

# Enfermedad de Alzheimer

Dr. Gustavo PRADILLA ARDILA

La Enfermedad de Alzheimer es la demencia primaria más común en el mundo y Colombia no escapa a ella. Tenemos herramientas diagnósticas clínicas y para-clínicas útiles para su diagnóstico y el diagnóstico diferencial. Han pasado casi 100 años desde que Alois Alzheimer describiera la enfermedad que lleva su nombre y la identificación de los cuerpos seniles y los ovillos neurofibrilares en el cerebro atrófico de su paciente. El aporte de la biología molecular ha llevado a la identificación del amiloide como la proteína característica de los cuerpos seniles y de la proteína tau en los ovillos neurofibrilares. La secuencia molecular de la formación de estas dos proteínas permitirá elaborar estrategias terapéuticas más racionales. El ensayo inicial de una vacuna así lo demuestra. La neuroquímica ha contribuido con el desarrollo de medicamentos, disponibles en nuestro país, que contribuyen a mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores, lo mismo que de enlentecer en algunos casos su progresión. Es importante el reconocimiento temprano de la Enfermedad de Alzheimer para facilitar un tratamiento racional. *Salud UIS* 2004;36:146-153

**Palabras Claves:** Enfermedad de Alzheimer. Donepezil. Rivastigmina. Galantamina. Memantina.

The Alzheimer's Disease is the primary dementia more common in the World including Colombia. We have useful para-clinical and clinical diagnostic tools for its diagnosis and the differential diagnosis. Has been passed almost 100 years since Alois Alzheimer described the disease that have his name and the identification of the senile bodies and neurofibrillary tangles in the atrophic brain of his patient. The contribution of the molecular biology has carried to the amyloid identification as the characteristic protein of the senile bodies and the tau protein of the neurofibrillary tangles. The molecular sequence of the formation of these two proteins will permit design therapeutic strategies more rationale. The initial trial of a vaccine thus showed it. The neurochemistry has contributed also with the development of medicaments, available in our country, that improve the patient's life quality and their caregivers, and also may decrease in some cases its progression. It is important the early recognition of the Alzheimer's Disease in order to facilitate a rational treatment. *Salud UIS* 2004;36:146-153

Key Words: Alzheimer's Disease. Donepezil. Rivastigmine. Galantamine. Memantine.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer es la demencia más común (50-60%) y Rossor la considera como la cuarta causa de muerte en los países desarrollados<sup>1-5</sup>.

Como Alzheimer describió su caso original en una paciente de 51 años de edad, se consideraba que había una diferencia entre las formas senil y presenil. Sin embargo ante la evidencia de una misma base neuro-patológica la mayoría de los autores aceptan que es el mismo proceso con diferente edad de presentación. Este concepto no es compartido por otros investigadores que insisten en considerar las dos formas como diferentes<sup>3, 6-7</sup>.

Independiente de lo anterior existe una heterogeneidad, ya que no todas las formas de la Enfermedad de

Alzheimer son iguales, estableciéndose sub-grupos. Es importante anotar que la enfermedad tiene muy mal pronóstico en pacientes jóvenes y peor si son zurdos, adicionándose una alteración marcada en el lenguaje de estos casos<sup>8-11</sup>.

El concepto de heterogeneidad ha venido sustentándose con los nuevos hallazgos en la genética molecular de esta enfermedad<sup>12</sup>.

## ASPECTOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICOS

La demencia tipo Alzheimer se caracteriza principalmente por amnesia, afasia, apraxia, agnosia, anomalías extrapiramidales, reflejos primitivos y crisis convulsivas, en especial en estados tardíos<sup>13</sup>.

El síndrome clínico típico de Enfermedad de Alzheimer, incluyen un defecto de la memoria tipo amnésico con dificultad en aprender y recordar nueva información, trastorno progresivo del lenguaje comenzando con anomia y progresando a afasia fluente, alteraciones de las habilidades viso-espaciales manifestadas por desorientación ambiental y dificultad para copiar figuras detectadas durante el examen del estado mental<sup>2</sup>.

<sup>[1]</sup> Dr. Gustavo Pradilla Ardila. Profesor Titular Laureado. Depto. de Medicina Interna. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. UIS.

**Correspondencia:** Carrera 32 No. 29-31 Bucaramanga. [gustavop@uis.edu.co](mailto:gustavop@uis.edu.co)

Conferencia dictada durante el XVII Curso de Post-grado Depto. de Medicina Interna UIS, Bucaramanga, febrero de 2004.

