarán a presentar un cuadro terminal a consecuencia de alguna enfermedad intercurrente, como la neumonía.

No obstante la rapidez de la progresión de la enfermedad de Alzheimer no es un parámetro fijo, sino que varia considerablemente en función de los pacientes. Por norma general las personas que padecen de Alzheimer viven un promedio de ocho años, pero en algunos casos la esperanza de vida de los afectados puede recortase hasta tan solo tres años, o prolongarse hasta más de veinte años. El ciclo de la enfermedad depende en parte de parámetros como la edad de la persona en el momento de su diagnóstico, la existencia de otras condiciones médicas. En este sentido, y con carácter general y analítico, podemos diferenciar tres etapas en la evolución de la enfermedad:

- El Alzheimer temprano; se trata de una etapa inicial en la que se empiezan a producir pequeñas alteraciones microscópicas en los cerebros de los futuros individuos afectados por la enfermedad de Alzheimer. Unas pequeñas alteraciones o cambios que pueden empezar incluso 20 años o más antes del diagnóstico de la enfermedad. En las etapas más tempranas del Alzheimer, antes de que los síntomas puedan ser detectados por pruebas actuales, las placas y las marañas neuronales empiezan a formarse en las áreas del cerebro destinadas a las funciones de; aprender y recordar, y pensar y planear.
- Las etapas tempranas o moderadas del Alzheimer; que generalmente presentan una duración de 2 a 10 años. Constituyen una fase de afección por Alzheimer que podríamos considerar de carácter leve o moderado, en la que las regiones del cerebro que son importantes tanto para la memoria como para poder pensar y planear desarrollan un incremento importante en el número de placas y marañas (teniendo en cuenta que éstas empezaron a desarrollarse en la etapa temprana del Alzheimer). Como consecuencia de este incremento de las alteraciones microscópicas el paciente comienza a experimentar problemas de memoria o del pensamiento, afecciones que pueden alcanzar un nivel de intensidad tal que pueden llegar a interferir en el desarrollo normal tanto del trabajo como de la vida social del individuo. Así, las personas afectadas por la enfermedad de Alzheimer comienzan a experimentar y manifestar en esta etapa síntomas como confusión, desorientación, problemas a la hora de expresarse y organizar sus pensamientos.

En episodios más avanzados de esta etapa temprana o moderada las alteraciones microscópicas del cerebro en forma de placas y marañas tienden a propagarse también hacia las regiones del cerebro destinadas al habla y su compresión, así como al entendimiento de la posición relativa del cuerpo respecto a los objetos de su entorno y alrededor. Llegando en estados posteriores a manifestarse en los individuos afectados cambios en la personalidad y comportamiento, dificultad en el reconocimiento de amigos y familiares.

La aparición de los primeros síntomas y problemas cognitivos ligados a la enfermedad de Alzheimer, hacen que ésta sea la etapa en la que se diagnostique un mayor número de casos de Alzheimer.

• La etapa severa o tardía del Alzheimer; cuya duración oscila entre 1 y 5 años. Se trata de una etapa avanzada de la enfermedad de Alzheimer en la que la mayoría de la corteza cerebral está seriamente dañada. El cerebro se encoge dramáticamente debido a la muerte de un gran número de células y los

individuos que padecen de Alzheimer pierden completamente su habilidad de comunicarse, de reconocer a sus familiares y seres queridos, así como de valerse y cuidarse a sí mismos.

Otros expertos médicos como el Doctor *Barry Reisberg*, M.D., director del Centro de Investigación de Demencia y Envejecimiento Silberstein de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York, plantean una clasificación más exhaustiva de las posibles **etapas del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer**. Llegando a formular un sistema de siete etapas, aprobado por la comunidad internacional, cuyo objetivo es describir los cambios experimentados por la mayoría de los pacientes con enfermedad de Alzheimer en el desarrollo y evolución de la misma. Así, cada una de las etapas planteadas se caracterizan por:

