

Patogenia y tratamientos actuales de la enfermedad de Alzheimer

Pathogenesis and current treatment of Alzheimer's disease

Marco J. Albert Cabrera,^I Rocío Martínez Pérez,^I Amy Gutiérrez Ravelo,^I Dayleen Hakim Rodríguez,^I Gema Pérez Davison^{II}

^I Policlínico Vedado. Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba.

^{II} Medical Center Beauty Benefit srl. Ancona, Italy.

RESUMEN

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta como deterioro cognitivo y trastornos conductuales. En Cuba, junto a la demencia, ocupa el lugar número 6 en el cuadro de principales causas de muerte. No hay tratamiento eficaz para detener la progresión del Alzheimer. Sin embargo, algunas terapias detienen o ralentizan temporalmente el deterioro cognitivo, funcional y conductual de la enfermedad. En el trabajo se presenta una revisión actualizada a partir de la base de datos MEDLINE (2008-2013) sobre los mecanismos patológicos y los medicamentos usados en el tratamiento de los pacientes con la referida afección.

Palabras clave: Alzheimer, demencia, demencia senil, deterioro cognitivo, placas beta-amiloide.

ABSTRACT

Alzheimer disease is a neurodegenerative illness that manifests as cognitive deterioration and behavioral disorders. It holds the 6th place, like dementia, in the list of main causes of death in Cuba. There is no effective treatment to stop progression of Alzheimer's disease. However, some therapies manage to halt or to slow at least temporarily the cognitive, functional and behavioral deterioration of the disease. This paper presented an updated review on the pathological mechanisms and the drugs used in the treatment of Alzheimer patients, using MEDLINE database.

Keywords: Alzheimer, dementia, senile dementia, cognitive deterioration, beta-amyloid plaques.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) se ha convertido en un grave problema de salud pública por la inmensa carga sobre el individuo, la familia, la comunidad y el costo de los recursos de atención de salud que requieren los pacientes aquejados. Afecta al 2 % de la población de los países industrializados.¹ Según datos recientes, más del 10 % de la población mayor de 65 años y el 50 % de la población mayor de 85 años sufre de esta enfermedad.² Se espera que hacia el 2040 haya 80 millones de nuevos casos cada año.³

El Alzheimer es la forma más común de demencia, es incurable y terminal⁴ Aparece con mayor frecuencia en personas mayores de 65 años de edad. Los síntomas de la enfermedad como una entidad nosológica definida fueron identificados por Emil Kraepelin, mientras que la neuropatología característica fue observada por primera vez por Alois Alzheimer en 1906.⁵ Así pues, el descubrimiento de la enfermedad fue obra de ambos psiquiatras que trabajaban en el mismo laboratorio, en Munich, Alemania. Sin embargo, dada la gran importancia que Kraepelin daba a encontrar la base neuropatológica de los desórdenes psiquiátricos, decidió nombrar la enfermedad Alzheimer en honor a su compañero.

Por lo general, el síntoma inicial es la inhabilidad de adquirir nuevas memorias, pero suele confundirse con actitudes relacionadas con el proceso de envejecimiento o el estrés.⁴ Ante la sospecha de Alzheimer, el diagnóstico se realiza con evaluaciones de conducta y cognitivas, así como neuroimágenes, de estar disponibles.⁶

El 18,3 % de la población cubana es mayor de 60 años de edad, según estadísticas oficiales publicadas en el Censo de Población y Viviendas realizado en septiembre de 2012. En Cuba es uno de los países más envejecidos de América Latina y se prevé que hacia el 2050 sea uno de los más envejecidos del mundo. La Habana, Villa Clara y Sancti Spiritus son las provincias más envejecidas y el municipio Plaza de la Revolución se confirma como el más envejecido del país. Por su parte, la Oficina Nacional de Estadísticas e Información (ONEI) estima que para el 2035 unos 3,6 millones de personas, un tercio de la población cubana, superará esa edad.

Cuba tiene una esperanza de vida de 78,97 años, 76 para los hombres y 80 para las mujeres. De acuerdo con las investigaciones más recientes, alrededor de 130 mil personas padecen Alzheimer y, junto a la demencia, ocupa el lugar número 6 en el cuadro de principales causas de muerte de todas las edades.^{7,8} Este número que se incrementará en 2,3 veces para el año 2040, de modo que habrá 300 mil personas con demencia, o sea, el 2,7 % de la población total.