Usualmente hay déficits en la función ejecutiva (planeamiento, introspección, juicio) y el paciente típicamente no es conciente de su compromiso cognitivo o de la memoria. Todos los déficits cognitivos progresivamente empeoran. A lo anterior se suman síntomas neuro-psiquiátricos que son comunes en la EA. La apatía se presenta tempranamente con disminución del interés y de lo que ocurre a su alrededor y posteriormente, a medida que la enfermedad avanza, el paciente se torna agitado lo que se precipita si es desplazado de su hogar habitual. Alrededor del 50% de los casos presentan síntomas depresivos y una cuarta parte alucinan<sup>14</sup>.

Los pacientes con demencia de Alzheimer usualmente sobreviven entre 7 a 10 años después del comienzo de los síntomas y típicamente mueren de bronquitis o de neumonía<sup>15,16</sup>.

Un Comité de expertos de los Institutos Nacionales de Salud de los EE.UU. estableció en 1984 unos criterios diagnósticos para la Enfermedad de Alzheimer<sup>11</sup>. Se considera probable cuando se establece el diagnóstico de demencia mediante examen clínico y pruebas neuropsicológicas. Debe haber déficit en dos o más áreas cognoscitivas, con empeoramiento progresivo de la memoria y de las otras funciones mentales sin alteración de la conciencia. La edad de iniciación puede fluctuar entre los 40 a 90 años, siendo más frecuente en mayores de 65 años. No debe haber afecciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales responsables de los déficits cognoscitivos. Las actividades de la vida diaria deben alterarse y existir patrones anormales de la conducta. La historia familiar de desórdenes cognitivos es importante en especial si ha habido confirmación neuro-patológica. La evidencia disponible sugiere que la demencia leve es raramente diagnosticada y que incluso la moderadamente severa es poco reconocida en la práctica clínica<sup>17</sup>.

La revisión basada en la evidencia conducida por la American Academy of Neurology concluyó que el Examen mental Abreviado (Mini-Mental State examination)<sup>18</sup> es útil para detectar demencia y debe usarse en poblaciones con riesgo aumentado de demencia tales como ancianos y en aquellos que se quejan de trastornos de la memoria<sup>19</sup>.

En nuestros estudios epidemiológicos de campo en demencia y en nuestra experiencia clínica este examen ha demostrado fehacientemente su utilidad y facilidad de aplicación<sup>20</sup>.

Los exámenes de laboratorio establecen un LCR normal y el EEG es normal o presentar cambios inespecíficos

como ondas lentas. Los exámenes de neuro-imagenología deben obtenerse para identificar las contribuciones vasculares al síndrome demencial y para identificar también otras patologías intracraneales en especial tumores o hematomas subdurales<sup>2</sup>. La escanografía puede ser normal con atrofia cerebral asociada a la edad la cual puede incrementarse al progresar la enfermedad.

Las imágenes funcionales como la Tomografía por Emisión de Positrones, son útiles particularmente cuando los hallazgos clínicos son ambiguos y permiten evidenciar en el cerebro de pacientes con EA, hipo-metabolismo especialmente en el lóbulo temporal y fundamentalmente en el hipocampo. Su costo es alto pero es factible reemplazarlo por la Tomografía por Emisión de Positrones de Fotón Único (SPECT en inglés) ya disponible en nuestro medio y constituyéndose en un examen par-clínico útil en ciertos casos<sup>2</sup>.

La Resonancia Magnética es superior al Escanograma Cerebral principalmente para evaluar el hipocampo<sup>21,22</sup>. Se caracteriza por lesiones de la sustancia blanca<sup>23-25</sup>.

Es recomendable descartar disfunción tiroidea y deficiencia de vitamina de B12, lo mismo que evaluar la posibilidad de depresión<sup>21</sup>.

El diagnóstico de EA probable es incierto cuando la iniciación es súbita, hay signos neurológicos focales como hemiparesia en forma temprana y aparecen convulsiones o trastornos de la marcha al comienzo o en etapas muy tempranas de la afección<sup>11</sup>.

Se establece un diagnóstico posible cuando hay un síndrome demencial en ausencia de otras enfermedades neurológicas, psiquiátricas o sistémicas, y en la presencia de variaciones en el comienzo, la presentación o el curso clínico. Puede considerarse en la presencia de una afección sistemática o cerebral potencialmente demenciales, pero que no sean la causa de la demencia y debe usarse el diagnóstico de posible en investigaciones cuando se identifica un único déficit cognoscitivo gradualmente progresivo en ausencia de otra causa identificable.