- Primera etapa o de ausencia de daño cognitivo (función normal); en la cual los pacientes no experimentan problemas de la memoria y no presentan síntomas evidentes a los profesionales médicos durante las entrevistas médicas. Sin embargo, y a nivel microscópico, si empiezan a producirse pequeñas alteraciones en el cerebro ligadas a la enfermedad de Alzheimer; comienza a gestarse la formación de ?placas neuríticas? y ?ovillos de degeneración neurofibrilar?, aunque sin causar daños ni alteraciones apreciables en el paciente.
- Segunda etapa o de disminución cognitiva muy leve (Pueden tratarse de cambios normales provocados por el envejecimiento o pueden ser las primeras señales del Alzheimer); constituye una etapa en la que el individuo nota ciertas faltas menores de memoria como olvidar palabras conocidas, el lugar donde se colocan objetos de uso diario. Sin embargo, estos problemas no son evidentes durante los exámenes médicos, ni tampoco resultan aparentes para los amigos, familiares o compañeros de trabajo.

De forma paralela sigue produciéndose la generación de alteraciones microscópicas en el cerebro del paciente, las cuales comienzan a denotar sus primeros síntomas.

- Tercera etapa o de disminución cognitiva leve (La etapa temprana del Alzheimer puede ser diagnosticada en algunos individuos que presentan estos síntomas, pero no en todos); se trata de una etapa en la que los amigos, familiares o compañeros de trabajo comienzan a notar ciertas deficiencias en el paciente. Comienzan a presentarse problemas de memoria o concentración, que pueden ser medidos por medio de una entrevista médica detallada. Algunas dificultades más frecuentes de esta tercera etapa son:
  - ♦ Dificultad notable a la hora de encontrar la palabra o el nombre adecuado.
  - ♦ Capacidad reducida para recordar nombres al ser presentado a nuevas personas.
  - ♦ Dificultad notable para desempeñar tareas sociales o laborales.
  - ♦ Poca capacidad de retención en las actividades de lectura.
  - ♦ Tendencia a la pérdida o extravío de un objeto, frecuentemente por olvido.
  - ♦ Creciente limitación en la capacidad para planificar y organizar.
- Cuarta etapa o de disminución cognitiva moderada (Etapa leve o temprana de la enfermedad de Alzheimer); constituye una etapa en la que el paciente ya presenta deficiencias claras, que deberían poderse detectar fácilmente mediante una cuidadosa entrevista médica, tales como;
  - ♦ Falta de memoria en relación a los acontecimientos recientes.
  - ♦ Mayor dificultad a la hora de realizar tareas complejas como; procesos de planificación y organización, ejecución y resolución de procesos matemáticos y mentales,? .
  - ♦ Olvido de la historia personal y acontecimientos pasados.
  - ♦ Estado de humor variable o apartado, sobre todo en situaciones que representan un desafío social o mental.

- Quinta etapa o de disminución cognitiva moderadamente severa (Etapa moderada o media de la enfermedad de Alzheimer); en esta etapa las lagunas de memoria y el déficit en la función cognitiva de los pacientes son notables. Los daños en el cerebro alcanzan un nivel tal que los afectados comienzan a necesitar asistencia con las actividades cotidianas, pudiendo en muchos casos:
  - ♦ Ser incapaces de recordar datos personales como su domicilio actual, su número telefónico, el nombre de la escuela o colegio a que asistieron,? .
  - ♦ Comenzar a presentar síntomas importantes de desorientación, pudiendo confundirse del lugar en que se encuentran, el día de la semana,? .
  - ♦ Necesitar ayuda para la realización de determinadas actividades cotidianas como la selección una vestimenta adecuada para la época del año o para la ocasión.

Por lo general, y en esta etapa, los pacientes afectados por la enfermedad de Alzheimer todavía son capaces de recordar detalles significativos sobre sí mismos y sus familiares, así como de alimentarse y realizar las funciones de aseo básico sin necesidad de recibir ayuda. Aunque también comienzan a manifestarse ciertas deficiencias en estas funciones.