La EA ha ido ganando cada vez más atención en términos de diagnóstico, mecanismos patológicos y agentes terapéuticos. La siguiente revisión bibliográfica tuvo como objetivo revisar la información más actualizada sobre los mecanismos patológicos y los medicamentos usados en el tratamiento de la EA, además de discutir la efectividad y limitaciones de estos.

La búsqueda y localización de la información incluyó una revisión de artículos científicos de la base de datos MEDLINE, entre los años 2008-2013. Para ello se utilizaron en lo fundamental los descriptores siguientes: Alzheimer, demencia,

demencia senil, deterioro cognitivo, placas beta-amiloide. Se localizaron y analizaron las fuentes de información primaria (artículos originales). La búsqueda bibliográfica incluyó artículos científicos de revisión y de resultados experimentales.

PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En los últimos 20 años los investigadores han hecho grandes progresos en los ámbitos de la EA, con respecto a la etiología, la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. Aunque la etiología exacta sigue siendo un misterio, el diagnóstico definitivo solo puede hacerse después de la muerte y los tratamientos actuales solo pueden retrasar la progresión de la enfermedad temporalmente. Aunque los investigadores no han encontrado determinantes causales, se han identificado varios factores de riesgo asociados como: la edad, el género femenino, bajo nivel educativo y ocupacional, lesiones previas en la cabeza, apnea del sueño, terapia de reemplazo estrogénica y factores de riesgo vasculares, tales como la diabetes, la hipercolesterolemia y la hipertensión.⁹

La EA se caracteriza por cambios neuropatológicos degenerativos progresivos, con un deterioro global asociado del funcionamiento cognitivo y la personalidad. Los síntomas empeoran con el tiempo y la enfermedad es mortal. La secuencia patológica comienza preferentemente en las estructuras del lóbulo temporal medio, responsable de la memoria y luego progresa a las áreas frontales, temporal y parietal, con preservación relativa de las regiones motoras, regiones corticales sensoriales y regiones subcorticales.¹⁰ La neuropatología de la EA es muy compleja y aún no está del todo esclarecida. Existen numerosas hipótesis que intentan explicar los mecanismos patológicos de la enfermedad.

Una de esas hipótesis indica que los pacientes con EA muestran pérdida de la actividad colinérgica en el sistema nervioso central. El cerebro de estos pacientes tiene concentraciones muy bajas de acetilcolina, sobre todo en áreas asociadas con la memoria y el aprendizaje, tales como el hipocampo y la corteza. La disminución de la actividad colinérgica afecta la transmisión sináptica e inicia un proceso inflamatorio. Sin embargo, esta teoría necesita ser investigada más profundamente.¹¹

Otra hipótesis sugerida es la de la cascada amiloide: en un cerebro normal se produce un péptido denominado β -amiloide ($A\beta$) que tiene dos isoformas $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$. $A\beta_{42}$ es más hidrofóbica, más propensa a formar agregados, se considera una isoforma neurotóxica y es el componente mayoritario de las placas seniles. En condiciones fisiológicas se produce sobre todo $A\beta_{40}$, mientras que los pacientes con EA tienen una elevada producción de $A\beta_{42}$. Muchos estudios han encontrado que una sobreproducción de este péptido tiene efectos neurotóxicos. Se ha comprobado la formación de placas seniles con depósitos extracelulares $A\beta$ y ovillos neurofibrilares intraneuronales (NTFs) que contienen a la proteína tau hiperfosforilada.¹² Sin embargo, aunque una sobreproducción $A\beta$ tiene un efecto negativo sobre las células nerviosas, bajas concentraciones pueden potenciar a largo plazo el hipocampo y mejorar la memoria.¹

El Ca^{2+} es un segundo mensajero en el organismo. La concentración de Ca^{2+} extracelular es mayor que la intracelular. $A\beta$ puede interrumpir los canales de calcio en la membrana, aumentar el influjo y provocar un desequilibrio de este ion. Altas concentraciones de calcio intracelular resultan en toxicidad y posteriormente en muerte celular. La ruptura de la homeostasis del calcio puede tener efectos

secundarios, como peroxidación lipídica y generación de especies reactivas de oxígeno. Con el tiempo, se reduce la integridad sináptica.¹³

