

El Alzheimer, la enfermedad sin cura

Presentado por

Mariana Carrillo Cardona

Asesor: Daniela Gómez Ortega

Colegio Marymount Medellín

Proyecto de grado

Grado: Once B

2019

Tabla de contenido

Tabla de ilustraciones	4
Lista de tablas	5
Resumen	6
Abstract	7
Introducción	8
Justificación	9
Antecedentes	10
Pregunta de investigación	12
Objetivos	12
CAPÍTULO I: Marco teórico	13
1. La demencia y el Alzheimer	13
1.1. El cerebro y el Alzheimer	15
Comunicación	16
Metabolismo	17
Reparación, remodelación y regeneración	17
1.2. ¿Cómo se ve afectado el cerebro por el Alzheimer?	18
Placas amiloides	19
Ovillos neurofibrilares	19
Inflamación crónica	21
2. Posibles causas del Alzheimer	21
3. Posibles curas para el Alzheimer	24
Inhibidores de la Colinesterasa	24
Inhibidores de glutamato	26
4. Investigaciones	26
5. Estadísticas	27
CAPÍTULO II: Metodología de la investigación	28
1. Análisis	30
Productos farmacéuticos	30
Inmunoterapia	31
Inmunoterapia activa	31
Inmunoterapia pasiva	32
Medicamentos para la modificación y prevención de enfermedades	33
Estudios	34
i. Resultados de los estudios de los inhibidores de la Colinesterasa	34
ii. AINE (Antiinflamatorios no esteroides)	35

i. Antioxidantes.....	35
ii. Hormonas.....	35
Otros agentes.....	36
Oportunidades de investigación en nuevas intervenciones farmacéuticas	36
Brechas entre la investigación actual y los posibles problemas de investigación que podrían marcar la diferencia.....	37
Barreras que impiden cerrar la brecha farmacéutica	37
2. Conclusiones.....	40
3. Trabajos citados.....	42
4. Bibliografía.....	45

Tabla de ilustraciones

Ilustración 1. Partes de una neurona. Tomado de https://respuestas.tips/partes-de-una-neurona/	16
Ilustración 2. El Alzheimer no es un envejecimiento normal, y podemos curarlo Tomado de https://youtu.be/tkIg-SxPzTA	19
Ilustración 3. Placas amiloides. BrightFocus Foundation. Tomado de https://www.brightfocus.org/alzheimers-disease/infographic/amyloid-plaques-and-neurofibrillary-tangles	20
Ilustración 4. Ovillos neurofibrilares. Protéine tau Alzheimer	24
Ilustración 5. Razadyne. Indiamart. Tomado de https://www.indiamart.com/proddetail/razadyne-10953946797.html	Error! Bookmark not defined.
Ilustración 6. Exelon. Cima.aemps.es. Tomado de https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/98066020/P_98066020.html.pdf	
Ilustración 7. Aricept. HealthyPlace. Tomado de https://www.healthyplace.com/alzheimers/medications/aricept-cholinesterase-inhibitor	25

Lista de tablas

Tabla 1.	22
Tabla 2.	30

Resumen

El Alzheimer es una enfermedad neurológica que afecta a uno de cada diez adultos mayores. Las personas con esta enfermedad pierden la memoria gradualmente hasta que afecta su comportamiento, pensamiento crítico y desarrollo. Los avances tecnológicos han permitido que se conozca el funcionamiento, los síntomas, y las reacciones biológicas del cuerpo relacionadas con este padecimiento. El Alzheimer está altamente asociado con diferentes factores como la edad, la genética, el estilo de vida y algunos componentes ambientales. Es importante resaltar que estas características se expresan de forma diferente en cada persona por lo que no siempre se pueden predecir. El mundo de la medicina y de la ciencia se ven asombrados y ciertamente preocupados por, el cada vez más rápido, deterioro cognitivo que esta enfermedad crea en los pacientes portadores de la enfermedad. En este trabajo, se hizo un acercamiento teórico del cerebro humano y la demencia en relación con las proteínas *tau* y las placas amiloides y se revisa cómo estas afectan las neuronas para comprender ampliamente los motivos por los que el Alzheimer aún no tiene cura.