• Sexta etapa o de disminución cognitiva severa; se trata de una etapa en la que los problemas de memoria siguen agravándose, pudiendo llegar a producirse cambios considerables en la personalidad. Los daños en el cerebro alcanzan un nivel tal que los individuos afectados por la enfermedad necesitan una ayuda considerable para la realización de las actividades de su vida cotidiana.

Desde el punto de vista de cómo se ve afectado el paciente y los principales cambios que experimenta en esta etapa, podemos destacar:

- ♦ La pérdida de la conciencia respecto de las experiencias y hechos recientes y de su entorno.
- ♦ Pérdida paulatina de sus recuerdos y nociones, manifestando una tendencia a evocar su historia personal con imperfecciones, aunque por lo general el paciente es capaz de recordar su propio nombre.
- ♦ Tendencia a olvidar ocasionalmente el nombre de sus seres queridos y personas más próximas, como su pareja, familiares o de la persona encargada de su cuidado. No obstante, y por norma general, el paciente será capaz de distinguir las caras conocidas de las desconocidas.
- ♦ Déficit de sus habilidades básicas, presentando incorrecciones en la ejecución adecuada de las tareas cotidianas. De este modo, los enfermos de Alzheimer que se encuentren en esta etapa pueden necesitar ayuda a la hora de realizar ciertas actividades como vestirse de manera apropiada. Ya que de lo contrario y sin la pertinente supervisión, pueden incurrir en errores como la equivocación de las prendas, su uso y disposición incorrecta,? .
- ♦ Posibilidad de experimentar alteraciones en su ciclo normal del sueño, cambiando los horarios de sueño y sufriendo episodios de inquietud durante los períodos usuales de ensoñación.
- ♦ Necesidad de recibir ayuda a la hora de realizar adecuadamente las actividades cotidianas de aseo. Especialmente en el entendimiento y uso correcto de los utensilios usuales del aseo. Así, el paciente afectado de Alzheimer puede experimentar olvidos y lagunas sobre el correcto uso de los aparatos sanitarios, la higiene personal,? .
- ♦ Experimentar episodios de incontinencia urinaria o fecal en aumento.
- ♦ Experimentar cambios significativos de la personalidad y del comportamiento, incluyendo recelos y creencias falsas (por ejemplo, creyendo que la persona que lo cuida es un impostor) o conductas repetitivas y compulsivas, tales como retorcer las manos, romper papeles,....
- ♦ Tener una tendencia a deambular y extraviarse en un claro comportamiento de desorientación.
- **Séptima etapa o de disminución cognitiva muy severa** (Etapa severa o tardía de la enfermedad de Alzheimer); constituye la última etapa de la clasificación planteada por el Doctor Barry Reisberg. Una

etapa final en la que los pacientes pierden la capacidad de responder a su entorno, de hablar y, eventualmente, de controlar sus movimientos. Sin embargo, y en algunos casos, es posible que todavía sean capaces de pronunciar ciertas palabras o frases. Aunque conforme la severidad de la enfermedad vaya aumentando, y en consecuencia las alteraciones y daños cerebrales, dicha capacidad se irá perdiendo.

En esta etapa, los individuos afectados necesitarán ayuda para la práctica totalidad de sus actividades diarias, incluyendo el cuidado y aseo personal, la ingestión de alimentos, así como la ejecución de sus necesidades primarias. Algunos pacientes pueden llegar incluso a perder la capacidad de sonreír, de sentarse sin apoyo o sostenerse la cabeza. Los reflejos de los mismos se vuelven anormales y los músculos rígidos, llegando inclusive a verse afectada su capacidad de tragar.