La inflamación es uno de los efectos secundarios de los depósitos A β y se caracteriza por la activación de las células gliales y la expresión de mediadores inflamatorios clave. La inflamación se vuelve crónica, se generan especies reactivas de oxígeno, óxido nítrico y proteinasa, lo cual provoca neurotoxicidad. La reacción a la inflamación puede estimular la regeneración A β y formar un círculo vicioso.¹⁴

Entre otras hipótesis se encuentra la de la apolipoproteína P (APOE). La APOE es una glicoproteína que ayuda a la reparación neuronal, tiene propiedades antiinflamatorias y facilita el crecimiento de las dendritas. Sin embargo, una de sus isoformas se relaciona con la EA porque promueve los depósitos amiloides, la neurotoxicidad, el estrés oxidativo, la formación de ovillos neurofibrilares y la inflamación del cerebro.¹⁵

La hipercolesterolemia se considera un factor de riesgo para la EA.¹³ Además, se piensa que numerosos agentes ambientales, que incluyen metales como el aluminio y mercurio, plaguicidas, factores dietéticos y daños en el cerebro pueden contribuir a la aparición de la enfermedad.^{16,17}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el año 2009, el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) de los EE. UU., unieron esfuerzos con el propósito de desarrollar nuevas directrices para el diagnóstico de la EA basadas en las evidencias más actuales de los procesos clínicos y patológicos de la enfermedad. El criterio oficial fue publicado en el 2011⁶ y se resume de la siguiente manera: una gradual y progresiva disminución del conocimiento que representa un deterioro con respecto al nivel precedente. Deterioro cognitivo o conductual evidente en al menos dos de los siguientes dominios memoria episódica, funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales, funciones del lenguaje, personalidad y/o comportamiento. Deterioro funcional significativo que afecta las capacidades del individuo para realizar sus actividades diarias.

Una evaluación neuropsicológica detallada es capaz de revelar leves dificultades cognitivas hasta 8 años antes de que la persona cumpla los criterios de diagnóstico.¹⁸ La deficiencia más notable es la pérdida de memoria, manifestada como la dificultad de recordar hechos recientemente aprendidos y una inhabilidad para adquirir nueva información.¹⁹ Dificultades leves en las funciones ejecutivas (atención, planificación, flexibilidad y razonamiento abstracto) o trastornos en la memoria semántica (recordar el significado de las cosas y la interrelación entre los conceptos) pueden también ser síntomas en las fases iniciales del Alzheimer.²⁰ Puede aparecer apatía que persiste a lo largo de la enfermedad. La fase preclínica es denominada deterioro cognitivo leve.^{8,21}

DEMENCIA INICIAL

Los síntomas en esta fase inicial van desde una simple, insignificante pero a veces recurrente pérdida de memoria hasta una pérdida de la memoria a corto plazo constante y más pronunciada. Se afectan las capacidades para aprender nuevos hechos o crear nuevas memorias.¹

Los problemas del lenguaje se caracterizan, principalmente, por una reducción del vocabulario y una disminución en la fluidez de las palabras pero el paciente es capaz de comunicar adecuadamente las ideas básicas.⁴ También aparece torpeza al realizar tareas motoras finas, tales como escribir, dibujar o vestirse, así como ciertas dificultades de coordinación y de planificación.⁵ En esta etapa es frecuente que la persona se desoriente en la calle y llegue a perderse.⁴

DEMENCIA MODERADA

Los problemas del lenguaje son cada vez más evidentes debido a una inhabilidad para recordar el vocabulario, lo que produce frecuentes sustituciones de palabras erróneas (parafasia). Las capacidades para leer y escribir empeoran progresivamente.¹⁸ Se reduce la habilidad de la persona de realizar sus actividades rutinarias. El paciente empieza a dejar de reconocer a sus familiares y seres más cercanos.² La memoria a largo plazo, que hasta ese momento permanecía intacta, se deteriora.¹⁹

