

## *Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer*

Álvarez Sánchez Mario,\* Pedroso Ivonne,\* de la Fe Amado,\*  
Padrón Sánchez Arnoldo,\*\* Álvarez Sánchez Marilet,\*\*\* Álvarez Lázaro\*\*\*\*

### RESUMEN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia. Sus rasgos histopatológicos característicos son la acumulación extracelular de cuerpos amiloides y la presencia intracelular de ovillos neurofibrilares. En esta revisión analizamos la fisiopatología a diferentes niveles abordando los aspectos anatómicos, moleculares y genéticos, así como su importancia en el desarrollo de los síntomas. Estos conceptos son la base de los nuevos tratamientos que hoy se desarrollan.

**Palabras clave:** enfermedad de Alzheimer, fisiopatología.

### *Pathophysiology of Alzheimer's disease*

### ABSTRACT

*Alzheimer disease is the most common cause of dementia. Its pathological landmarks are the extracellular accumulation of amyloid plaques and the intracellular neurofibrillar tangles. In this paper we review the pathophysiology at anatomical, molecular and genetics levels and analyze the importance for developing symptoms. These concepts are the base for future treatments.*

**Key words:** Alzheimer's disease, pathophysiology.

## INTRODUCCIÓN

La EA es la cuarta causa de muerte en países desarrollados y la primera causa de demencia, presente entre 40 y 50% de los casos. Es la más frecuente de las neurodegeneraciones. Hoy en el mundo existen más de 24 millones de personas con demencia y se estiman 4.6 millones de casos nuevos cada año. Con el aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población se espera que estas cifras se dupliquen para el año 2040.

La presencia de placas seniles (PS) y ovillos neurofibrilares (ONF) constituyen los marcadores biológicos de la EA. Sin embargo, la etiología de las formas esporádicas, los mecanismos de acumulación de las PS y los ONF, la relación entre éstos y su peso en el deterioro cognitivo permanecen en estudio. En los últimos años se han acumulado nuevos conocimientos que nos proponemos revisar en este artículo.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

La EA se caracteriza a simple vista por una afectación cortical con respeto de estructuras subcorticales. Se observa una disminución de la transparencia y fibrosis de las leptomeninges, con grandes lagunas subaracnoideas por los espacios dejados entre los surcos cerebrales. Al retirar las meninges se muestra un cerebro pálido con disminución del peso (aproximadamente 800 g contra 1,300

a 1,700 g en el adulto normal) con atrofia global, bilateral y simétrica de ambos hemisferios, con circunvoluciones atrofiadas y surcos aumentados que en ocasiones dejan ver la profundidad de los valles, con mayor afectación fronto temporo parietal (áreas de asociación) y con respeto relativo de áreas sensoriomotoras primarias y lóbulo paracentral. La región más comprometida es la cara mesial del lóbulo temporal que muestra signos de esclerosis. Se observa un aumento del volumen de los ventrículos.

Aunque no definen la enfermedad, usualmente existen cambios en la sustancia blanca subcortical tanto en forma de leucoaraiosis como de pequeños infartos.

## MICROSCÓPICO

Corroboran los hallazgos antes descritos. Se observan además cambios subcorticales de importancia tales como la despoblación neuronal del núcleo basal de Meynert, los núcleos del rafe, el núcleo ceruleus y lesiones en sustancia blanca. Las dos lesiones típicas que definen la EA son.

### Placas seniles (PS)

Se observan en el intersticio, entre neuronas. Miden entre 20 y 100 micras y están constituidas por un núcleo o core cuyo principal componente es el beta amiloide (BA). Este núcleo se encuentra rodeado por neuritas degeneradas, microglías activadas y astrocitos que le dan un aspecto de nido. Otras sustancias que conforman las PS son la alfa sinucleína (principal componente no amiloide), alfa 1 antiqumotripsina, alfa 2 macroglobulina, la apolipoproteína E, ubiquitina y las presenilinas. También

\* Especialista Grado I Neurología, CIREN.

\*\* Especialista Grado II Medicina Interna, CIREN.

\*\*\* Residente de Neurofisiología, CIREN.

\*\*\*\* Especialista Grado II Neurología, CIREN.

