

Conceptos actuales sobre la enfermedad de Alzheimer[†]

Dr. Jorge Islas-Marroquín,* Dr. Luis Enrique Sosa-Guerra,*
Dra. Maricela O. Franco-Lira,** Dra. Teresa Hernández-Gutiérrez,**
M. en C. Jesús Gabriel Silva-Escobedo,* Q.F.B. Elvia Alma Solís-López,*
M. en C. Juan Javier Siller-Leyva,*** Psic. Joel Moguel-Mondragón****

* Escuela Militar de Graduados de Sanidad, U.D.E.F.A.

** Escuela Médico Militar, U.D.E.F.A.

*** CICATA, I.P.N.

**** Psicólogo clínico, miembro del Proyecto en Enfermedades Neurodegenerativas y Demenciales.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer y el estrés oxidativo son dos conceptos estrechamente ligados en una relación de causa a efecto, aquí se revisan los datos actuales de esta relación. Se analizan los diferentes métodos diagnósticos, haciendo énfasis en los procedimientos no invasivos y en aquellos que permiten establecer un adecuado diagnóstico diferencial. Se describe el cuadro clínico en sus diferentes estadios y sintomatología característica. En etiopatogenia se analizan los factores genéticos, en especial los derivados de la apolipoproteína E del cromosoma 19, en el estrés oxidativo y las lesiones, se aportan datos encontrados en nuestro grupo de investigación, proponiendo algunas líneas de investigación al respecto. Finalmente, se hacen algunas consideraciones acerca de la terapéutica de la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, demencia tipo Alzheimer, estrés oxidativo, genética, etiología, patología.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA), también llamada demencia tipo Alzheimer (DTA), es una enfermedad que está aumentando aceleradamente en nuestro país, merced a la transición epidemiológica y al incremento de la esperanza de vida del mexicano, actualmente se calcula que existen entre 300,000 y 400,000 pacientes con DTA en México.¹ Estos pacientes constituyen una verdadera preocupación nacional porque al ser incapaces de manejarse por sí

Current concepts on Alzheimer disease

ABSTRACT

Alzheimer Disease (AD) and Oxidative Stress (OS) are two concepts intimately related in a cause-effect relationship, the recent data of this relationship are reviewed in this article. The different diagnostic methods are analyzed, emphasizing the non-invasive procedures, and those that are determinant to establish a differential diagnosis. The natural history of the illness at its different stages is described. In the etiology and pathogenesis, the genetic factors are analyzed, mainly the chromosome 19 apolipoprotein E gene. About OS, and the AD lesions, findings of our research team are described, like demented aged people have less superoxide dismutase activity than the controls, and some research lines are proposed. Finally, some considerations on therapeutics are made.

Key words: Alzheimer's disease, Alzheimer's type dementia, oxidative stress, genetics, etiology, pathogenesis.

solos, a la vez que sufren ellos, los debe atender la familia y los servicios médicos y finalmente los paga la sociedad entera. Debemos, pues, estar preparados para enfrentar este problema que crece de manera tan rápida.^{2,3} Dentro de todas las enfermedades de la tercera edad las neurodegenerativas y demenciales, como el Alzheimer, son las que originan, a nivel social, las mayores pérdidas en años de vida productiva y los mayores deterioros en la calidad de vida de las personas que las sufren.^{2,3} Desde el punto de vista etiológico, sabemos que la DTA es una entidad patológica multifactorial, donde el estrés oxidativo (EO) juega un papel preponderante. Por esta razón, nuestro grupo de investigación estudia de manera muy especial el papel del EO en la patogénesis de DTA. Dado que el EO sigue siendo una de las principales causas que se invocan en el desarrollo de la

[†] El proyecto de investigación fue financiado por el CONACYT (convenio M-54390).

Correspondencia: Dr. Jorge Islas Marroquín
Laboratorio Multidisciplinario de Investigación. Cerrada de Palomas s/n.
Col. Lomas de Sotelo. C.P. 11620. México, D.F. Tel.: 5540-0759 ext. 4

DTA, es importante profundizar en el estudio del papel que juega este fenómeno en el proceso neurodegenerativo característico de esta demencia.