## La enfermedad de Alzheimer y su tratamiento

La enfermedad de Alzheimer se ha convertido en uno de los grandes ?tabús? de la medicina actual, ya que a pesar de las numerosas investigaciones que se han producido desde su observación neuropatológica por ?Alois Alzheimer? en 1906, en la actualidad todavía no se dispone de ninguna cura capaz de paliar su avance y sus efectos, o de erradicarla. No obstante se han producido importantes avances al respecto, especialmente en los últimos años, de manera que aunque no existe una cura para la enfermedad de Alzheimer si se han conseguido tratar muchos de los problemas asociados a la demencia. Unos tratamientos paliativos cuya probabilidad de éxito crece exponencialmente con el diagnostico precoz de la enfermedad de Alzheimer y su aplicación en las primeras etapas, siendo posible mejorar la memoria y las capacidades cognitivas de los pacientes con la medicación oportuna. Aún así, y en la actualidad, el Alzheimer es una enfermedad terminal, siendo el principal objetivo de todos los tratamientos el garantizar y mantener cierto bienestar e individualidad de los pacientes a lo largo del desarrollo de la enfermedad.

En resumen, podemos afirmar que todos los tratamientos existentes para la enfermedad de Alzheimer están enfocados hacia la reducción del grado de progresión de la enfermedad y de sus síntomas, especialmente desde el punto de vista de los síntomas cognitivos y de comportamiento. Constituyendo así un conjunto de tratamientos de naturaleza paliativa que podríamos clasificar en tratamientos de tipo farmacológico, psicosocial o cuidados. A los cuales podríamos incorporar algunos tratamientos basados en el empleo de drogas:

## Tratamientos farmacológicos

En el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer se ha comprobado la eficacia de ciertos ?fármacos anticolinesterásicos? que tienen una acción inhibidora de la colinesterasa, la enzima encargada de descomponer la acetilcolina (neurotransmisor que falta en la enfermedad de Alzheimer y que incide sustancialmente en la memoria y otras funciones cognitivas). Incorporándose al tratamiento de la enfermedad nuevos fármacos que intervienen en la regulación de la neurotransmisión glutaminérgica. De este modo, y con el empleo de dichos fármacos, se ha conseguido mejorar el comportamiento del enfermo en cuanto a la apatía, la iniciativa y la capacidad funcional, así como en la afección por alucinaciones, mejorando como consecuencia final su calidad de vida. Sin embargo, es preciso remarcar que la mejoría obtenida con dichos fármacos es discreta, no consiguiendo alterar en ningún momento el curso de la demencia subyacente.

Desde el punto de vista de los ?fármacos anticolinesterásicos? hemos de puntualizar como el primer fármaco comercializado de este tipo fue la ?tacrina?, hoy no empleada por su hepatotoxicidad. No obstante, y hasta muy recientemente, podemos encontrar cuatro fármacos disponibles de este tipo, siendo tres de ellos inhibidores de la acetilcolinesterasa; el ?donepezilo? (comercializado como Aricept), la ?rivastigmina? (comercializada como Exelon o Prometax) incluyendo el llamado "parche de Exelon?, y la ?galantamina? (comercializada como Reminyl). El perfil de estos tres ?fármacos anticolinesterásicos? inhibidores de la acetilcolinesterasa presenta una

eficacia similar, con efectos secundarios muy parecidos, siendo los principales las alteraciones gastrointestinales, la anorexia y los trastornos del ritmo cardíaco. El cuarto y último ?fármaco anticolinesterásico? comercializado en la actualidad es un antagonista de los receptores NMDA, la ?memantina?. No obstante hemos de señalar que ninguno de los ?fármacos anticolinesterásicos? de los que se dispone en la actualidad permite retardar o detener el progreso de la enfermedad.

La reducción en la actividad de las neuronas colinérgicas es una de las características reconocidas de la enfermedad de Alzheimer. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa se emplean para reducir la tasa de degradación de la acetilcolina, manteniendo así concentraciones adecuadas del neurotransmisor en el cerebro y deteniendo su pérdida causada por la muerte de las neuronas colinérgicas. Existen evidencias de que estos medicamentos tienen eficacia en los estadios leves y moderados de la enfermedad, aunque un poco menos de que sean útiles en la fase avanzada. Sólo el donepezilo se ha aprobado para este estado de la demencia. El uso de estos fármacos en los trastornos cognitivos leves no ha mostrado ser capaz de retardar la aparición de la EA. Los efectos adversos más comunes incluyen náuseas y vómitos, ambos ligados al exceso colinérgico que de ellos deriva. Estos efectos aparecen entre, aproximadamente, un 10 y un 20% de los usuarios y tienen severidad leve a moderada. Los efectos secundarios menos frecuentes incluyen calambres musculares, disminución de la frecuencia cardíaca, disminución del apetito y del peso corporal y un incremento en la producción de jugo gástrico.