Los criterios para el diagnóstico de EA definitivo son el criterio clínico para EA probable y la evidencia histopatológica obtenida por biopsia o necropsia. McKhann y col. (11) establecieron para propósitos investigativos los siguientes subtipos:

- A. Ocurrencia familiar
- B. Inicio antes de los 65 años de edad
- C. Presencia de Trisomía 21

D. Coexistencia de otras enfermedades relevantes como Enfermedad de Parkinson.

Mayeux y colaboradores<sup>9</sup> comparten el concepto de que la Enfermedad de Alzheimer no es una entidad única y luego de analizar 121 pacientes establecen cuatro subgrupos:

- I Benigno: Con poca o ninguna progresión.
- II Mioclónico: Además de las mioclonías, hay una severa declinación intelectual y un frecuente mutismo después de un inicio en edades jóvenes.
- III Extrapiramidal: Los signos extrapiramidales se acompañan de una severa declinación intelectual y funcional, con frecuentes signos sicóticos.
- IV Típico: Hay una progresión gradual del declinar intelectual y funcional pero sin otros hallazgos característicos.

El diagnóstico puede estar errado en un 15% y el curso de la enfermedad evolucionar entre 4 a 10 años siendo un riesgo de mortalidad<sup>1, 13, 21, 26-29</sup>.

Es interesante comparar el envejecimiento normal con la Enfermedad de Alzheimer, dado que en el anciano se pueden encontrar las mismas alteraciones neuropatológicas. Se habla entonces de un umbral cuyo terreno lo favorecería la longevidad, sin saber aún que factor desencadenaría la cascada patológica<sup>1,13</sup>.

### Aspectos Neuro-patológicos y Moleculares

Alzheimer, sus colegas y sus contemporáneos hicieron casi una completa descripción de las lesiones neuropatológicas fundamentales que ocurren en las demencias de individuos de edades jóvenes y medianas. El primer avance real en su trabajo fue el percatarse que la llamada senilidad que ocurre en algunos, pero no en todos, los ancianos estaba acompañada de los mismos cambios vistos en las demencias. Esto condujo a la reclasificación de la neuro-degeneración senil como un conglomerado de entidades patológicas susceptibles de tratamientos<sup>1</sup>.

La anatomía patológica de la EA se caracteriza macroscópicamente por surcos cerebrales amplios, atrofia cerebral generalizada con dilatación ventricular secundaria y en la parte microscópica por la presencia de placas seniles, ovillos neurofibrilares y la presencia de amiloide<sup>2, 30, 31</sup>.

Las placas seniles están constituidas por una proteína anormal que es el Beta Amiloide. Esta proteína tiene a su vez una proteína precursora que proviene del cromosoma 21<sup>12, 32,35</sup>.

Los Ovillos Neurofibrilares, que son intracelulares, a su vez están conformados por la proteína Tau que es una proteína de membrana y al ser examinada por microscopía electrónica, está constituida por unos filamentos helicoidales. Se ha propuesto que por un proceso de fosforilación hay un depósito anormal de los filamentos helicoidales pareados, siendo quizás el inicio de los eventos patológicos de esta demencia<sup>12,30,35</sup>.

Así, la Enfermedad de Alzheimer es tanto una amiloidopatía como una tauopatía<sup>6</sup> y el despoblamiento neuronal es sustituido por las placas seniles y los ovillos neurofibrilares.

El amiloide, además de conformar las placas seniles se puede depositar también en los vasos sanguíneos y esto ha reafirmado más las relaciones vasculares de la EA<sup>36</sup>.

Los intentos para establecer correlaciones entre los ovillos neurofibrilares y las placas seniles han sido infructuosos. Lo mismo que la búsqueda de un biomarcador periférico válido en sangre o LCR de uso rutinario para el diagnóstico de la EA<sup>21</sup>.