**Tabla 1.** Cantidad de PS por mm<sup>2</sup> con aumento del 200x.

Edad (años)	
Menores de 50	menos de 5
Entre 50 y 65	hasta 8
Entre 65 y 75	hasta 10
Más de 75	hasta 15

distinguen neuronas con degeneración neurofibrilar alrededor pero no en contacto con las placas. Por su aspecto se clasifican en:

1. **Difusas.** Formadas por una delicada red de finas fibrillas de filamentos de amiloide, sin neuritas degeneradas. Su centro y sus límites no están bien definidos.
2. **Primitivas.** Son las más frecuentes. Se caracterizan por depósitos extracelulares desordenados de A $\beta$  no fibrilar o escasamente fibrilar. No presentan centro definido pero sus límites son más precisos.
3. **Clásicas.** También llamadas placas neuríticas, presentan un centro amiloide y una corona en la periferia compuesta por astrocitos reactivos, microglía y neuritas distróficas que corresponden a dendritas y axones degenerados.
4. **Quemadas.** Sólo presentan un centro condensado de amiloide. No tiene componentes celulares.

Estas formas representan los diferentes estados evolutivos de las placas, que comienzan con la acumulación difusa de amiloide, luego éste se organiza y define, asociándose la respuesta inmunológica y finalmente desaparecen los elementos celulares.

Las PS se encuentran en los cerebros de personas sin déficit cognitivos, pero en menor proporción (Tabla 1).<sup>1</sup>

Concentraciones mayores son criterios para el diagnóstico patológico de EA. Sin embargo, estudios recientes con Tomografía por Emisión de Positrones usando PIB para el seguimiento de la acumulación de PS in vivo demuestran que el aumento en su número ocurre sólo en los primeros años de evolución. Luego existe una estabilización a pesar de que el deterioro cognitivo continúa.<sup>2</sup>

### Ovillos Neuro fibrilares (ONF)

Las neuronas presentan acumulación de inclusiones en forma de llama alargada y a veces forman una cesta alrededor del núcleo. Son basófilos a la tinción hematoxilina y eosina (HE) y tiñen fuertemente con tinciones de plata. Sucesivamente las inclusiones llenan el citoplasma, particularmente en el soma y la dendrita apical facilitando la

neurodegeneración y muerte neuronal principalmente por mecanismos apoptóticos, quedando luego sólo el citoesqueleto (nódulos sepulcrales o fantasma).

El desarrollo de nuevas técnicas de tinción permite visualizar las proteínas Tau fosforiladas cuando aún son solubles, en estados cada vez más tempranos llamados pre-fibrilares, que son la base de la clasificación según los estados evolutivos de Braak, lo que ha sugerido cambios en los criterios diagnósticos patológicos.<sup>3</sup>

Las PS y los ONF no tienen exactamente la misma distribución ni correlacionan igual con la clínica. Ambas lesiones se encuentran bien distribuidas en regiones fronto temporales y respetan las áreas sensoriomotoras primarias; sin embargo, las PS también se encuentran en el neocortex occipital donde se hallan muy pocos ONF. Al contrario, los ONF tienen su máxima concentración en cortex límbico donde se observan pocas PS:

1. Las PS son relativamente poco frecuentes en estructuras límbicas y más visibles en neocortex. Correlacionan mejor con la pérdida sináptica que precede al depósito amiloide y ONF. Por lo tanto, se deduce que la pérdida sináptica es primaria y no secundaria a la despoblación neuronal. El BA es neurotrófico en bajas concentraciones y neurotóxico en altas.
2. Los ONF correlacionan mejor con la despoblación neuronal, el patrón de atrofia y el déficit cognitivo. Se distribuyen por regiones muy características: Alocortex (entorrinal y perirrinal), región CA1 del hipocampo y amígdala. También se encuentran en el núcleo basal de Meynert, Isocortex temporal (áreas 20 y 21 de Brodmann) y el resto de las estructuras hipocámpicas (CA3, CA4, giro dentado y presubiculo). Se encuentran cada vez con menos frecuencia en estructuras no límbicas (Neocortex).