Palabras claves: Alzheimer, cura, cerebro, deterioro cognitivo, memoria, proteínas.

Abstract

Alzheimer's is a neurological disease that affects one in ten older adults. People with this disease gradually lose their memory until it affects their behavior, critical thinking and development. Technological advances have gotten to know about the functioning, symptoms, and biological reactions of the body related to this condition. Alzheimer's is highly associated with different factors such as age, genetics, lifestyle and some environmental components. It is important to note that these characteristics are expressed differently in each person so they cannot always be predicted. The world of medicine and science are amazed and certainly worried about the increasingly rapid cognitive deterioration that this disease creates in patients with the disease. In this work, a theoretical approach to the human brain and dementia was made in relation to *tau* proteins and amyloid plaques and we review how neurons affect neurons to comprehend widely the reasons why Alzheimer's has not yet been cured.

Key words: Alzheimer's, cure, brain, cognitive deterioration, memory, proteins.

Introducción

El presente trabajo tiene como objetivo identificar las razones por las que no se ha encontrado una cura para el Alzheimer en la actualidad. Para lograr este objetivo se realizó el siguiente trabajo. A lo largo de los años, gracias a la tecnología y a los avances en el mundo de la medicina, se conoce más sobre la enfermedad del Alzheimer. Para llevar a cabo esta investigación, se iniciará con unos antecedentes que dan cuenta de investigaciones y estudios hechos anteriormente sobre la historia del descubrimiento de la enfermedad, los nuevos descubrimientos sobre neuronas que aportan al entendimiento de la enfermedad, el rol de fármacos las estadísticas relacionadas con el tema, además de estudios que han estado cerca de encontrar una cura para la enfermedad. Luego, la investigación continúa con un marco teórico que pretende ampliar los conceptos de cerebro y demencia, enfermedad progresiva, memoria, proteínas, medicamentos inhibidores, entre otros factores que influyen en el conocimiento que se tiene de la enfermedad y de las maneras de acercarse al camino para encontrar una cura. Se continuará con una aplicación de metodología que busca conocer sobre las barreras y las razones específicas por las que la enfermedad aún no tiene cura. En esta parte se continúa con la investigación enfocándose en productos farmacéuticos, terapias como la inmunoterapia, el uso de medicamentos para la modificación y prevención de enfermedades. Estos análisis arrojan información que conducirá a unas conclusiones que den respuesta a la pregunta planteada. Finalmente, el lector puede acudir a las fuentes bibliográficas usadas y a los anexos que soportan la investigación para más información.

Justificación

Esta investigación se hace con el objetivo de comprender de manera más precisa cómo funciona la enfermedad de Alzheimer, sus síntomas, efectos, su desarrollo, su relación con la memoria y las diferentes proteínas que pueden estar presentes en el cerebro. También se quiere llegar a conocer más sobre la complejidad del cerebro y su funcionamiento con el fin de identificar por qué ha sido difícil hallar una cura para este proceso degenerativo.

El Alzheimer es una de las causas principales de muertes en todo el mundo y no por la enfermedad misma, sino por todo lo que esta genera en el organismo de un paciente que la padece. Por ello, es de gran importancia conocer sobre los diferentes tratamientos para dicho padecimiento y sus estudios recientes más innovadores que estén cerca de encontrar una cura para esta enfermedad. Esta investigación no pretende encontrar la cura, sino entender las razones por las que encontrarla ha sido de extrema complejidad en una era donde la tecnología ha permitido al ser humano mejorar la calidad de vida en el área de la salud.