En esta etapa se vuelven más notorios los cambios en la conducta. Las manifestaciones neuropsiquiátricas más comunes son las distracciones, el desvarío y los episodios de confusión al final del día (agravados por la fatiga, la poca luz o la oscuridad)² así como la irritabilidad y la labilidad emocional, que incluyen llantos o risas inapropiadas, agresión no premeditada e incluso la resistencia a las personas a cargo de sus cuidados. En aproximadamente el 30 % de los pacientes aparecen ilusiones en el reconocimiento de personas.²² También puede aparecer incontinencia urinaria.¹⁸

DEMENCIA AVANZADA

La enfermedad provoca deterioro de masa muscular y se pierde la movilidad, lo que lleva al enfermo a un estado de encamamiento, incapacidad de alimentarse por sí mismo.²³ El lenguaje se torna severamente desorganizado llegándose a perder completamente.²⁰ A pesar de ello, se conserva la capacidad de recibir y enviar señales emocionales. Los pacientes no podrán realizar ni las tareas más sencillas por sí mismos y requerirán constante supervisión, quedando así completamente dependientes. Es frecuente ver extrema apatía y agotamiento.²¹ El paciente con Alzheimer no muere por la enfermedad, sino por infecciones secundarias.²³

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa primero en la historia y la observación clínica, tanto del profesional de la salud como la que es referida por los familiares, basada en las características neurológicas y psicológicas, así como en la ausencia de condiciones alternativas: un diagnóstico de exclusión. Durante semanas o meses se realizan pruebas de memoria y de funcionamiento o evaluación intelectual.⁵ No existe un test premortem para diagnosticar concluyentemente el Alzheimer.²⁴ Se ha conseguido aproximar la certeza del diagnóstico a un 85 %, pero el definitivo debe hacerse con pruebas histológicas sobre tejido cerebral, generalmente obtenidas en la autopsia.

Las evaluaciones neuropsicológicas pueden ayudar con el diagnóstico del Alzheimer. En ellas se acostumbra hacer que el paciente copie dibujos similares a la imagen, que recuerde palabras, lea o sume.²² El examen neurológico en los inicios del

Alzheimer es crucial para el diagnóstico diferencial del Alzheimer de otras enfermedades.

Los investigadores continúan la búsqueda de herramientas que puedan ofrecer el mismo grado de certeza diagnóstica durante la vida que las que ofrece el examen del tejido cerebral posmortem. Actualmente hay algunos biomarcadores que parecen ser los más prometedores como indicadores de la patología de la EA. Se organizan en dos categorías: biomarcadores de la acumulación beta-amiloide y biomarcadores del daño o degeneración neuronal.⁹ La acumulación beta-amiloide se puede detectar mediante el uso de trazadores radiactivos en combinación con tomografía por emisión de positrones (PET), así como a través del análisis de las concentraciones de beta-amiloide en el líquido cefalorraquídeo (LCR).¹⁰ Las concentraciones de la proteína tau también son indicadores de degeneración asociada con la acumulación de NFTs.³

Si bien la investigación de biomarcadores es muy prometedora para la detección temprana, su uso está indicado en la actualidad principalmente para fines de investigación. Las técnicas de imagen amiloide recién aprobadas (a través de PET scan) están comenzando a ser utilizadas para complementar los resultados de otras evaluaciones diagnósticas.^{10,25,26}

INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Hasta el momento, no hay intervenciones terapéuticas establecidas que hayan sido eficaces para detener la progresión o revertir el deterioro neuronal causado por la EA.²⁷ Sin embargo, hay algunos fármacos aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*, EE. UU.) que detienen o ralentizan temporalmente el deterioro cognitivo, funcional y conductual. Tres de los medicamentos son inhibidores de la colinesterasa: donezepilo, rivastigmina y galantamina, que incrementa las concentraciones de acetilcolina, un neurotransmisor que está involucrado en el aprendizaje y la memoria.⁴ Donezepilo es rápidamente absorbido por vía oral y tiene pocas reacciones adversas (náuseas, diarreas y anorexia).²⁸⁻³⁰ Varios ensayos clínicos sugieren su efectividad en el mejoramiento cognitivo y estabiliza las funciones físicas de los pacientes con EA leve a moderada.