Otros hallazgos menos específicos son:

- Degeneración granulovacuolar: Presencia de vacuolas intra neuronales de 3 a 5 micrones que pueden asociarse o no a los ONF. Se encuentra mayormente en el hipocampo.
- Despoblación neuronal: Asociada a los ONF.
- Inclusiones y pigmentos: Lipofucina, cuerpos de Hirano (actina) y Cuerpos de Lewy (alfa sinucleína).
- Angiopatía congófila: Depósito de sustancia amiloide alrededor de vasos cerebrales medianos (por fuera de la capa elástica) y leptomeninges.
- Otros: Satelitosis, neuronofagia y fragmentación son etapas de la muerte neuronal mediada por glías. *Depósito de metales* en especial el aluminio.

## ETIOPATOGENIA

La atención se ha centrado en las lesiones típicas y en sus componentes primarios: el péptido BA de las PS (hipótesis de cascada amiloide) y la proteína tau de los ONF (hipótesis de fosforilación Tau).

- **Metabolismo beta amiloide.** El péptido BA constituye un pequeño fragmento de una proteína transmembranal de función desconocida (posiblemente participe en la transducción de señales) llamada proteína precursora amiloide (APP) que se sintetiza en el cromosoma 21.<sup>2,3</sup> Dicha proteína se encuentra en las membranas citoplasmáticas, endosomal y del sistema de Golgi tanto del sistema nervioso como de las células sanguíneas. Ciertas isoformas del APP tienen un dominio inhibitorio de la proteasa de Kunitz reguladora de la cascada de la coagulación. En los sujetos normales el péptido BA es fragmentado por una proteína secretasa alfa que la divide en dos segmentos formando la nexina II con acción moduladora de la coagulación y el péptido BA de 16 aminoácidos altamente soluble. Este péptido BA se une a la alfa 2 macroglobulina que señala a las proteínas que serán degradadas formando un complejo BA-A2M al que se une una

proteasa. El producto de estas interacciones es reintroducido a la célula nerviosa primero adhiriéndose a éstas a través de la A2M por el receptor de membrana que es común a la LDL y a la APOE.

Existe una vía alternativa que consiste en el desprendimiento completo del péptido BA de 40 a 42 aminoácidos. Esto ocurre por la acción de las beta (escisión 1) y las gamma secretasas (escisión 40-42). Las gamma secretasas están compuestas por cuatro segmentos: presenilina, nicastrina, PEN-2 y APH-1, siendo la presenilina su sitio activo.<sup>4</sup>

La acumulación de fragmentos BA 1-42, insoluble en el intersticio sufre varias transformaciones. La primera es la pérdida de la conformación helicoidal (alfa hélice) para pasar a la unión de varios péptidos (el centro del núcleo está formado por AB 42 al que luego se adiciona el AB 40) en conformación de hoja plegada, de difícil degradación.

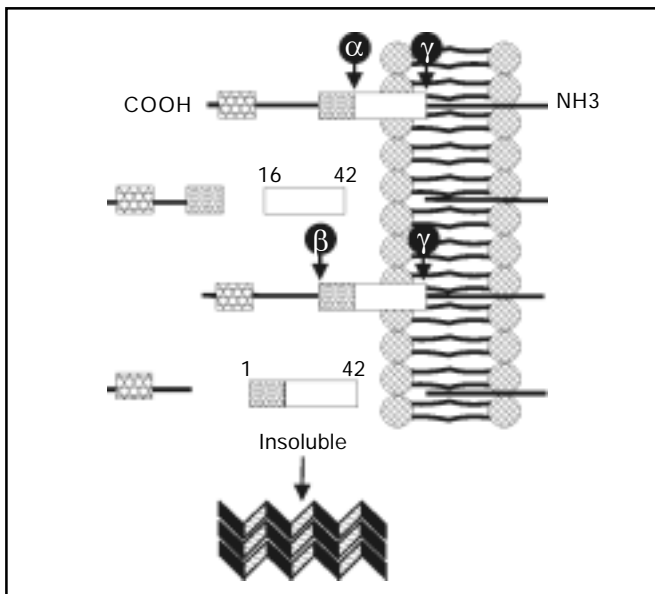
Estos complejos alcanzan mayor estabilidad por la asociación con varias proteínas, entre ellas las SAP (Serum Amyloid Component) muy estables y sólo degradables en el hígado y que acompañan a los depósitos amiloides de cualquier origen<sup>5-7</sup> (Figuras 1 y 2). La presencia de estos cuerpos provocan la activación del sistema inmune, en especial de la microglías, que perpetúan la lesión por pseudo inflamación y liberación de radicales libres.