Los avances en biología molecular derivados del estudio de las raras formas familiares de la EA, caracterizadas además por su iniciación temprana<sup>37</sup>, y de modelos animales han arrojado importantes luces sobre el proceso de formación de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares aunque, como ya se dijo, todavía no entendemos como estas lesiones se relacionan entre sí, por qué algunas neuronas son más vulnerables que otras y qué factores determinan la susceptibilidad individual para las lesiones neuronales. La placa es una lesión extracelular compuesta de un núcleo de un péptido amiloide de 40-42 aminoácidos denominado Beta-Amiloide. Este péptido a su vez se deriva de una Proteína Precursora del Amiloide (PPA) cuyo gen está en el cromosoma 21. Las mutaciones en este gen ocasionalmente causan Enfermedad de Alzheimer Familiar y estas mutaciones se agrupan alrededor de 3 sitios donde se sabe que la PPA es fraccionada. Dos de estos sitios donde se produce este proceso, el de la Enzima Fraccionadora del Beta-Amiloide

( BACE en inglés) y el sitio de la  $\alpha$ -secretasa, liberan el péptido Beta-Amiloide. se ha visto que la  $\alpha$ -secretasa esta muy asociada con ( y quizás incluso lo es) el producto de genes que también han mutado en algunas familias con la rara forma autosómica dominante de EA. Estos genes son conocidos como las presenilinas — PS-1 en el cromosoma 14 y PS-2 en el cromosoma 1<sup>1, 38</sup>.

La inhibición de la actividad de la  $\alpha$ -secretasa pudiera ser efectiva en el tratamiento de la EA pero la pérdida de su función en el ratón transgénico es letal mientras que la pérdida del gen BACE en el ratón no causa déficits aparentes<sup>6</sup>.

Un muy inesperado avance en el tratamiento vino con la demostración de que el tratamiento inmunológico podía reducir la formación de placas en el ratón transgénico con efectos positivos sobre su cognición<sup>39,41</sup>.

Esto dio paso a una vacunación con amiloide en 375 pacientes con formas leves a moderadas de la enfermedad en el año 2001 pero la investigación fue detenida en marzo de 2002 porque el 5% de los pacientes presentaron signos de inflamación del sistema nervioso central y empeoramiento de la EA<sup>1,41</sup>.

La otra lesión de la EA es el ovillo neurofibrilar que es una lesión intraneuronal de tau agrgada y altamente fosforilada. La proteína Tau es un componente normal y esencial de las neuronas y estabiliza los microtúbulos del cito-esqueleto lo que es esencial para el transporte axonal<sup>42</sup>. En la EA este citoesqueleto se pierde y la agregación de tau es un evento temprano en la patogénesis lo que se correlaciona bien con la pérdida cognitiva<sup>43</sup>. No se sabe el por qué se ocasionan los agregados de tau pero pueden deberse al aumento de la fosforilación que ocurre en la EA la cual es regulada en las neuronas por una enzima llamada Glicógeno Sintasa Kinasa-3 (GSK-3); la inhibición de esta enzima es otra estrategia terapéutica potencial especialmente porque los efectos neurotóxicos del Beta-Amiloide son reducidos por la inhibición de la GSK-3<sup>44</sup>. Esta reducción puede ser la respuestas a uno de los más intrigantes y frustrantes enigmas en la comprensión de la EA: la relación entre las placas y los ovillos; aunque debe existir, la prueba de que la producción del amiloide conduce a la agregación de tau continúa elusiva<sup>1</sup>.

Aparte de las mutaciones asociadas con inicio temprano de la EA familiar, la variación polimórfica en los genes afecta la susceptibilidad personal para la enfermedad de inicio tardío. Solamente se conoce un gen hasta ahora que afecte el riesgo y es el APOE. El alelo E4 aumenta el riesgo o reduce la edad de comienzo de la enfermedad (3 a 4 veces para la forma heterocigota de la enfermedad y hasta 10 veces para la rara condición homocigota) pero el alelo E2 disminuye el riesgo<sup>45</sup>.

Muy posiblemente hay otros genes asociados con la EA y los estudios sugieren que hay regiones de interés en los cromosomas 10,12 y 9<sup>46,47</sup>.

## Aspectos Neuroquímicos

Los estudios de la neuroquímica de la EA han producido resultados tangibles en el tratamiento de los síntomas, lo que es un gran avance para una entidad catastrófica e irreversible como esta forma de demencia.

El hallazgo de que los marcadores de la función colinérgica se perdían primero y la mayoría en la EA rápidamente condujo a la hipótesis de que esta enfermedad era principalmente un desorden colinérgico. Los estudios neuropatológicos mostraron una pérdida de los marcadores colinérgicos y una profunda lesión de las neuronas en el locus ceruleus que es la región donde se originan las fibras colinérgicas. A esto se sumó la evidencia de experimentación animal de que las lesiones de los tractos colinérgicos inducían severos déficits cognitivos. Lo anterior llevó al desarrollo de medicamentos que mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa permitiera una acción más sostenida de la acetilcolina en los receptores disponibles en el cerebro de los pacientes<sup>1, 48,49</sup>.