Por otro lado, el interés por conocer sobre la enfermedad radica también en la motivación por la carrera que emprenderé en un tiempo cercano, la medicina. Me gusta la medicina porque siempre he tenido una gran afinidad con las ciencias naturales y con las humanidades y personalmente creo que la medicina es una ciencia de la salud que integra estas dos áreas a través del trabajo social que es algo que me interesa y he estado involucrada con este en los últimos años.

El Alzheimer es una enfermedad que me causa curiosidad y que quiero entender debido a que esta enfermedad está presente en mi familia pues mi abuelo paterno la padece en una etapa leve. Desde su diagnosis, su comportamiento y forma de ver el mundo han cambiado. Al investigar sobre esta enfermedad, puedo comprenderla mejor y entender que está pasando dentro de su cuerpo biológicamente para ver cómo puedo ayudarlo desde un punto de vista social y familiar.

Finalmente, esta investigación se realiza para entender, comprender, analizar e identificar como el Alzheimer que nos afecta globalmente en grandes magnitudes al ser una enfermedad que probablemente podríamos desarrollar según estadísticas. Lamentablemente, el Alzheimer causa diversas muertes en el día a día y por esto es importante indagar sobre este para encontrarle una cura en algún momento en el futuro.

Antecedentes

El Alzheimer es una enfermedad que se denomina de esta forma en honor al Doctor Alois Alzheimer. En 1906, el Dr. Alzheimer empezó a notar cambio en el tejido cerebral de una mujer que había muerto de una extraña enfermedad mental. Los síntomas de esta mujer incluían la pérdida de memoria, problemas en el habla y comportamiento impredecible. Después de morir, el doctor examina y estudia su cerebro y encuentra muchos abscesos (hoy en día llamadas placas amiloides) y fibras entrelazadas (ovillos neurofibrilares en la actualidad). Estas plaquetas y ovillos en el cerebro son considerados características distintivas visibles en el cerebro de las personas que padecen Alzheimer. (Aging, 16 de mayo de 2017)

Las neuronas transmiten mensajes entre las diferentes partes del cerebro como desde el cerebro hacia los músculos y órganos en el cuerpo. El daño inicial se presenta en el hipocampo, la parte del cerebro encargada de formar memorias. Cuando las neuronas mueren, otras partes del cerebro se ven afectadas. En las etapas finales del Alzheimer, el daño se presenta repartido por todo el cerebro y el tejido cerebral se encoge significativamente. (Aging, 16 de mayo de 2017)

El tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte del paciente varía; si la persona es mayor de 80 años cuando se hace el diagnóstico, se estima que vivirá por otros 3-4 años. Si es más joven, se estima que vivirá 10 años más desde el diagnóstico debido al rápido deterioro de la enfermedad. Actualmente, el Alzheimer es la sexta causa de muerte más común en Estados Unidos. (Aging, 16 de mayo de 2017)

Según Kaiser Health News, en Estados Unidos,

“Una ley aprobada por el Congreso en diciembre y firmada por el presidente Barack Obama asignó \$3 mil millones a lo largo de 10 años para financiar la investigación de enfermedades cerebrales.” (News, Por qué es tan difícil hallar una cura para el Alzheimer, 2017)

Esto demuestra que se tiene un interés en este país y posiblemente en muchos otros para encontrarle cura a esta enfermedad.

“La ley, llamada Ley de Curas del Siglo 21 (21st Century Cures Act), también incluye dinero en forma de premios para estimular los ensayos del Alzheimer.” (News, Por qué es tan difícil hallar una cura para el Alzheimer, 2017)

También Kaiser Health News, data que muchos observadores aún mantienen la esperanza de otra prometedora droga anti-amiloide, Aducanumab, de Biogen, que en un ensayo temprano mejoró el deterioro cognitivo en un pequeño número de pacientes. Según Kaiser Health News, usando los escáneres PET, ahora los científicos pueden identificar las placas amiloides que se acumulan en el cerebro de un paciente años antes de que se desarrolle el Alzheimer. El estudio A4, por ejemplo, está probando Solanezumab en adultos que están acumulando placas amiloides, pero que no muestran signos externos de Alzheimer, como pérdida de memoria o deterioro cognitivo. (News, Por qué es tan difícil hallar una cura para el Alzheimer, 2017)