La memantina es un fármaco con un mecanismo de acción diferente, que tiene su indicación en fases moderadas y avanzadas de la enfermedad. Su teórico mecanismo de acción se basa en antagonizar los receptores NMDA glutaminérgicos, usado en un principio como un agente anti-gripal. El glutamato es un neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central. Al parecer, un exceso de estimulación glutaminérgica podría producir o inducir una serie de reacciones intraneuronales de carácter tóxico, causando la muerte celular por un proceso llamado excitotoxicidad que consiste en una sobreestimulación de los receptores del glutamato. Esta excitotoxicidad no sólo ocurre en pacientes con Alzheimer, sino también en otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple. Los ensayos clínicos han demostrado una eficacia moderada en estos pacientes y un perfil de efectos secundarios aceptable. En 2005 se aprobó también su indicación en fases moderadas de la enfermedad, pero los efectos en las fases iniciales son aún desconocidos.[134] Los efectos adversos de la memantina son infrecuentes y leves e incluyen alucinaciones, confusión, mareos, dolor de cabeza y fatiga. La combinación de memantina y donepezilo ha mostrado ser estadísticamente significativa pero marginalmente exitosa clínicamente.

Además existen fármacos que mejoran algunos de los síntomas que produce esta enfermedad, entre los que se encuentran ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos y antidepresivos. Los fármacos antipsicóticos se indican para reducir la agresión y la psicosis en pacientes con Alzheimer que tienen problemas de conducta, pero se usan con moderación y no de forma rutinaria por razón de los serios efectos secundarios, incluyendo eventos cerebrovasculares, trastornos extrapiramidales y una reducción cognitiva.

## Tratamiento e intervención psicosocial

Existen ciertas evidencias de que la estimulación de las capacidades cognitivas ayuda a ralentizar la pérdida de estas funciones y habilidades. Esta estimulación consiste en trabajar aquellas áreas que aún conserva el paciente, de forma que el entrenamiento permita compensar las pérdidas que el paciente está sufriendo con la enfermedad.

Las intervenciones psicosociales se usan conjuntamente con el tratamiento farmacológico y se clasifican en abordajes orientados al comportamiento, las emociones, lo cognitivo y la estimulación. Las investigaciones sobre la efectividad de estas intervenciones aún no se encuentran disponibles y, de hecho, rara vez son específicas a la EA, enfocándose en la demencia en general.

Las intervenciones en el área del comportamiento intentan identificar y reducir los antecedentes y consecuencias

de los problemas de conducta. Este abordaje no ha mostrado éxito en mejorar el funcionamiento general del paciente, en especial en relación con su entorno, pero ha podido ayudar a reducir ciertos problemas específicos de comportamiento, como la incontinencia urinaria. Existe aún una falta de datos de calidad sobre la efectividad de estas técnicas en otros problemas como las deambulaciones del paciente.

Las intervenciones orientadas a las emociones incluyen la terapia de validación, la terapia de reminiscencia, la psicoterapia de apoyo, la integración sensorial (también denominada snoezelen) y la terapia de presencia estimuladora. La psicoterapia de apoyo ha tenido poco estudio científico formal, pero algunos especialistas le encuentran utilidad en pacientes con trastornos leves. La terapia de reminiscencia incluye la discusión de experiencias del pasado de manera individual o en grupo, muchas veces con la ayuda de fotografías, objetos del hogar, música y grabaciones u otras pertenencias del pasado. Igualmente, en esta terapia, no hay muchos estudios de calidad sobre su efectividad, aunque puede resultar beneficiosa para la reestructuración cognitiva y el humor. La terapia con presencias estimuladas se basa en las teorías de la adherencia e implica escuchar voces grabadas de los familiares y seres más cercanos del paciente con Alzheimer. Las evidencias preliminares indican que dichas actividades reducen la ansiedad y los comportamientos desafiantes.