- **Metabolismo neurofibrilar.** Los ONF están compuestos principalmente por filamentos helicoidales pareados formados por proteínas Tau hiperfosforiladas. También están formados por otras proteínas como la MAP2 (predomina en dendritas), la ubiquitina, y los péptidos BA (lo que apoya la teoría de la amiloidogénesis como lesión primaria).<sup>7</sup>

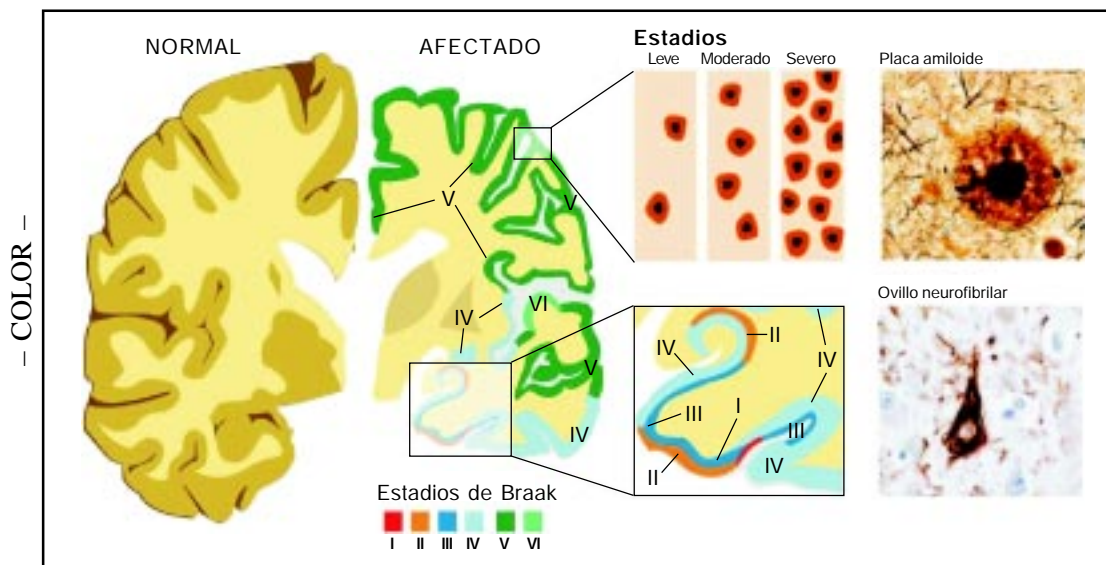
Las proteínas Tau (predominan en los axones) forman el grupo de las MAP (Microtubule Associated Protein) que interactúan con los microtúbulos durante los movimientos y el transporte celular ensamblando o desarmando los microtúbulos (acciones llamadas de rescate y catástrofe respectivamente) en dependencia de si existe elongación o acortamiento de las prolongaciones, en especial en los axones.<sup>8</sup>

La hiperfosforilación de estas proteínas provoca su precipitación y auto agregación formando, en el caso de la EA, filamentos helicoidales pareados que entorpecen el transporte axonal con neurodegeneración por posible apoptosis<sup>9</sup> (Figuras 2 y 3). Los compuestos neurofibrilares son tan insolubles y difíciles de proteolizar que aun después de la muerte neuronal, permanecen como el vestigio o el esqueleto de aquella.

Un problema complejo es la determinación de cuál es la lesión primaria y la relación entre ambas. Existen