En Colombia, el doctor Rodolfo Llinás ha sido pionero en la neurociencia al ser líder en diversos estudios e investigaciones relacionadas con el funcionamiento del cerebro, el estudio del comportamiento del humano teniendo en cuenta sus procesos neurológicos y el ambiente que lo rodea, y el Alzheimer. En uno de sus libros, “El Cerebro y el Mito del Yo”, él empieza hablando de las propiedades del cerebro que permiten que este sea un sistema capaz de crear procesos cognitivos como coherencia, análisis, pensamiento crítico; propiedades esenciales con las cuales las neuronas funcionan correctamente. El libro intenta de cierta forma explicar el comportamiento humano como un conjunto de respuestas ante el ambiente exterior en relación con la neurociencia. (Llinás, 2003)

Por otro lado, se han hecho diversas investigaciones que proponen el uso de medicamentos para encontrarle una cura a la enfermedad pero que por razones biológicas, solo han logrado retrasar la progresión de la enfermedad y aliviar parcialmente los síntomas causados por la enfermedad. Estos medicamentos se han creado pensando en la forma como actúan las placas amiloides, los ovillos neurofibrilares y las proteínas en el cerebro de un paciente portador de la enfermedad. Con base en esto, se datan las posibles causas y curas para la enfermedad.

Pregunta de investigación

¿Por qué ha sido complejo encontrar una cura para el Alzheimer?

Objetivos

Objetivo general

Identificar las razones por las que no se ha encontrado una cura para el Alzheimer en la actualidad.

Objetivos específicos

1. Describir la forma en la que funciona el cerebro humano y la enfermedad Alzheimer.
2. Indagar sobre las diversas alternativas que se han planteado para tratar el Alzheimer.
3. Explicar los motivos por los cuales no se ha encontrado una cura para el Alzheimer a pesar de las alternativas que se han planteado.

CAPÍTULO I: Marco teórico

1. La demencia y el Alzheimer

La demencia es un síndrome que se manifiesta al deteriorar la memoria, el intelecto y el comportamiento de las personas, así como su habilidad y capacidad para realizar actividades del día a día. Este síndrome afecta en su mayoría a personas mayores, sin embargo, no es una consecuencia fija del envejecimiento. En la actualidad, alrededor de 50 millones de personas padecen demencia y cada año se registran alrededor de 10 millones de casos nuevos. La demencia es una de las principales causas de demencia del adulto mayor hoy en día. Tiene además un impacto social, económico, psicológico y físico significativo que no solo afecta a la persona que padece de este síndrome sino a su vez a las personas cercanas a estos.

La naturaleza de este síndrome se divide en dos, demencia crónica o demencia progresiva. Esto se define por el deterioro de las funciones cognitivas o, en otras palabras, la capacidad para progresar el pensamiento. La demencia puede afectar la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, aprendizaje, lenguaje y juicio de la persona que lo padece. La conciencia no se ve afectada. En ocasiones, el deterioro de la función cognitiva se ve acompañado por un descontrol emocional o social y por desmotivación. La demencia puede ser causada por ciertas enfermedades y lesiones que afectan al cerebro de forma primaria o secundaria, como la enfermedad de Alzheimer o los accidentes cerebrovasculares. La demencia afecta a cada persona de manera diferente dependiendo del impacto o que tan severa es la enfermedad padecida por el paciente. Los signos y síntomas de la demencia se pueden dividir en tres etapas: etapa temprana, etapa intermedia y etapa tardía. (Organization, Dementia, 2018)

Etapas temprana: a menudo pasa desapercibida porque se manifiesta levemente. Los síntomas más comunes incluyen la tendencia al olvido, pérdida de la noción del tiempo; desubicación espacial que puede ser incluso en lugares conocidos.