Posteriormente se ha demostrado también la pérdida de otros marcadores neuronales y la diversidad de síntomas clínicos es debida a la carencia relativa de la función serotoninérgica o noradrenérgica; ello limita el tratamiento sintomático colinérgico<sup>1,6</sup>.

Finalmente, la biología molecular en los últimos años ha contribuido considerablemente al conocimiento básico sobre la función del glutamato y especialmente sobre los receptores de N-Metil-D- Aspartato (NMDA) los cuales tienen diferentes propiedades fisiológicas y farmacológicas y están distribuidos diferencialmente a través del sistema nervioso central<sup>50</sup>. El glutamato es el principal aminoácido neurotransmisor excitatorio en las neuronas corticales y del hipocampo. Los estudios experimentales han mostrado que la neurotoxicidad por glutamato puede producir cambios bioquímicos similares a los observados en la EA y se ha encontrado una distorsión en las vías pre y post-sinápticas glutamatérgicas en pacientes con EA. La hiperactividad inicial del ingreso glutamatérgico al hipocampo puede resultar en excesiva hiper-excitabilidad de las células del hipocampo, conduciendo eventualmente a la muerte celular. Su principal receptor, activado por el glutamato, es el NMDA y por ello una nueva estrategia terapéutica sería el bloquear la estimulación patológica de los receptores NMDA buscando protección contra la neurotoxicidad por glutamato y al mismo tiempo la restauración de la función fisiológica de las neuronas restantes; esto conllevaría a la mejoría sintomática y a una posible lentificación en la progresión de la enfermedad<sup>51</sup>.

## TRATAMIENTO

Comprende los inhibidores de colinesterasa, los tratamientos que potencialmente podrían modificar la enfermedad, los agentes psicotrópicos, las intervenciones psico-sociales y el soporte del cuidador<sup>1,50</sup>.

### Medicamentos inhibidores de colinesterasa

Se ha acumulado suficiente evidencia científica favorable a los inhibidores de colinesterasa<sup>52,53</sup> y tres de ellos están disponibles en nuestro país: donepezil, rivastigmina y galantamina<sup>54,56</sup>.

A pesar de que algunos autores consideran que su impacto benéfico es modesto<sup>57</sup> se ha demostrado que producen mejoría en la función global y en la cognición de los pacientes con EA.

Los beneficios secundarios pueden incluir reducción en las alteraciones de conducta, estabilización temporal de las actividades de la vida diaria y disminución de las demandas del tiempo del cuidador<sup>58,59</sup>.

El Donepezil, la Rivastigmina y la Galantamina todos han mostrado ser eficaces para el tratamiento de la disfunción cognitiva y el funcionamiento global en ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y placebo-controlado en pacientes con leve a moderada EA. Estos individuos tenían un puntaje del Minimental entre 10 a 26. En general los inhibidores de colinesterasa tendieron a demorar la progresión de la EA entre 6 a 9 meses. No hay ensayos clínicos comparativos entre estos agentes y se considera que la eficacia de los 3 medicamentos es aproximadamente similar.

Dadas las diferencias en la farmacocinética y en los mecanismos de acción de estas drogas, es posible que los pacientes puedan responder mejor a una droga que otra. Hay estudios en marcha que ayudarán a clarificar si las características particulares de un paciente pueden predecir cuál agente sería el mejor para cada caso.

Los pacientes que recibieron las más altas dosis tuvieron un mejor resultado y más prolongado, que los que recibieron dosis más bajas o placebo.

Es recomendable que los medicamentos inhibidores de colinesterasa se inicien tan pronto se haga el diagnóstico para que así produzcan un mejor beneficio y a más largo plazo.

Se ha demostrado también que el beneficio se mantiene por varios años y que previenen o reducen los problemas

de conducta. Sin embargo no previenen la progresión de la enfermedad y el deterioro cognitivo continuará a pesar de su empleo. Si el paciente muestra mejoría con estos medicamentos o se estabilizan sus síntomas, deben continuarse. Si no hay mejoría sintomática o si hay intolerancia, debe considerarse otro inhibidor de colinesterasa<sup>2, 54-56, 58-60</sup>.