La hipótesis de la enfermedad por radicales libres, la cual fue propuesta en 1955 por Denham Harman, es en la actualidad uno de los más importantes conceptos en gerontología y en la investigación sobre los mecanismos patogénicos de desórdenes neurodegenerativos relacionados con la edad. Se ha postulado que la capacidad inicial para la fosforilación oxidativa presente al nacimiento declina con la edad de manera diferente para cada individuo. Así, el menor aporte de energía que conlleva el avance en la edad es el que condiciona la presencia del estado que se conoce como "estrés oxidativo" el cual es una condición fisiológica o celular de concentraciones elevadas de especies reactivas de oxígeno (ROS),* que causan daño molecular a estructuras y funciones vitales y sería el detonante del proceso neurodegenerativo.⁴

DIAGNÓSTICO

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en personas mayores de 60 años en nuestro país.² Para comprender mejor el abordaje diagnóstico de la EA comencemos por definir qué es demencia:

Un proceso demencial es aquel en el cual existe un deterioro cognoscitivo, por esta razón es indispensable definir también lo que es la función de cognición y a qué nos referimos cuando hablamos de un deterioro cognoscitivo.

Las funciones cognitivas o cognoscitivas se refieren al manejo de la información por parte del cerebro humano. En otras palabras, comprende desde las sensaciones y percepciones a través de los órganos de los sentidos con un determinado tono efectivo, la memoria a corto, mediano y largo plazos, el juicio, la simbolización, el cálculo matemático, la generación de conceptos abstractos y demás funciones intelectuales, hasta los aspectos de comprensión y de expresión del lenguaje tanto hablado como escrito, y en términos generales las manifestaciones conductuales y expresivas derivadas del manejo y procesamiento de la información.⁵

Por lo tanto, un deterioro cognoscitivo se configura por trastornos en la percepción sensorial, la atención, la memoria (en todos sus componentes), el juicio, las funciones intelectuales, la comprensión y expresión del lenguaje, así como algunos cambios de la personalidad, todo ello sin afección al estado de alerta.

Los mejores instrumentos disponibles a la fecha para detectar trastornos cognitivos en los pacientes son las pruebas neuropsicológicas, tales pruebas poseen la potencia y precisión suficientes para detectar tempranamente un deterioro cognoscitivo, hecho que, lógicamente, tiene repercusiones importantes sobre el manejo terapéutico.⁶

Sin embargo, para establecer el diagnóstico de la EA no es suficiente la detección de un deterioro cognoscitivo, puesto que es necesario, además:

1. Evaluar los factores de riesgo,
2. Establecer el diagnóstico diferencial con otros tipos de demencia, y
3. Demostrar las lesiones típicas en las áreas cerebrales donde se asientan en forma característica.³

Es preciso comentar que, para cumplir el punto No. 3 en forma definitiva en pacientes, es necesario realizar una biopsia cerebral, pero por razones bioéticas existe la tendencia a proscribir este tipo de procedimientos diagnósticos y una buena proporción de los trabajos de investigación buscan innovaciones tecnológicas que permitan realizar pruebas diagnósticas no invasivas para la EA.

El paradigma de estudio diagnóstico para la EA incluye:

1. Historia clínica neurológica completa, incluyendo evaluaciones del área cognoscitiva.⁸
2. Antecedentes heredo-familiares, incluyendo árbol genealógico.
3. Pruebas neuropsicológicas, de las cuales nuestro grupo utiliza la prueba de activación neurolingüística y el miniexamen del estado mental (mini-mental).
4. Exámenes de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, perfil de lípidos completo, pruebas de función tiroidea y perfil ginecológico a las pacientes femeninas.
5. Pruebas detectoras de factor de riesgo de estrés oxidativo.⁶
6. Estudios de genética molecular (genotipo y alelos de la apolipoproteína E).⁷
7. Electroencefalograma digital con mapeo cerebral.⁹
8. Potenciales evocados cognitivos tardíos.
9. Estudios de imagen: tomografía por resonancia magnética (IRM), resonancia magnética funcional, tomografía por emisión de fotón único (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET).⁶

Como podemos observar, un estudio diagnóstico completo para EA es en extremo costoso y, aún así, no se llega a tener una certeza diagnóstica del 100%, razón por la cual en la mayoría de los casos no se realiza íntegramente, teniéndose con frecuencia la necesidad de manejar los conceptos de "enfermedad

* Por sus siglas en inglés.

de Alzheimer posible” o “enfermedad de Alzheimer probable”, según el número de criterios que se cumplan.⁸

Una vez establecido el diagnóstico, resulta indispensable realizar evaluaciones periódicas a los pacientes con EA para así hacer el seguimiento del curso de la enfermedad, para esto se utilizan, por lo general, procedimientos no invasivos y poco costosos. Las pruebas neuropsicológicas han resultado muy útiles para estos propósitos y, en nuestra experiencia, el EEG digital con mapeo cerebral puede informarnos de manera fácil y poco costosa del grado de avance del padecimiento.⁹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Decíamos que para establecer el diagnóstico certero de EA es indispensable descartar otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia, dentro de éstas mencionaremos:

- Demencia vascular.
- Enfermedad de Jakob-Creutzfeldt.
- Enfermedad de Huntington.
- Enfermedad de Parkinson con demencia.
- Parálisis supranuclear progresiva.
- Enfermedad de Pick.
- Afasia primaria progresiva.
- Depresión.
- Alcoholismo (Síndrome de Korsakof).
- SIDA con afección al sistema nervioso central.

A manera de ejemplo de diagnóstico diferencial, dentro de los casos más frecuentes en los que es necesario hacer dicha diferenciación, se encuentra el caso de la EA y la depresión y, en estas circunstancias, un dato clínico muy útil e importante es que el paciente deprimido tiende en general a exagerar sus síntomas mientras que el paciente con EA tiende a minimizarlos.¹⁰

CUADRO CLÍNICO

La EA es un proceso patológico que afecta exclusivamente al tejido nervioso y, en forma fundamental al encéfalo, de ahí que sus síntomas y signos reflejen esta selectividad durante los diferentes estadios de la enfermedad, desde la etapa inicial en la que sólo hay un trastorno en la neurotransmisión colinérgica del área entorrinal (Allocortex), pasando por las lesiones neurodegenerativas en el hipocampo (sistema límbico), hasta las etapas terminales en las cuales la neurodegeneración alcanza extensas áreas neocorticales, subcorticales e incluso de la corteza cerebelosa.

La sintomatología corresponde en cierto modo a las áreas afectadas por el proceso neurodegenerativo. Siguiendo la estaficación de Braak y Braak,

describiremos someramente la sintomatología más representativa de los diferentes estadios de la demencia tipo Alzheimer (DTA):¹¹

En los estadios iniciales, en los cuales la afección está localizada al área transentorrinal la sintomatología más temprana es:

- Deterioro de la memoria reciente, lo cual trastorna también la memoria de trabajo.
- En el aspecto conductual y de personalidad se observa actitud pasiva, lentitud e irritabilidad.
- En el aspecto de lenguaje se inicia con disminución de la fluidez verbal.

En los estadios intermedios límbicos los síntomas y signos progresan llegando a:

- El trastorno de la memoria empieza a impedir la evocación de recuerdos y el reconocimiento de objetos o personas.
- En el aspecto conductual y de personalidad, los trastornos sensorio-perceptivos dan lugar a ilusiones y delirios, siendo frecuente que en estas etapas el paciente expresa la idea de que vive en una casa ajena.
- El trastorno en el lenguaje, que afecta primordialmente a su expresión hablada, se manifiesta por el hecho de que el paciente con frecuencia “no encuentra la palabra”, compensándolo por medio de parafasias y circunloquios. Se observa también un importante “concretismo” en el discurso del paciente.

En los estadios avanzados y finales, isocorticales, el deterioro del paciente llega a incapacitarlo para manejar su vida independiente y se manifiesta por:

- Gran deterioro de la memoria en todos sus tipos y componentes.
- En el aspecto conductual y de personalidad predominan los delirios, ilusiones y alucinaciones, son frecuentes los exabruptos de ira, hay anorexia y pérdida de peso, sueño con frecuentes interrupciones y pérdida del control de esfínteres.
- En la motricidad, se observa la acatisia (movimientos sin propósito definido) continuando con la incapacidad para la marcha y la bipedestación, tendiendo a adoptar progresivamente la posición fetal.
- El lenguaje llega a afectarse profundamente en sus aspectos de expresión y comprensión hablada y escrita, mostrando un marcado mutismo.

La EA a la fecha sigue siendo un padecimiento incurable, progresivo y mortal.