Etapas intermedia: a medida que la demencia evoluciona, los signos y síntomas se vuelven más evidentes y limitan más a la persona que padece el síndrome. Los síntomas que se pueden presentar en esta etapa son el olvido de acontecimientos recientes y nombres de las personas; falta de ubicación en su propio hogar; dificultad para comunicarse; empiezan a necesitar ayuda con el aseo

y cuidado personal; cambios de comportamiento. Un ejemplo común es que las personas en esta etapa dan vueltas por la casa y repiten las mismas preguntas mostrando un deterioro notorio en la memoria. (Pinto, Exeni, & Peñaloza, 2007)

Etapa tardía: en la última etapa de la enfermedad, las personas son casi que dependientes completamente de otros. Las alteraciones en la memoria son severas y los signos físicos se hacen más evidentes. Los síntomas más comunes presentados en esta etapa son desubicación incrementada en el tiempo y espacio; dificultad para reconocer familiares y amigos; necesidad de una ayuda recurrente con el cuidado personal; dificultad para caminar y alteraciones del comportamiento que pueden manifestarse a través de agresiones. (Aging, 16 de mayo de 2017)

La forma más común de demencia es el Alzheimer representando cerca del 60 % - 70% de los casos. Otras formas comunes de demencia son la demencia vascular, la demencia por cuerpos de Lewy (excesos de proteínas dentro de las células nerviosas) y la demencia frontotemporal (presentando una deterioración en el lóbulo frontal del cerebro). Se han encontrado casos en los que las personas sufren de más de un tipo de demencia coexistiendo estas de forma mixta. (Organization, Dementia, 2018)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS),

“La demencia afecta a unos 50 millones de personas, de estas, alrededor del 60% viven en países de ingresos bajos y medios. Se calcula que entre un 5% y un 8% mayor de 60 años o más sufre demencia.” (Organization, Dementia, 2018)

Aproximadamente, el 9% de las personas con demencia empiezan con síntomas de este padecimiento antes de los 65 años, siendo esta de inicio temprano. Se predice que el número total de personas con demencia se transformara en 80 millones para el 2030 y en 152 millones para el 2050 mostrando un incremento significativo en comparación con las cifras actuales. Se cree también que este incremento puede ser causado porque el número de personas con demencia tenderá a aumentar cada vez más dentro de los países en vía de desarrollo. (Organization, Dementia, 2019)

La cura para la demencia se encuentra actualmente inexistente. Sin embargo, existen diversos tratamientos que han mostrado mejoras en cuanto a los síntomas de los pacientes, aunque no se pueda revertir su evolución progresiva. En el momento se están llevando a cabo numerosas investigaciones y ensayos clínicos para encontrar una cura para este padecimiento. Existen también intervenciones que se pueden ofrecer para apoyar y mejorar la vida de las personas con demencia

y las personas que los rodean. La prevención también toma un rol importante al ser recomendado tener revisiones y visitas al doctor periódicas para evitar que se diagnostique tarde esta enfermedad.

La edad es el principal factor de riesgo de la demencia, aunque esta no sea una consecuencia que necesariamente se presente con el envejecimiento. Se ha encontrado con el paso de los años y a través de investigaciones, que el estilo de vida que lleva una persona puede afectar la edad en la que se empiezan a presentar los síntomas de la demencia. La inactividad física, la obesidad, las dietas poco saludables, el consumo de tabaco, el consumo nocivo de alcohol, la diabetes y la hipertensión, la depresión, el bajo nivel educativo, el aislamiento social y la inactividad cognitiva son factores de riesgo de esta enfermedad. (Organization, Dementia, 2019)