### Tratamientos modificadores de la enfermedad

La vitamina E (2.000 IU/d) y la selegilina (10 mg/d) han mostrado que reducen la tasa de deterioro de las funciones en pacientes con EA. La terapia combinada no es superior a la individual con cualquiera de estos agentes. (61,62) No hay suficiente evidencia para recomendar otros anti-oxidantes, agentes anti-inflamatorios o medicamentos herbales como la ginkgo biloba.<sup>63-65</sup>

Las estatinas, además de su función terapéutica como hipolipemiantes, plantean un potencial en la prevención y quizás en la modificación de la enfermedad<sup>66,67</sup>.

Los estrógenos en dosis estándares no mejoran la cognición en pacientes post-menopáusicas con EA<sup>68,69</sup>. La terapia de estrógeno más progesterona aumenta el riesgo para demencia probable en mujeres post-menopáusicas de 65 años o mayores. Estos hallazgos sumados a los previamente informados de los datos del estudio WHI (The Women's Health Initiative Memory Study), soportan la conclusión de que los riesgos de esta terapia hormonal sobrepasan los beneficios<sup>70</sup>.

### Agentes Psicotrópicos

Los medicamentos psicotrópicos pueden jugar un papel primordial en el manejo de las alteraciones conductuales en pacientes con EA. Hay estudios que señalan la eficacia de medicamentos como la risperidona y la olanzapina para el tratamiento de la psicosis y la agitación en estos pacientes, lo mismo que la carbamazepina<sup>71-73</sup>. La depresión responde al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos tricíclicos aunque los primeros tienen menos efectos secundarios<sup>74,75</sup>.

### Cuidador e intervenciones psico-sociales

Es muy importante el papel del cuidador y el de la familia en el manejo de pacientes con EA, dada su responsabilidad en la atención y la adherencia al tratamiento.

Las actividades de recreación, ejercicios en los grados tolerables y de estímulo de la cognición como la lectura,

juegos, hacer crucigramas deben favorecerse especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad<sup>76-78</sup>.

### Nuevas estrategias terapéuticas.

Dado que los inhibidores de colinesterasa se han indicado en las formas leves a moderadas de la EA y que su respuesta es efectiva solamente en la mitad de ellos<sup>79</sup>, es muy positivo contar con alternativas terapéuticas diferentes como la memantina, que es un inhibidor del glutamato por su acción sobre los receptores NMDA.

Los estudios iniciales con este medicamento se han enfocado hacia las formas moderadas a severas con resultados favorables en la cognición, las actividades de la vida diaria, la función global, la conducta y la reducción del deterioro clínico. Dada que estas etapas tardías de la enfermedad constituyen una zozobra para los pacientes y una sobrecarga para los cuidadores, su impacto es destacado al no contarse hasta ahora con ninguna droga efectiva para las formas tardías de la EA. Otro aspecto favorable es su buena tolerancia<sup>79,80</sup>.

Por su acción específica sobre el sistema glutamatérgico la memantina se ha asociado con inhibidores de la colinesterasa como el donepezil potenciando significativos resultados en todos los indicadores de deterioro de la enfermedad<sup>81</sup>.