Generalmente los decesos ocurren de cinco a 10 años después de que se inician los síntomas, dependiendo de la variedad etiológica. En términos generales, la EA de inicio temprano, familiar, es más maligna y progresa más rápidamente que aquella de inicio tardío, a veces indistinguible en sus manifestaciones de los cambios del envejecimiento normal.¹²

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La EA es un padecimiento de etiopatogenia eminentemente multifactorial, dentro de estos múltiples factores etiopatogénicos debemos considerar los siguientes:

Factores genéticos

Se han encontrado genes relacionados con la EA en los cromosomas 1, 12, 14, 19 y 21, pero los mayormente estudiados por nuestro grupo han sido los del cromosoma 19, específicamente los alelos E2, E3 y E4 de la apolipoproteína E (ApoE). En especial el alelo E4 induce cambios en el metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) elevando su concentración sérica y facilitando de alguna manera la lipoperoxidación, la oxidación y fosforilación de las proteínas, predisponiendo al sujeto al estrés oxidativo y a los cambios neurodegenerativos de la EA. El alelo E2 se supone que tiene el efecto contrario, protegiendo al sujeto de la EA.²³ No obstante lo anterior, en nuestro grupo de pacientes con EA y en el grupo de sujetos controles pareados por edad encontramos ausente el alelo E2, siendo el alelo E3 el que es más frecuente en los sujetos sin demencia con edades entre 65 y 95 años. Los alelos de la ApoE intervienen en los casos de EA llamados *esporádicos*, pero mientras la edad de inicio sea mayor, menor es su participación etiopatogénica.⁷

Otros genes han sido identificados como contribuyentes etiológicos para la EA, éstos son los de las presenilinas 1 y 2 que actúan en la demencia presenil, y el gen de la proteína precursora de la beta amiloide que también interviene en los casos de demencia presenil. Pericak-Vance y su grupo descubrieron un locus cercano al centrómero del cromosoma 12 como el más fuerte participante en la patogenia de EA de inicio tardío, en pacientes mayores de 60 años.^{13,14}

Dadas las observaciones en nuestros grupos de estudio, tanto pacientes con demencia tipo Alzheimer como sujetos controles pareados por edad, podemos concluir lo siguiente:

1. Los sujetos mestizos de la tercera edad, residentes en el área metropolitana de la Ciudad de México, tienen escasa tendencia genética a padecer DTA.
2. La mayoría de los pacientes con DTA son de inicio tardío, después de los 60 años.
3. La DTA es más frecuente en mujeres que en hombres.

El estrés oxidativo

Como decíamos anteriormente, las especies reactivas de oxígeno (ROS) son altamente dañinas para las membranas y organelos celulares, por esta razón el estrés oxidativo (EO) se sigue considerando como

uno de los más importantes mecanismos patogénicos en los procesos neurodegenerativos.

Los ROS incluyen aniones superóxido, oxidantes no radicales como el peróxido de hidrógeno, el óxido nítrico y los peroxinitritos. El EO ocurre cuando la producción de las ROS es excesiva debido a situaciones metabólicas particulares o cuando los mecanismos de defensa celular están disminuidos por una menor producción o la eliminación de antioxidantes fisiológicos.¹⁵

Por otra parte, se ha podido establecer que la mitocondria es a la vez, la fuente y el blanco principal de las ROS, las estructuras mitocondriales son muy susceptibles al daño oxidativo, provocando cambios en su composición de lípidos, daño en la membrana y en el ADN mitocondrial, lo cual origina alteraciones en las funciones del organelo y de la neurona entera induciendo apoptosis.¹⁶

Recientemente se ha establecido que la mitocondria juega un papel fundamental en la apoptosis temprana mediada por la liberación de citocromo C y por la subsecuente activación de la caspasa.³

El EO puede ser no sólo uno de los diferentes fenómenos que llevan a las células a la apoptosis, sino que también puede representar un componente intrínseco temprano de la cascada apoptótica en general.

Una de las principales observaciones en nuestros sujetos de estudio es que los pacientes con DTA enfrentan en forma diferente que los sujetos sin demencia al EO propio de la edad y de las condiciones ambientales de nuestra Ciudad de México. La razón es que los pacientes demenciados tienen mayor actividad sistémica de la enzima superóxido dismutasa (SOD), la cual inactiva los aniones superóxido e hidróxilo, las dos ROS más neurotóxicas.

Estos mismos pacientes, tal vez por mecanismos compensatorios, tienen mayor cantidad de la enzima glutatión peroxidasa, la cual es menos efectiva como antioxidante fisiológico a nivel sistémico.^{6,17,18}

Las lesiones

Las más conocidas son las placas amiloides o placas seniles que están formadas por restos celulares y en especial de material amiloide que contiene a la proteína β amiloide (β A), la cual es un polipéptido de 42 aminoácidos que tiene la propiedad de producir EO localmente sobre las neuronas. En algún momento de la vida del ser humano se activa el gen de la proteína precursora de la β amiloide (PP β A) de la proteólisis de esta PP β A surge la β A, la cual es transportada en la fracción lipoproteica de la sangre y se deposita sobre el sistema nervioso central lesionando las neuronas por el mecanismo del EO. Por esta razón se considera a las placas amiloides como lesiones producidas por vía extracelular; una de las características de este tipo de lesiones es que no

son exclusivas de la EA, sino que aparecen también en el cerebro senil o en otras enfermedades neurodegenerativas.