La demencia conlleva importantes factores sociales y económicos. Tratar a las personas que padecen este síndrome es altamente costoso. Según la OMS,

En 2015, el costo social total de la demencia a nivel mundial se estimó en US\$ 818,000 millones. Esta cuantía equivale al 1,1% del producto interior bruto (PIB) mundial. (2018)

La demencia también tiene efectos y repercusiones en las familias de las personas afectadas. Estas personas se someten a altos niveles de estrés y presiones físicas y emocionales las cuales pueden afectar también su salud mental. El Alzheimer es un desorden irreversible y progresivo que destruye lentamente la memoria y la agilidad del pensamiento crítico, así como la habilidad de llevar a cabo ciertas acciones. En la mayoría de los casos, los síntomas se empiezan a presentar a partir de los 65 años. En ocasiones inusuales, el Alzheimer de inicio temprano empieza a manifestarse a través de los síntomas entre los 30 y 60 años. (Organization, Dementia, 2019)

1.1. El cerebro y el Alzheimer

Un cerebro sano tiene billones de neuronas: células especializadas en procesar y transmitir información mediante señales químicas y eléctricas. El Alzheimer interrumpe y altera la comunicación entre las neuronas, causando una pérdida en la función de estas y por consiguiente, muerte celular. La mayoría de las neuronas están compuestas por tres partes: el cuerpo de la célula, múltiples dendritas y un axón. (Organization, Dementia, 2018)

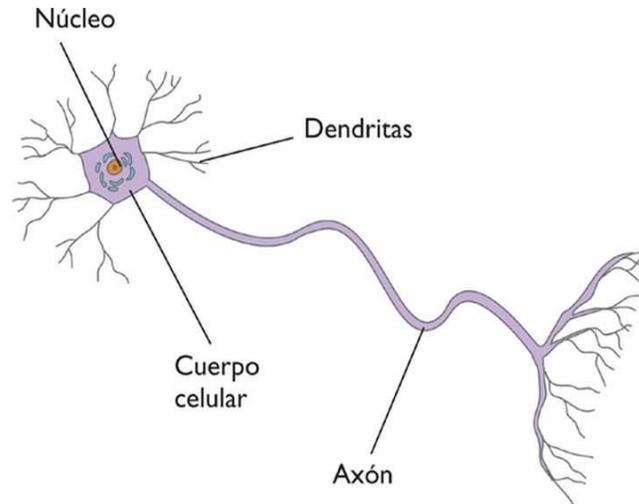


Ilustración 1. *Partes de una neurona.* Tomado de <https://respuestas.tips/partes-de-una-neurona/>

El cuerpo de la célula contiene el núcleo que alberga al plano genético encargado de dirigir y regular las actividades de la célula. Las dendritas son estructuras en forma de rama que se extienden desde el cuerpo de la célula y recolectan información proveniente de otras neuronas. El axón es una estructura con forma de cable ubicada en la punta final de la célula, opuesto a las dendritas. Se encarga de transmitir mensajes a otras neuronas. (Respuestas.tips, s.f.)

La función y esperanza de vida de las neuronas depende de varios procesos biológicos:

Comunicación

Cuando una neurona recibe señales eléctricas de otra neurona y libera químicos neurotransmisores a través de una conexión neuronal llamada sinapsis; este proceso crea señales químicas o eléctricas que pueden estimular o impedir actividad en la neurona que recibe la señal y ocurre normalmente a través de redes de células cerebrales. Se estima que una neurona alcanza a tener hasta 7,000 conexiones sinápticas con otras neuronas. (Organization, Dementia, 2018).