Finalmente, la terapia de validación se basa en la aceptación de la realidad y la experiencia personal de otras personas, mientras que la integración sensorial se basa en ejercicios guiados que estimulan los sentidos. Aún no hay suficientes evidencias que apoyen el uso de estas terapias en pacientes con Alzheimer.

La finalidad de las terapias cognitivo-conductuales, que incluyen la orientación y la rehabilitación cognitiva, es reducir las distorsiones cognitivas. La orientación hacia la realidad consiste en la presentación de información acerca de la época, el lugar o la persona con el fin de aliviar su entendimiento acerca de sus alrededores y el lugar que ellos desempeñan en dichos sitios. Por el otro lado, el entrenamiento cognitivo intenta mejorar las capacidades debilitadas al ejercitar las habilidades mentales del paciente. Ambos ejercicios han mostrado cierta efectividad en el mejoramiento de las capacidades cognitivas. Sin embargo, en algunos estudios, estos efectos fueron transitorios y en otros tenían un efecto negativo, pues añadían frustración al paciente, según los reportes.

Los tratamientos orientados a la estimulación incluyen la arteterapia, la musicoterapia y las terapias asistidas por mascotas, el ejercicio físico y cualquier actividad recreacional. La estimulación tiene apoyo modesto al ser aplicado con la intención de mejorar la conducta, el humor y, en menor grado, el funcionamiento del paciente. Sin embargo, si bien son efectos importantes, el principal beneficio reportado entre las terapias de estimulación es el mejoramiento en las rutinas de la vida diaria del paciente.

## Cuidados del paciente con enfermedad de Alzheimer

Debido a que el Alzheimer no tiene cura, con el tiempo el paciente cae en un estado de imposibilidad de autosuficiencia para cuidar de sí mismo, por lo que los cuidados por terceros son una medida vital para esa deficiencia y deben ser abordados cuidadosamente durante el curso de la enfermedad.

En las fases tempranas y moderadas, las modificaciones al ambiente donde vive el paciente y a su estilo de vida, pueden darle seguridad y reducirle las cargas al cuidador. Algunos ejemplos de dichas modificaciones son la adherencia a rutinas simplificadas, como son la colocación de candados, el uso de una pulsera con el número de teléfono del cuidador (o soluciones más avanzadas como un localizador por GPS), el etiquetado de los objetos del hogar y el uso de utensilios modificados para la vida diaria. Puede llegar el punto en que el paciente no sea capaz de alimentarse a sí mismo, de modo que debe empezar a ingerir sus alimentos en porciones más pequeñas o en dietas no sólidas con la ayuda de otras personas. Cuando aparezca una dificultad para tragar, puede que sea indicado el uso de sondas gástricas. En tales casos, la efectividad médica y ética de tener que continuar alimentando al paciente son consideraciones importantes que deben tomar los cuidadores y los familiares del individuo. El uso de restricciones físicas rara vez se indica en cualquier fase de la enfermedad, aunque hay

situaciones en que son necesarias para prevenir que el paciente con Alzheimer se dañe a sí mismo o a terceros.

A medida que progresa la enfermedad, pueden aparecer distintas manifestaciones médicas, como las enfermedades orales y dentales, úlceras de presión, desnutrición, problemas de higiene o infecciones respiratorias, urinarias, de la piel o los ojos, entre otras. El manejo cuidado del paciente puede prevenir dichos problemas, pero de llegar a aparecer, deben ser tratados bajo supervisión médica. Durante las etapas finales de la enfermedad, el tratamiento se centra en mantener la calidad de vida hasta el fallecimiento.