Las otras lesiones características de la EA son las marañas neurofibrilares, formadas esencialmente por filamentos de proteína tau. Esta proteína es un componente normal de las neuronas, cuyo papel es estabilizar la estructura de los neurotúbulos y por mecanismos que aún están en estudio, se hiperfosforila y cambia su estructura molecular formando los filamentos de proteína tau. También, por lo anteriormente descrito, se considera que las marañas neurofibrilares son lesiones iniciadas por vía intracelular.¹⁹⁻²²

Líneas de investigación

Las líneas de investigación actualmente van orientadas en el sentido de resolver las siguientes preguntas:

- ¿Cuál es el mecanismo por el cual el EO activa los diferentes genes que intervienen en el desarrollo de la EA?
- ¿El EO producido por las mitocondrias es capaz de inducir la hiperfosforilación de la proteína tau?
- ¿Cuál es el punto de contacto, si existe, entre la generación de β A y de la proteína tau?
- ¿En qué tipo de neuronas y por qué mecanismo se inician las disfunciones, desconexiones y lesiones de las células colinérgicas en la corteza transentorrinal del hipocampo?

Como podemos observar, la investigación ha logrado dar a conocer un buen número de conceptos acerca de la EA y al mismo tiempo, el campo de la investigación en esta enfermedad se presenta actualmente como un panorama fascinante.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

En la actualidad existen ya algunos medicamentos de uso específico para la DTA en sus etapas iniciales o tempranas. Algunos de ellos ya fueron retirados del mercado por sus efectos secundarios indeseables, tal es el caso de la tacrina, en cambio otros han dado buenos resultados y se ha logrado retrasar la evolución de la DTA, en esta situación están el donepepilo, la rivastigmina y recientemente la galantamina. Estos medicamentos tienen en común su acción anticolinesterásica, por lo que inhiben la inactivación de la acetilcolina en las neuronas correspondientes hipocámpales, algunos de estos medicamentos se preconiza que además incrementan la producción de acetilcolina en las propias células colinérgicas, sin embargo, los tratamientos con estos fármacos son muy costosos y en nuestro concepto inciden en el padecimiento en etapas ya relativamente avanzadas e irreversibles.

Por lo anterior, nuestro grupo de investigación considera que se debe actuar en etapas más tempranas e incluso, de ser posible, en sus orígenes y en forma preventiva.

A este respecto, hemos tomado en cuenta algunos hechos de observación que nos parecen cruciales, como el que la incidencia de la DTA está en razón inversa a la escolaridad, o bien, que frecuentemente, el inicio de la DTA se relaciona con un cuadro depresivo, con la jubilación o en la vida sedentaria. Pensamos que estos hechos comprueban el viejo principio de que "órgano que no se usa se atrofia". De esta manera consideramos que una medida preventiva es mantener activas a las personas de la tercera edad, activas no sólo física, sino sobre todo mentalmente, a este respecto, habrá que individualizar las actividades de cada adulto en plenitud, porque cada uno de ellos tiene sus propias costumbres, sus propios intereses y sus particulares circunstancias de vida. Así, los psicogeriatras y los rehabilitadores están jugando un papel muy importante en el logro de una buena calidad de vida y productividad en la tercera edad.

Otras medidas preventivas o coadyuvantes en el tratamiento que aplicamos en nuestro grupo de autoayuda son:

- El consumo en la alimentación de una alta cantidad de antioxidantes.
- Tomar un antiinflamatorio a largo plazo, la aspirina a bajas dosis cumple con este propósito y a la vez ejerce su efecto antiagregante plaquetario.
- Promover las actividades productivas, sobre todo las de tipo intelectual.
- Tratar lo más pronto posible los cuadros depresivos en la tercera edad.

CONCLUSIÓN

Los conocimientos sobre la EA y la DTA de que se dispone actualmente nos permiten ya influir en el inicio y la evolución del padecimiento.