Metabolismo

El metabolismo es la descomposición de sustancias químicas y nutrientes dentro de una célula, es necesario para la función y la supervivencia de las células sanas. Para funcionar de manera adecuada, las células requieren energía que se presenta como oxígeno y glucosa que se obtienen de la sangre que circula por el cerebro. El cerebro tiene uno de los suministros de sangre de los órganos del cuerpo y consume hasta 20% de la energía que utiliza el cuerpo diariamente. (Organization, Dementia, 2018)

Reparación, remodelación y regeneración

Las neuronas han evolucionado para tener una vida larga y duradera de aproximadamente 100 años. Por este motivo, las neuronas deben mantenerse y repararse por sí mismas. Las neuronas remodelan o restauran frecuentemente sus conexiones sinápticas dependiendo de cuantos estímulos reciban de otras neuronas. En ocasiones puede que fortalezcan o debiliten sus conexiones sinápticas; así como también pueden descomponer conexiones con un grupo de neuronas y formar nuevas conexiones con otro grupo diferente. Los cerebros adultos pueden generar nuevas neuronas en un proceso llamado neurogénesis. La reestructuración de las conexiones sinápticas y la neurogénesis son importantes para el aprendizaje, la memoria y una posible reparación del cerebro. (Organization, Dementia, 2018)

Las células gliales son las más abundantes en el cerebro, se aproxima que, por cada 10 neuronas, hay una célula dentro del cerebro. Estas células vienen en diferentes formas: microglia, astrocitos y oligodendrocitos; estas preservan la función y salud de las neuronas. (Organization, Dementia, 2018)

La microglia tiene dos funciones, protege las neuronas de daños físicos y químicos; y es la responsable de limpiar sustancias externas y restos celulares del cerebro. Para cumplir con estas funciones, las células gliales con frecuencia ayudan con la transportación de las células de vasos sanguíneos. Juntas, las células gliales y las células de vasos sanguíneos regulan el balance dentro del cerebro para garantizar que funcione de la mejor manera. (Organization, Dementia, 2018)

1.2. ¿Cómo se ve afectado el cerebro por el Alzheimer?

El cerebro normalmente se encoge hasta cierto grado cuando una persona envejece, sin embargo, no se mueren cantidades significativa de neuronas. Un cerebro con Alzheimer, el daño se extiende por todo el cerebro y como efecto, múltiples neuronas dejan de funcionar correctamente, pierden la capacidad de hacer sinapsis con otras neuronas y eventualmente, mueren. El Alzheimer interrumpe los procesos vitales de las neuronas y sus respectivas conexiones que incluyen comunicación, metabolismo y reparación. Al principio, la enfermedad de Alzheimer destruye neuronas y sus conexiones en las partes del cerebro relacionadas con la memoria incluyendo la corteza entorrinal y el hipocampo. Posteriormente, se afectan áreas en la corteza cerebral que son las encargadas del lenguaje, el razonamiento y el comportamiento social. Eventualmente, las demás áreas se ven afectadas y con el tiempo, la persona portadora de esta enfermedad terminal pierde su habilidad de vivir y funcionar como un ser independiente. Por ejemplo, muchos cambios moleculares y celulares pueden ser observados en tejidos cerebrales con ayuda de un microscopio cuando estos ya han muerto. (Organization, Dementia, 2018)