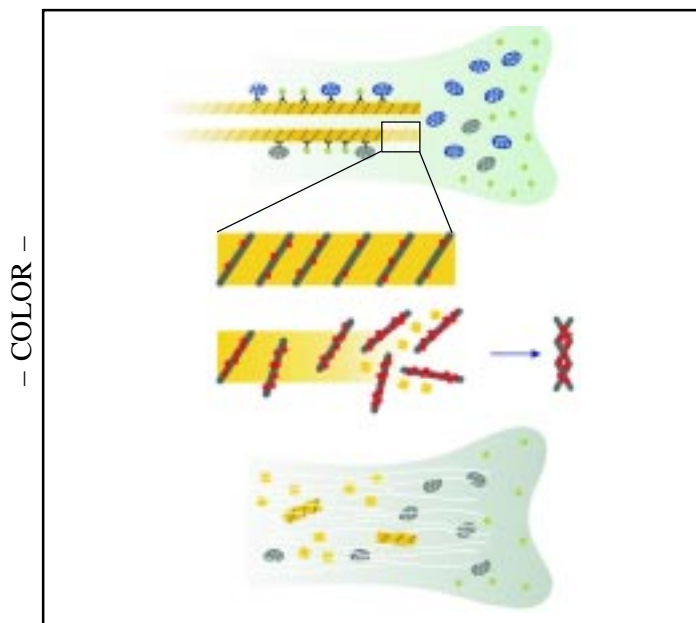


**Figura 1.** El beta amiloide forma parte de una proteína transmembranal cuyo extremo NH3 es intracelular y el COOH extracelular. La escisión por secretasas alfa y gamma produce un péptido 16-42 muy soluble y fácilmente degradable. La escisión alternativa por las secretasas beta y gamma produce el péptido 1-42 insoluble que luego se agrega en formación de hojas plegadas de muy difícil degradación.



**Figura 2.** Representación esquemática de un hemisferio de un sujeto normal (izquierda) y un hemisferio de una persona afectada por EA (derecha). En escala de colores se representan los estados de ONF de Braak. Los primeros estados son entorrinales (I y II) con síntomas ausentes o leves. Los estados III y IV son llamados límbicos y se acompañan de déficit mnésico (influye la reserva intelectual) y cambios sutiles de la personalidad.

En los estados corticales (V y VI) continúa el deterioro sumando regiones neocorticales con un patrón inverso a la mielinización, afectando primeramente las áreas de asociación y finalmente las áreas primarias. En la región superior se observan los estados según el número de placas seniles.



**Figura 3.** Las proteínas tau forman parte de las proteínas asociadas a microtúbulos. La hiperfosforilación de estas proteínas produce una desorganización del citoesqueleto comprometiendo funciones como el mantenimiento de la estructura y el transporte intracelular. Las proteínas tau hiperfosforiladas forman hélices pareadas de difícil degradación. Finalmente esto lleva a la muerte y despoblación neuronal.

algunos hechos que sugieren que lo primario es la acumulación BA. Por ejemplo, la acumulación BA precede a la presencia de ONF. También se han logrado

ratones K.O que producen acumulación BA con todas las características de estas lesiones sin degeneración neurofibrilar. Dichos ratones presentan un déficit cognitivo superponible a la EA humana.

Por otro lado, la demostración de la proteína Tau como base de degeneraciones que cursan con demencia (ALS + Alzheimer + Parkinson asociados al cromosoma 17, PSP y demencia de Pick) en ausencia de PS, apoyan la segunda teoría.<sup>9,10</sup>

Algunos investigadores sugieren que ambas lesiones son sólo cicatrices de un evento primario aún no descrito.

La posible relación entre las PS y los ONF se postula en el daño que ocasionan los fragmentos BA insolubles en su paso intracelular. Se cree que la respuesta inflamatoria secundaria pudiera dañar el metabolismo de la proteína Tau.

Dicha relación no está completamente probada y en contra de su existencia están la presencia de unas lesiones sin las otras (en diferentes patologías), así como la diferente distribución de las lesiones en un mismo cerebro.

Otros cambios que pudieran tener algún peso en la pérdida neuronal son los del metabolismo del Ca (cascada enzimática), el desequilibrio de los radicales libres, la toxicidad de algunos elementos como el aluminio.

Los factores vasculares<sup>11-14</sup> están recibiendo mayor atención debido al efecto regulador de los núcleos colinérgicos sobre el flujo vascular regional.<sup>13</sup> Otros

factores citados en la hipótesis neurovascular son la senescencia del árbol vascular, la angiogénesis aberrante y el fallo del aclaramiento de BA a través de la barrera hematoencefálica.<sup>14</sup> Sin embargo, un estudio sugiere que la intensidad de hallazgos vasculares es inversamente proporcional a la presencia de estadios de Braak en la EA.<sup>15</sup>

## GENÉTICA

La EA es una entidad heterogénea, que se presenta de forma familiar o esporádica. Las formas familiares son relativamente infrecuentes, menos de 1% y tiene un patrón autosómico dominante (AD). En las formas esporádicas existen antecedentes de demencia en más de 80% por lo que se sugiere un fuerte componente genético como factor de riesgo.