### REFERENCIAS

- 1 Ricthie K, Lovestone S. The dementias. *Lancet* 2002; 360:1759-1766
- 2 Cummings JL, Cole G. Alzheimer Disease. *JAMA* 2002; 287:2335-2338
- 3 Rossor M. The Dementias. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, eds. *Neurology in Clinical Practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1991:1407-1441.
- 4 Chandra V, Barucha NE, Schoenberg BS. Conditions associated with Alzheimer's disease at death: Case-control study. *Neurology* 1986;36:209-211.
- 5 Van Duijn CM. Epidemiology of the dementias: recent developments and new approaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:478-488.
- 6 Dalla Barba G, Boller F. Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 1991;4:80-85.
- 7 Amaducci LA, Rocca WA, Schoenberg BS. Origin of the distinction between Alzheimer's disease and senile dementia: How history can clarify nosology. *Neurology* 1986; 36:1497-1499.
- 8 Friedland RP, Koss E, Haxby JV, Grady CL, Luxenberg J, Schapiro MB, Kaye J. Alzheimer disease: Clinical and biological Heterogeneity. *Ann Intern Med* 1988;109:298-311.
- 9 Mayeux R, Stern Y and Spanton S. Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type: evidence of subgroups. *Neurology* 1985; 34: 453-461.
- 10 Chui Hc, Teng El, Henderson VW, Moy AC. Clinical subtypes of dementia of Alzheimer type. *Neurology* 1985;35:1544-1550.
- 11 McKhann G, Drachman D, Folstein M, Ktzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS\_ADRDA Work Group under auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- 12 Clark R, Goate AM. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Arch. Neurol* 1993;50:1164-1172.
- 13 Green JE, Growdon JH. Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Current opinion in neurology and Neurosurgery* 1988;1:479-486.
- 14 Mega M, Masterman DM, O' Connor SM, et al. The spectrum of behavioral responses in cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1999; 56:1388-1393.
- 15 Bracco L, Gallato R, Grigoletto F, et al. Factors affecting course and survival in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1994; 51: 1213- 1219.
- 16 Beard CM, Kokmen E, Sigler CA, et al. Cause of death in Alzheimer's disease. *Ann Epidemiol*. 1996; 6: 195-200.
- 17 Callhan CM, Hendrie HC, Tierney WM. Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. *Ann Intern Med* 1995;122:422-429.
- 18 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Minimal state. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-198.
- 19 Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia. *Neurology* 200;56:1133-1142.
- 20 Roselli D, Ardila A, Pradilla G, et al. El examen mental abreviado (Mini-mental State Examination) como prueba de selección para el diagnóstico de demencia: Estudio poblacional colombiano. *Revista de Neurología (España)* 2000;30:428-432.
- 21 Knopman DS, De Kosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001;56:1143-1153.
- 22 Fasekas. Neuroimaging of dementia. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 1990;3:103-107.
- 23 Laakso MP, Partane K, Riekkinen P, et al. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease with and without dementia, and in vascular dementia. *Neurology* 1996;46:678-681.

- 24 Barber R, Gholkar A, Scheltens P, et al. Apolipoprotein E  $\epsilon$  4 allele, temporal lobe atrophy and white matter lesions in late-life dementias. *Arch Neurol* 1999;56:961-965.
- 25 Scheltens P, Barkhof F, Valk J, et al. White matter lesions on magnetic resonance imaging in clinically diagnosed Alzheimer's disease. *Brain* 1992;115:735-748.
- 26 Geldmacher SG, Whitehouse PJ. Evaluation of dementia. *N Engl J Med* 1996; 335: 330-336).
- 27 Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Arch. Neurology*. 1985;42:1097-1105.
- 28 Mölsä PK, Paljarvi L, Rinne JO, Rinne U, Sako E. Validity of clinical diagnosis in dementia: a prospective clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48:1085-1090.
- 29 Wade JPH, Mirsen TR, Hachinski VC, Fisman M, Lau C, Merskey H. The clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1987;44:24-29.
- 30 De Kosky ST. Biochemical and neuropathological aspects of Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 1990;3:84-89.
- 31 Haan J, Roos RAC. Amyloid in central nervous system disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1990;92:305-310.
- 32 Gotfries CG. Neurochemical aspects of Dementia Disorder. *Dementia* 1990;1:56-64.
- 33 Sisodia SS, Koo EH, Beyreuther K, Unterback A, and Price DL. Evidence that B-Amyloid protein in Alzheimer's Disease is not derived by normal processing. *Science* 1990;248:492-495.
- 34 Cork LC, Masters C, Beyreuther K, Price DL. Development of Senile Plaques. Relationships of neuronal abnormalities and amyloid deposits. *Am J of Pathol* 1990;137:1383-1392.
- 35 Lee VM-Y, Balin BJ, Otvos L, Trojanowski JQ. A68: A major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal Tau. *Science* 1991;251:675-678.
- 36 Rosenberg RN. A causal role amyloid in Alzheimer's disease: The end of the beginning. *Neurology* 1993;43:851-856.
- 37 Tandon A, Rogaeva E, Mullan M, St George-Hyslop P. Molecular genetics of Alzheimer's disease: the role of Beta-amyloid and the presenilins. *Curr Opin Neurol* 2000; 13:377-384.
- 38 Haass C, De Strooper B. Review: neurobiology—the presenilins in Alzheimer's disease—proteolysis holds the key. *Science* 1999;286:916-919.
- 39 Janus C, Pearson J, McLaurin J, et al. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 979-982
- 40 Morgan DM, Diamond DM, Gottschall PE, et al. A beta peptide vaccination prevent memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408 : 982-985.
- 41 Senior K. Dosing in phase II trial of Alzheimer's disease suspended. *Lancet Neurology* 2002;1:3.
- 42 Paglini G, Peris L, Mascotti F, Quiroga S, Caceres A. Tau protein function in axonal formation. *Neurochem Res* 2000; 25: 37-42.
- 43 Nagy Z, Esiri MM, Jobst KA, et al. Relative roles of plaques and tangles in dementia of Alzheimer's disease: correlation using three sets of neuropathological criteria. *Dementia* 1995;6:21-31.
- 44 Lovestone S, Reynolds CH. The phosphorylation of tau: a critical stage in neurodevelopmental and neurodegenerative processes. *Neuroscience* 1997; 78: 309-324.
- 45 Hardy J. Apolipoprotein E in the genetics and epidemiology of Alzheimer's disease. *Am J Med Genet* 1995; 60: 456-460.
- 46 Myers AS, Holmans P, Marshall H, et al. Susceptibility locus for Alzheimer's disease on chromosome 10. *Science* 2000; 290:2304-2305.
- 47 Kehoe P, Wavrant-De Vrieze F, et al. A full genome scan for late onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 1999;8:237-245.
- 48 Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. Alzheimer's disease: Evidence for selective loss of cholinergic neurons in the Nucleus Basalis. *Ann Neurol* 1981;10:122-126.
- 49 Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66: 137-147.
- 50 Parson CG, Danysz W, Quack G. Glutamate in CNS Disorders as a target for drug development: An update. *Drugs News Perspect*. 1998; 11: 523-569.
- 51 Erbler H. Avances en la farmacoterapia de la Enfermedad de Alzheimer y la Demencia Vascular. El sistema glutamatérgico con Memantina como blanco terapéutico con especial énfasis en el antagonismo de los receptores NMDA. Simposio Internacional: Trastornos Neurocognitivos de origen vascular, degenerativo y mixto. Bogotá, Mayo 24 de 2001.
- 52 Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 1999; 341: 1670-1679.
- 53 Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). *Neurology*. 2001;56: 1154-1166.
- 54 Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50: 136-145.
- 55 Coreu-Bloom J, Anand R, Veach J, et al. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase

- inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998; 1: 55-65.
- 56 Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in A. *Neurology* 2000;54:2269-2276.
- 57 Trin N-H, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer Disease. A Meta-analysis. *JAMA* 2003;289:210-216.
- 58 Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic agents. *Am J Psychiatry* 200; 157:4-15.
- 59 Schneider OJ. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2): CD001747.
- 60 Hake AM. The treatment of Alzheimer's Disease: The approach from a clinical specialist in the Trenches. *Seminar in Neurology* 2002; 22: 71-74.
- 61 Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 1997; 336:1216-1222.
- 62 Grundman M. Vitamin E and Alzheimer disease: the basis for additional clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2000;71: 630S-636S.
- 63 Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL et al. Effects of Rofecoxib or Naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2819-2826.
- 64 Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. A placebo-controlled, double blind, randomized trial of an extract of Ginkgo Biloba for dementia. *JAMA* 1997;278: 1327-1332.
- 65 Ginkgo biloba Prevention Trial in Older Individuals (grant no. 5U1AT000162-4); PI: ST De Kosky) National Center for Complementary and Alternative Medicine, September 1999. Available at <http://crisp.cit.nih.gov/crisp>
- 66 Jick H, Zomber GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356:1627-1631.
- 67 Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al. use of lipid-lowering agents, indications bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002; 59:2233-227.
- 68 Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease. *JAMA* 2000;283:1007-1015.
- 69 Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women. *Neurology* 2000; 54: 295-301.
- 70 Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289:2651-2662.
- 71 Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, et al. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia. *J Clin Psychiatry* 1999;60:107-115.
- 72 Street J, Clark WS, Gabbon KS, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease in nursing care facilities. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 968-976.
- 73 Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998; 155:54-61.
- 74 Lyketsos CG, Sheppard J-ME, Steele CD, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2000;157:1686-1689.
- 75 Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, et al. A double-blind, randomized fixed-dose trial of fluoxetine vs amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. *Psychosomatics* 1997;38:246-252.
- 76 Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:2508-2516
- 77 Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer Disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2015-2022.
- 78 Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001;58:498-504.
- 79 Wilcock GK. Memantine for the treatment of dementia. *Lancet Neurology* 2003;2:503-505.
- 80 Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-1341.
- 81 Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer Disease already receiving Donepezil. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:317-324.