## Tratamientos en proceso de investigación

Se están realizando experimentos con vacunas. Están basados en la idea de que si el sistema inmune puede ser entrenado para reconocer y atacar la placa beta-amiloide, podría revertirse la deposición de amiloide y parar la enfermedad. Los resultados iniciales en animales fueron prometedores. Sin embargo, cuando las primeras vacunas se probaron en seres humanos en 2002, se produjo inflamación cerebral, concretamente meningoencefalitis, en una pequeña proporción de los participantes en el estudio, por lo que se detuvieron las pruebas. Se continuó estudiando a los participantes y se observó una mejora en lo que respecta a la lentitud del progreso de la enfermedad. Recientemente se ha descubierto que la inflamación cerebral estaba producida por una serie de péptidos que se incluían con la vacuna AN-179, por lo que se está investigando en la creación de una vacuna que no tenga dichos péptidos en su composición.

De estar esta enfermedad relacionada con la resistencia a la insulina, se presentan múltiples alternativas terapéuticas. Se está evaluando actualmente el uso de medicamentos empleados en el tratamiento de la diabetes. Estudios recientes muestran que la administración de insulina por vía intranasal mejora la función cognitiva de pacientes normales y con alzheimer. Una revisión sistemática de los ensayos clínicos hasta ahora desarrollados muestra resultados esperanzadores. Por otra parte, se ha propuesto el empleo de técnicas de inducción enzimática, con enzimas activas por la insulina.

En el campo de la prevención y educación en salud, un estilo de vida saludable, la práctica regular de algún tipo de actividad física y una dieta equilibrada, podrían prevenir la aparición de muchos casos de la enfermedad.

Otra de las áreas de investigación es la medicina regenerativa. Se trata de inyectar en el cerebro del paciente células madre embrionarias o adultas para intentar detener el deterioro cognitivo. Ya se han hecho experimentos en humanos con resultados positivos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1. Robbins y Cotran. ?Patología estructural y funcional? 7ª edición. Elsevier Saunders. <u>ISBN</u> 9788481748413
- 2. Aebischer, Patrick y Ann C. KATO: «Combatir la esclerosis lateral amiotrófica», en revista Investigación y Ciencia, 376 (págs. 60-67), enero de 2008.
- 3. Esquerda Colell, Josep E.: «Esclerosis lateral amiotrófica», en revista Mente y Cerebro, 17 (págs. 83-92), 2006.
- 4. Patología Estructural y funcional. Robbins. Ed. Mc-Graw-Hill Interamericana. 8ª Edición.
- 5. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper. Harrison, principios de Medicina Interna. 17<sup>a</sup> edición. Mc Graw-Hill. <u>ISBN 978-970-10-6788-8 ISBN 970-10-6788-6</u>
- 6. P. Farreras Valentí, C. Rozman. Medicina Interna Farreras y Rozman. 12ª Edición. Ediciones Doyma, S.A. Barcelona. España. ISBN 84-7592-439-5
- 7. Jose Luis Pérez Arellano. Sisinio de Castro, manual de patología general. 6ª Edición, 2006. Elsevier España, S.L. Barcelona, España. <u>ISBN 978-84-458-1540-3</u>
- 8. Alzheimer 2011 international. Fundación Reina Sofia. ?Galería Multimedia?.