Ensayos clínicos sugieren que la rivastigmina (parches) tiene un significativo efecto en la memoria y el conocimiento, sobre todo en pacientes con EA leve a moderada.³¹ La galantamina es un extracto de flores y bulbos de lilas y plantas relacionadas. Es un inhibidor selectivo de la acetilcolinesterasa y parece mejorar la neurotransmisión central. Su efecto es equivalente al del donezepilo.^{30,32}

Huperzina A es un alcaloide natural que atraviesa la barrera hematoencefálica. Es neuroprotector, mucho más potente que la galantamina.^{32,33}

Con todos estos medicamentos se ha mejorado el comportamiento del enfermo en cuanto a la apatía, la iniciativa y la capacidad funcional y las alucinaciones, lo que mejora su calidad de vida.²¹ Sin embargo, los beneficios de estos fármacos son limitados, porque su eficacia dura aproximadamente un año y en solo la mitad de las personas a las que se les prescribe.

Se han utilizado otros muchos inhibidores colinesterásicos para el tratamiento de la EA, tales como la fisostigmina y el metrifonato y sus derivados. Estos medicamentos protegen contra el estrés oxidativo y la toxicidad amiloide pero son

costosos y pueden dañar las membranas neuronales.¹ En general se desaconseja su uso.

Los receptores muscarínicos M₁ permanecen casi intactos en el cerebro de los pacientes con EA. Sin embargo, son considerados blancos terapéuticos en el tratamiento de la enfermedad porque mejoran los síntomas y retrasan la progresión. La xanomelina es un agonista M₁/M₄ que atraviesa la barrera hematoencefálica y clínicamente se ha demostrado el mejoramiento de la función cognitiva.³⁴ Tiene efectos adversos sobre el sistema gastrointestinal y cardiovascular.

Los medicamentos anti-A β pueden ser los más efectivos en el tratamiento de la EA. Las concentraciones demasiado altas o bajas de calcio en las células nerviosas afectan la producción, transmisión y liberación de los neurotransmisores. Antagonistas del calcio como el nimodipino, la flunarazina, verapamilo y tetrandina han sido muy utilizados. El nimodipino es un antagonista de los canales del calcio, muy lipofílico y atraviesa la barrera hematoencefálica.¹ Inhibe el influjo de calcio y mejora la circulación sanguínea en el cerebro. Parece ser bien tolerado por los pacientes con muy pocas reacciones adversas.

Los antioxidantes y la dieta mediterránea³⁵ pueden prevenir la degeneración neuronal eliminando especies reactivas de oxígeno o previniendo su formación. La vitamina E es el antioxidante más comúnmente utilizado. La selegilina es una monoamina antioxidante que mejora el conocimiento y comportamiento de los pacientes pero no es muy potente. La melatonina regula el ciclo circadiano, elimina los radicales libres, es inmunoestimulante y en general inhibe la oxidación de las biomoléculas. Tiene acción anti-amiloidogénica, previene la fribrilogénesis amiloide y la agregación.³⁶

Algunos estudios clínicos han sugerido que los antiinflamatorios no esteroideos pueden ser usados para prevenir la EA. El mecanismo de acción de este grupo farmacológico puede ser la inhibición de la inflamación asociada con la generación de las placas seniles. Los medicamentos más utilizados incluyen a la indometacina, aspirina, ibuprofeno y naproxeno.³⁷ Sin embargo, es bien conocida su gastro, hepato y nefrotoxicidad.

La desferroxamina, un quelante de hierro natural, es ampliamente utilizada en el tratamiento de la EA. Sin embargo, tiene un tiempo de vida muy corto y puede causar reacciones adversas serias como toxicidad en la retina.³⁸

La inmunoterapia parece ser el más prometedor tratamiento para prevenir la agregación A β . Muchos estudios clínicos muestran que los anticuerpos anti-A β son eficaces para eliminar los depósitos A β . Esta terapia fue creada en 1999 por Dale Schenk y sus colegas. Ellos encontraron que los depósitos amiloides eran significativamente reducidos al inmunizar un ratón transgénico joven con A β y un adyuvante. El primer ensayo clínico en pacientes con EA leve a moderada tuvo que ser suspendido porque el 6 % de ellos desarrollaron meningoencefalitis subaguda después de 1-3 inyecciones. Se supone que la meningoencefalitis fue una respuesta inmune.³⁹ En estos momentos están desarrollándose varios ensayos con inmunizaciones pasivas utilizando anticuerpos anti-A β .⁴⁰ Los desafíos son muchos porque la vacuna debe ayudar a prevenir la enfermedad en estadios tempranos y no ser costosa. Además, debe ser eficaz independientemente del estado inmunológico del paciente y con ellos facilitar su utilización.