Los hallazgos genéticos comenzaron con el descubrimiento de la proteína precursora amiloide (APP) en el cerebro de portadores de Síndrome de Down con deterioro cognitivo.<sup>16</sup> Éste se encontraba en el cromosoma 21 y tenía un patrón de herencia AD con inicio temprano. El gen de APP codifica por armazón alternativa. La forma más grande es un polipéptido de 770 aminoácidos. El empalme alternativo del exón 7 (que codifica el dominio Kurnitz) y del exón 8 (que codifica el antígeno ox-2) resulta en un polipéptido de 695 aminoácidos (predomina) o en otro de 751.

Le seguirían los descubrimientos de los genes de las presenilinas 1 (cromosoma 14) y 2 (cromosoma 1), ambas con patrón AD.<sup>17,18</sup>

La presencia del gen de la apolipoproteína épsilon (APOE; cromosoma 19) como factor de riesgo para la EA de inicio tardío está demostrado.<sup>19</sup> Este gen tiene varios alelos: el 2, el 3 y el 4. Tanto en sujetos normales como en EA el menos frecuente es el 2 y el más común el 3; sin embargo, en sujetos con EA se observa el alelo E4 con una frecuencia casi igual al 3.<sup>20</sup> El gen APOE 4 se puede presentar tanto de forma heterocigótica (inicio de la enfermedad entre 5 y 10 años antes) como homocigoto (inicio de la enfermedad

entre 10 y 20 años antes). La APOE se produce predominantemente en los astrocitos y se introduce en la neurona a través de los receptores LDL, una vez dentro se une a los ovillos neurofibrilares.<sup>10</sup> Este receptor es la vía común de la A2M, APOE4 y la LDL. El antecedente de familiar con EA aumenta el riesgo de 2 a 7 veces (Tabla 2).

La presencia de mutaciones de la A2M está siendo estudiada como posible factor de riesgo para la EA de inicio tardío pues se encuentra en 30% de estos pacientes.

## FISIOPATOLOGÍA

Actualmente existen dos teorías que tratan de explicar los déficit cognitivos de la EA: *Teoría de desconexión cortical* y *Teoría colinérgica*.

### Teoría de desconexión cortical

La degeneración neurofibrilar en la corteza entorrinal, portal cortical del hipocampo (HC), se distribuyen en las cortezas II (que junto a la capa III forman la vía perforante hacia el HC) y IV (que recibe la eferencia desde el HC) de manera que el HC queda aislado de la neocorteza. Esto se une al déficit de glutamato y otros neuropéptidos (neuropéptido Y, oxitocina, vasopresina y somatostatina) en las cortezas de asociación (desconexión córtico-cortical) que correlaciona con la afasia, la apraxia y la agnosia, así como con los trastornos visuoespaciales y ejecutivos.

### Teoría colinérgica

En estados avanzados se observa una disminución de más de 90% de la actividad de la acetilcolinesterasa lo que identifica un compromiso dramático del sistema colinérgico en esta enfermedad. Esto ocasiona el deterioro mnésico inicial y progresivo.

La degeneración selectiva del núcleo basal de Meynert (principal eferencia colinérgica hacia neocortex) y de los núcleos septal y de la banda diagonal de Broca (eferencia colinérgica subcortical, en especial hacia el HC) provo-

Tabla 2  
Genotipo en la enfermedad de Alzheimer

Edad de inicio	Cromosoma	Herencia	Producto	Frecuencia (%)
<i>Temprano</i>				
28-50 años	14	AD	Presenilina 1	< 1
40-50 años	1	AD	Presenilina 2	1
45-65 años	21	AD	APP	< 1
<i>Tardío</i>				
Tarde o nunca	19	AR	APOE 4	> 65

can un déficit progresivo de la memoria anterógrada. Existen evidencias de cambios tempranos en el flujo cerebral regional, lo que pudiera relacionarse con la degeneración en la población colinérgica que tiene un efecto regulador. Esto se conoce como *teoría colinérgico-vascular*.

Por otro lado los desequilibrios de otras vías neuroquímicas explican mejor los síntomas no cognitivos. Como se mencionó existe una afectación de los núcleos superiores del rafe, el núcleo cerúleo y una conservación relativa de la sustancia nigra.