BIBLIOGRAFÍA 36

- 9. Structural Informatics Group, Department of Biological Structure University of Washington Seattle, Washington, USA. <u>?Interactive Atlases v Digital Anatomist Project?</u>
- 10. Keith A. Johnson, M.D. y J. Alex Becker, Ph.D. <u>?The Whole Brain Atlas?</u>. Departments of Radiology and Neurology at Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, the Countway Library of Medicine, and the American Academy of Neurology.
- 11. AlzheimerŽs Association, portal español. ?Enfermedad de Alzheimer; El Alzheimer y el cerebro?.
- 12. Alzheimer Žs Association, portal español. ?Alzheimer, señales y síntomas?.
- 13. AlzheimerŽs Association, portal español. ?Enfermedad de Alzheimer; Causas y factores de riesgo?.
- 14. AlzheimerŽs Association, portal español. ?Enfermedad de Alzheimer; Etapas de la enfermedad?.
- 15. AlzheimerŽs Association. ?Alzheimer's Disease ? Treatments; medications, treatments and alternatives?.
- 16. AlzheimerŽs Association, publicaciones. ?Reporte Especial: Raza, Etnicidad y la Enfermedad de Alzheimer?. 2010 Alzheimer?s Association publications. 2010.
- 17. Archibaldo Donoso S, María Isabel Behrens P. <u>?Clinical variants of Alzheimer disease?</u>. Revista médica de Chile v.133 N°4. Departamento de Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago de Chile. Abril 2005.
- 18. Cleveland Clinic. Online Service. <u>?Stages and Treatment of Alzheimer's Disease?</u>. The Cleveland Clinic Foundation. 2008.
- 19. Cursos interactivos de la Universidad de Valencia. <u>?Demencia Senil. Intervención en Alzheimer?. pp</u> 7-24.
- 20. Delacourte, A. ?The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease?. Neurology. 1999. pp 1158-1165.
- 21. Dubois B, Feldman HH, Jacova C. ?Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria?. Lancet Neurol . 2007. pp. 734?46.
- 22. Flavio A. L. Baresi. <u>?Enfermedad de Alzheimer (actualización)?</u>. Septiembre de 2003. Fundación Científica para el Estudio de Enfermedades del Sistema Nervioso. .
- 23. Flórez Lozano, José Antonio. ?Enfermedad de Alzheimer. Aspectos psicosociales?. Edika Med. España. 2006.
- 24. Fundación antidemencia Al-Andalus. Portal Alzheimer on-line. <u>?Últimas noticias y descubrimientos sobre la enfermedad de Alzheimer?</u>. Portal Alzheimer Online 2000 Publishing ltd.
- 25. Mayeux, Richard, M.D (Professor of Neurology, Psychiatry, and Epidemiology and Director, Sergievsky Center. Columbia University, New York City). <a href="mailto:?Alzheimer?s Disease The Dana Guide?">?Alzheimer?s Disease The Dana Guide?</a>. The Dana Guide to Brain Health. The Dana Foundation. Marzo de 2007.
- 26. Peña Casanova, Jordi. <u>?Intervención Cognitiva en la enfermedad de Alzheimer. Fundamentos y principios generales?</u>. Fundación La Caixa. Edición de 1999.
- 27. Rosenberg, R. ?The molecular and genetic basis of Alzheimer's disease: The end of the beginning?. Neurology. 2000. pp 2045-2054.
- 28. Schellenberg, Gerard D. <u>?Identificación de cuatro nuevos genes de la Enfermedad de Alzheimer?</u>. Portal Medlineplus. Abril 2011.
- 29. Selmes, Jacques y Selmes, Micheline Antoine. ?Enfermedad de Alzheimer. Monografía?. Edición en Español. Cuadernos y apuntes de enfermería, Francia 2000.
- 30. The Alzheimer's Disease Education and Referral (ADEAR) Center Web site. <u>?La enfermedad de Alzheimer?</u>. ADEAR, National Institute on Aging. U.S. National Institutes of Health.
- 31. The Alzheimer's Disease Education and Referral (ADEAR) Center Web site. <u>?AlzheimerŽs information.</u> <u>Treatment?</u>. ADEAR, National Institute on Aging. U.S. National Institutes of Health.
- 32. The Alzheimer's Disease Education and Referral (ADEAR) Departamento de salud y servicios humanos de Estados Unidos. <u>?Medicamentos para la enfermedad de Alzheimer?</u>. ADEAR, National Institute on Aging publicaciones.
- 33. World Health Organization (2006). ?Neurological Disorders: Public Health Challenges. Switzerland: World Health Organization?. pp. 204?207.
- 34. ?Manual de patología general?; Sisinio de Castro. 6ª edición. ELSEVIER.
- 35. ?Harrison. Principios de Medicina Interna.? 17ª edición. Mc Graw Hill.

BIBLIOGRAFÍA 37