Al respecto de la tan anhelada *vacuna* para la EA diremos que el principal problema es que se está tratando de desarrollar en ratones transgénicos o en otros animales de experimentación, ignorando el hecho de que el único que padece la enfermedad es el ser humano. De manera que, en el mejor de los casos, de lograrse inducir anticuerpos contra la β A o la proteína tau, todos sabemos lo difícil que es trasladar la aplicación de una sustancia de un mamífero de experimentación al ser humano, lo cual en este momento nos separa de la disposición de un fármaco que nos inmunice contra la EA.

REFERENCIAS

1. Gómez de León J. Consideraciones sobre la transición demográfica en Europa y América Latina. Memorias de la IV Conferencia Interamericana de Población: México, 1994; 5: 54-9.
2. Camposortega S. Análisis Demográfico de la Mortalidad en México. De: El Colegio de México, 1992.
3. Lozano R. El Peso de la enfermedad en México. Avances y desafíos. En: Frenk J. Observatorio de la Salud. Necesidades, Servicios, políticas. México: Funsalud; 1997.
4. Harman D. Free radical theory of aging: History. In: Emerit Y, Chance B. Free radicals and aging. Basel, Switzerland: 1992, p. 1-10.
5. Liebson E, Albert ML. Cognitive changes in dementia of the Alzheimer type. In: Donald B. Calne (Ed.). Neurodegenerative diseases. WB Saunders; 1994, p. 615-29.
6. Islas Marroquín J. Estudio Multidisciplinario de las Enfermedades Neurodegenerativas y Demenciales. Proyecto de investigación en curso. Lab. Multidisciplinario de Investigación. EMGS.
7. Richard F, Amouyel P. Genetic susceptibility factors for Alzheimer's disease. Eur J Pharmacol 2001; 412: 1-12.
8. McKhann G, Drachmann D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Neurology 1984; 34: 939-44.
9. Islas Marroquín J. Enfermedad de Alzheimer, aspectos electroencefalográficos. Rev Sanid Milit Méx, 1995; 49(1): 3-6.
10. Corey-Bloom J, Galasko D, Thal LJ. Clinical features and natural history of Alzheimer's disease. In: Donald B, Calne Neurodegenerative diseases. WB. Saunders Co; 1994, p. 631-45.
11. Braak H, Braak E. Pathology of Alzheimer's disease. In: Donald B. Calne Neurodegenerative diseases. Saunders Co; 1994, p. 585-613.
12. Harman D. Aging: Overview. In: Sang Chul Park, et al. (Ed.) Healthy aging for functional longevity. Molecular & cellular interactions in senescence. Ann NY Acad of Sci 2001; 928: 1-21.
13. Pericak-Vance MA, et al. Complete genomic screen in late-onset familial Alzheimer disease. Evidence for a new locus on chromosome 12. JAMA 1997; 278: 1237-41.
14. Frikke-Schmidt R, et al. ApoE genotype predicts AD and other dementia but not ischemic cerebrovascular disease. Neurology 2001; 56: 194-200.
15. Farrandini C. Role biochimique des radicaux libres, In: Christen Y, Doly M, Droy- Lefaix Mt. (Ed.) Biologie fondamentale et clinique de la rétine. Paris: Springer-Verlag; 1989, p. 67-73.
16. Lenaz G. Role of mitochondria in oxidative stress and aging. Biochim Biophys Acta 1988; 1366: 53-67.
17. Droy-Lafaix MT, Ferrandini C, Gardes-Albert M. Los radicales libres en 10 preguntas. México: Ed. Farmasa Schwabe; 2000, p. 1-40.
18. Smith MA, Perry George. Oxidative stress is central to the pathogenesis of Alzheimer disease. Alzheimer Research Forum. 2001, p. 1-14.
19. Alzheimer A. Ubre eine eignaritigen Erkrankung der hirnrinde. Allgemeine Zeitschrift fur Psychiatric und Psychisch-Gerichtliche Medizin 1907; 64: 146-8. (Traducción al ingles: Wilkins M, Brody IA. Arch Neurol 1969; 21: 109-10).
20. Vickers JC, et al. The cause of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. Progress in Neurobiology 2000; 60: 139-65.
21. Fox NC, Rossor MN. Seeing what Alzheimer saw-with magnetic resonance microscopy. Nature Medicine 2000, 6(1): 20-1.
22. Hedera P, Whitehouse PJ. Neurotransmitters in neurodegeneration. In: Donald B. Calne (Ed.). Neurodegenerative diseases. WB Saunders; 1994, p. 97-111.
23. Merched A, et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol and serum apolipoprotein AI concentrations are highly correlated with the severity of Alzheimer's disease.

Recibido: Mayo 14, 2002.
Aceptado: Junio 21, 2002.