- **Déficit de serotonina.** Se relaciona con los síntomas depresivos así como con obsesión, compulsión y agresividad. Esto se observa tanto en EA como en personas normales.
- **Déficit de noradrenalina.** Se observa también asociada a la depresión y a la agitación psicomotora. Con este neurotransmisor ocurre algo singular pues a pesar de existir una depoblación del núcleo cerúleo (donde se observan Cuerpos de Lewy), existe una hiperactividad noradrenérgica cortical, lo cual se atribuye a un aumento de la sensibilidad cortical y a la producción de noradrenalina (NA) en corteza. El aumento de la sensibilidad se observa tanto en la corteza prefrontal como en el HC. Sin embargo, el aumento de la concentración de NA sólo se encuentra en el cortex prefrontal. En los casos de depresión existe disminución de NA, mientras que en aquellos con agitación existe un aumento de ésta.
- **Déficit de acetilcolina.** Como ya fue descrito, se asocia al deterioro cognitivo, especialmente con los problemas de memoria. Sin embargo, se postula que para que se desarrolle la depresión debe existir indemnidad o niveles de acetilcolina cercanos a la normalidad. Esto sólo ocurre en los estadios iniciales.
- **Conservación relativa de dopamina.** Este hecho provoca un desequilibrio colina/dopamina con el aumento relativo de esta última observándose alucinaciones, trastornos del sueño y psicosis. En un 30% existe un déficit de dopamina con la aparición de un síndrome parkinsoniano. Sin embargo la preservación de la postura y la marcha hasta estadios avanzados es una característica de las demencias corticales por lo que los pacientes deambulan sin fin.

## CONCLUSIONES

La presencia de placas seniles y ovillos de degeneración neurofibrilar constituyen las lesiones típicas de la EA. El conocimiento de los mecanismos que ocasionan esta acumulación constituye la base para el diagnóstico temprano y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

## REFERENCIAS

1. Khachaturian ZS. *Diagnosis of Alzheimer Disease*. Arch Neurol 1985; 42: 1097-105.
2. Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, et al. *Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease*. Brain 2006; 129(Pt. 11): 2856-66.
3. Wang L, Zhu M, Li X, Gui Q. [The application of Gallyas-Braak stainings in pathologic diagnosis of neurodegenerative diseases]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2002; 41(2): 120-3.
4. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. *Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome*. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 4245-49.
5. Gandy S. *The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer disease*. J Clin Invest 2005; 115: 1121-29.
6. Carson JA, Turner AJ. *Beta-amyloid catabolism: roles for neprilysin (NEP) and other metallopeptidases?* J Neurochem 2002; 81: 1-8.
7. Tanzi RE, Moir RD, Wagner SL. *Clearance of Alzheimer's Abeta peptide: the many roads to perdition*. Neuron 2004; 43: 605-08.
8. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. *Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein  $\tau$  (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology*. Proc Natl Acad Sci 1986; 83: 4913-17.
9. Nukina N, Ihara Y. *One of the antigenic determinants of paired helical filaments is related to tau protein*. J Biochem (Tokyo) 1986; 99: 1541-44.
10. Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S, et al. *Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies*. Biochim Biophys Acta 2005; 1739: 198-210.
11. Farkas E, Luiten PG. *Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease*. Prog Neurobiol 2001; 64: 575-611.
12. Ladecola C. *Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease*. Nat Rev Neurosci 2004; 5: 347-60.
13. Claassen JA, Jansen RW. *Cholinergically mediated augmentation of cerebral perfusion in Alzheimer's disease and related cognitive disorders: the cholinergic-vascular hypothesis*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006; 61(3): 267-71.
14. Zlokovic BV. *Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration*. Trends Neurosci 2005; 28(4): 202-8.
15. Jellinger K. *Inverse relation between Braak stage and cerebrovascular pathology in Alzheimer predominant dementia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68(6): 799-800.
16. Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, et al. *APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy*. Nat Genet 2006; 38: 24-6.
17. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al. *Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease*. Nature 1995; 375: 754-60.
18. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al. *Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus*. Science 1995; 269: 973-77.
19. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. *Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families*. Science 1993; 261: 921-3.
20. Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S. *Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease*. Lancet 1993; 342: 697-9.



**Correspondencia:** Dr. Mario Álvarez Sánchez  
Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN)  
Clínica de Neurodegeneraciones y Trastornos del Movimiento  
Ciudad Habana, Cuba  
Correo: mario.alvarez@infomed.sld.cu