Existen ciertas evidencias de que la estimulación de las capacidades cognitivas ayuda a ralentizar la pérdida de estas funciones y capacidades. La estimulación

consiste en trabajar aquellas áreas que aún conserva el paciente, de forma que el entrenamiento permita compensar las pérdidas que está sufriendo con la enfermedad.⁴¹

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.⁴¹ Sin embargo, si bien son efectos importantes, el principal beneficio informado entre las terapias de estimulación es el mejoramiento en las rutinas de la vida diaria del paciente.

CONCLUSIONES

El Alzheimer es una enfermedad del sistema nervioso que hasta el momento no tiene cura. Se prevé que en las próximas décadas aumente el número de casos. Actualmente se continúa investigando acerca de esta enfermedad y el desarrollo de tratamientos apropiados. Estas estrategias están dirigidas a ralentizar el progreso de la enfermedad y mantener la calidad de vida del paciente. Sin embargo, no hay tratamiento eficaz para detener la progresión de la EA. El diagnóstico es difícil, por lo que se requiere de personal entrenado en el reconocimiento de los signos más tempranos y la exploración de nuevas terapias para combatir esta penosa y muchas veces larga enfermedad.

Agradecimientos

A Rocío Martínez Pérez, Amy Gutiérrez Ravelo, Dayleen Hakim Rodríguez, estudiantes de 1er año de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas "Comandante Manuel Fajardo, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sun X, Jin L, Ling P. Review of drugs for Alzheimer's disease. *Drug Discov Ther.* 2012;6(6):285-90.
2. Zhang YW, Thompson R, Zhang H, Xu H. APP processing in Alzheimer's disease. *Mol Brain.* 2011;4:3-15.
3. Massoud F, Gauthier S. Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol.* 2010;8:69-80.
4. DeFina P, Scolaro R, Glenn M, Lichtenstein J, Fellus J. Alzheimer's Disease Clinical and Research Update for Health Care Practitioners. *J Aging Res.* 2013;2:10-9.
5. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment.* 5th ed. New York: Oxford University Press; 2012.

6. Jack CJr, Albert MS, Knopman DS. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):257-62.
7. Anuario Estadístico de Salud 2011. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2012.
8. Llibre JJ. Aging and Dementia: Implications for Cuba's Research Community, Public Health and Society. *MEDICC Rev.* 2013;(4):54-9.
9. Bondi MW, Salmon DP, Kaszniak AW. The neuropsychology of dementia. *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric and Neuromedical Disorders.* New York: Oxford University Press; 2009.
10. Hu WT, Chen-Plotkin A, Arnold SE, Grossman M, Clark CM, Shaw LM, et al. Biomarker discovery for Alzheimer's disease, frontotemporal lobar degeneration, and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2010;120:385-99.
11. Wollen KA. Alzheimer's disease: The pros and cons of pharmaceutical, nutritional, botanical, and stimulatory therapies, with a discussion of treatment strategies from the perspective of patients and practitioners. *Altern Med Rev.* 2010;15:223-44.
12. Pagani L, Eckert A. Amyloid- β interaction with mitochondria. *Int J Alzheimers Dis.* 2011;10:1-11.
13. Itkin A, Dupres B, Dufrene YF, Bechinger B, Ruysschaert JM, Raussens V. Calcium ions promote formation of amyloid β -peptide (1-40) oligomers causally implicated in neuronal toxicity of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2011;6:1-10.
14. Armstrong RA. The pathogenesis of Alzheimer's disease: A reevaluation of the "amyloid cascade hypothesis". *Int J Alzheimers Dis.* 2011;10:1-6.
15. Nishitsuji K, Hosono T, Nakamura T, Bu G, Michikawa M. Apolipoprotein E regulates the integrity of tight junctions in an isoform-dependent manner in an *in vitro* blood-brainbarrier model. *J Biol Chem.* 2011;286:17536-42.
16. Kawahara M, Kato-Negishi M. Link between aluminium and the pathogenesis of Alzheimer's disease: The integration of the aluminium and amyloid cascade hypotheses. *Int J Alzheimers Dis.* 2011;10:1-17.
17. Mutter J, Curth A, Naumann J, Deth R, Walach H. Does inorganic mercury play a role in Alzheimer's disease? A systematic review and an integrated molecular mechanism. *J Alzheimers Dis.* 2010;22:357-74.
18. Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2012;2(4):61-71.
19. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(3):263-9.
20. Warren JD, Fletcher PD, Golden HL. The paradox of syndromic diversity in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(8):451-64.

21. Achterberg W, Pieper MJ, van Dalen-Kok AH, de Waal MW, Husebo BS, Lautenbacher S, et al. Pain management in patients with dementia. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1471-82.
22. Mitrushina M. Cognitive screening methods. In: Grant I, Adams K, editors. *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric and Neuromedical Disorders*. New York: Oxford University Press; 2009. p. 101-26.
23. Association As. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2012 [cited 2013 Nov 12];8(2). Available from: http://www.alz.org/downloads/facts_figures_2012.pdf
24. CDC. Alzheimer's disease. 2010 [cited 2013 Nov 12]. Available from: <http://www.cdc.gov/Features/Alzheimers/index.html>
25. Malamut BL, Ryan LM. Dementia: behavioral and cognitive aspects. In: Sirven JI, Malamut BL, editors. *Clinical Neurology of the Older Adults*. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 318-38.
26. O'Bryant SE, Lacritz LH, Hall J. Validation of the new interpretive guidelines for the clinical dementia rating scale sum of boxes score in the national Alzheimer's coordinating center database. *Arch Neurol*. 2010;67(6):746-9.
27. Herrmann N, Chau SA, Kircanski U, Lanctot KL. Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease: a systematic review. *Drugs*. 2011;71(15):2031-65.
28. Corbett A, Williams G, Ballard C. Drug Repositioning: An Opportunity to Develop Novel Treatments for Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013;6(10):1304-21.
29. Howard R, McShane R, Lindesay J. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New Engl J Med*. 2012;66(10):893-903.
30. Molino I, Colucci L, Fasanaro AM, Traini E, Amenta F. Efficacy of memantine, donepezil, or their association in moderate-severe Alzheimer's disease: a review of clinical trials. *Scientific World Journal*. 2013;2013:925702.
31. Grossberg GT, Schmitt FA, Meng X, Tekin S, Olin J. Reviews: Effects of transdermal rivastigmine on ADAScog items in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2010;25:627-33.
32. Zheng R, Su YF. Research progress of clinical use of Huperzine A. *Pract Pharm Clin Remedies*. 2008;11:107-8.
33. Seltzer B. Galantamine-ER for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*. 2010;5:1-6.
34. Jakubik J, Michal P, Machova E, Dolezal V. Importance and prospects for design of selective muscarinic agonists. *Physiol Res*. 2008;7(Suppl 3):39-47.
35. Saulle R, Semyonov L, La Torre G. Cost and cost-effectiveness of the Mediterranean diet: results of a systematic review. *Nutrients*. 2013;5(11):4566-86.

36. Esposito E, Cuzzocrea S. Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8:228-42.
37. Krause DL, Muller N. Neuroinflammation, microglia and implications for anti-inflammatory treatment in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*. 2010;10:1-9.
38. Oshiro S, Morioka MS, Kikuchi M. Dysregulation of iron metabolism in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. *Adv Pharmacol Sci*. 2011;10:1155-63.
39. Boutajangout A, Wisniewski T. The Innate Immune System in Alzheimer's Disease. *Int J Cell Biol*. 2013;2013:5763-83.
40. Xing XN, Zhang WG, Sha S, Li Y, Guo R, Wang C, et al. Amyloid β 3-10 DNA vaccination suggests a potential new treatment for Alzheimer's disease in BALB/c mice. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124:2636-41.
41. Voss MW, Erickson KI, Prakash RS. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain Behav Immun*. 2013;28:90-9.

Recibido: 22 de julio de 2014.

Aprobado: 15 de agosto de 2014.

Gema Pérez Davison. Medical Center Beauty Benefit srl. Via Mons. Oscar Romero 31-San Biagio di Osimo, Ancona, Italy. Email: gemdavison@gmail.com; gregorioms@infomed.sld.cu