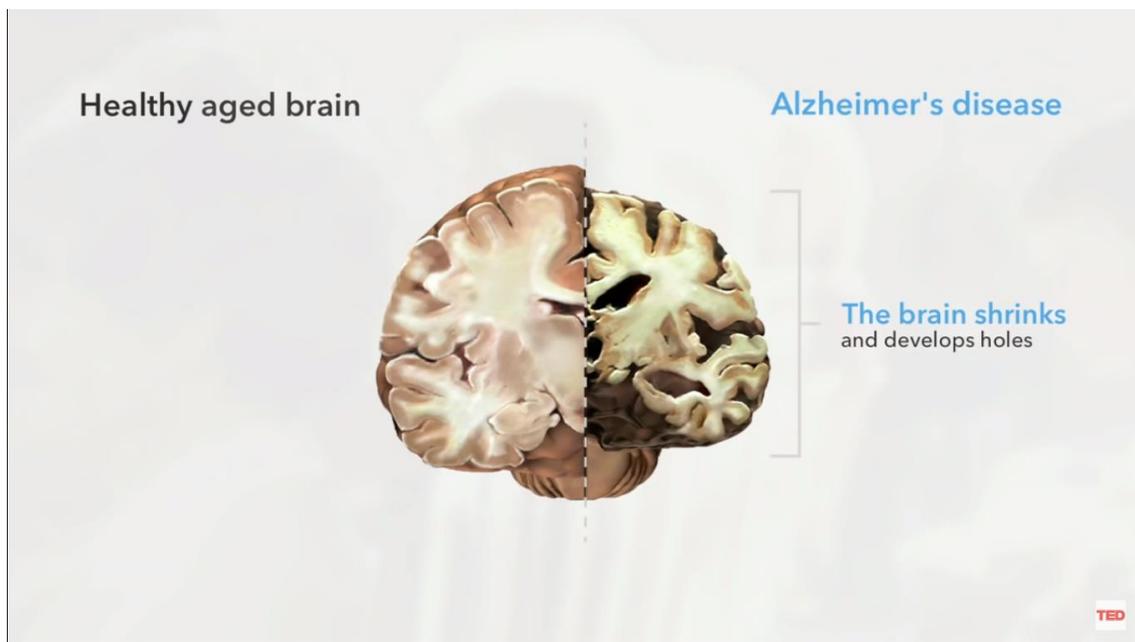
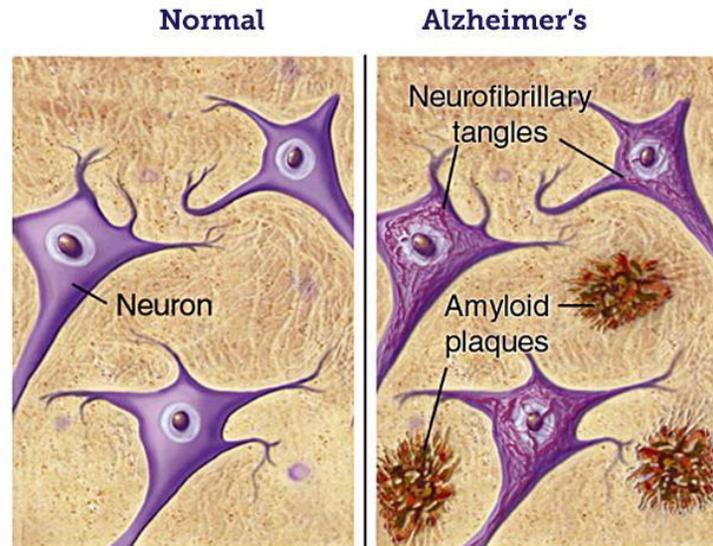


Ilustración 2. *El Alzheimer no es un envejecimiento normal, y podemos curarlo*
Consultado el 20 de mayo de 2019 desde <https://youtu.be/tkIg-SxPzTA>

Normal vs. Alzheimer's Diseased Brain



© 2000 by BrightFocus Foundation



Ilustración 3. Placas amiloides. *BrightFocus Foundation*. Tomado de <https://www.brightfocus.org/alzheimers-disease/infographic/amyloid-plaques-and-neurofibrillary-tangles>

La proteína beta-amiloide está directamente relacionada con el Alzheimer y viene en diferentes formas moleculares. Esta, se forma de la descomposición de proteínas más grandes llamadas proteínas precursoras de amiloide. Se cree que una de sus formas, la beta-amiloide 42, es tóxica por lo que causa la muerte de numerosas neuronas en el cerebro. (BrightFocus Foundation, 2018)

Cuando hay niveles anormales de esta proteína, las restantes se agrupan para formar placas que, se acumulan entre las neuronas y alteran la función celular.

Ovillos neurofibrilares

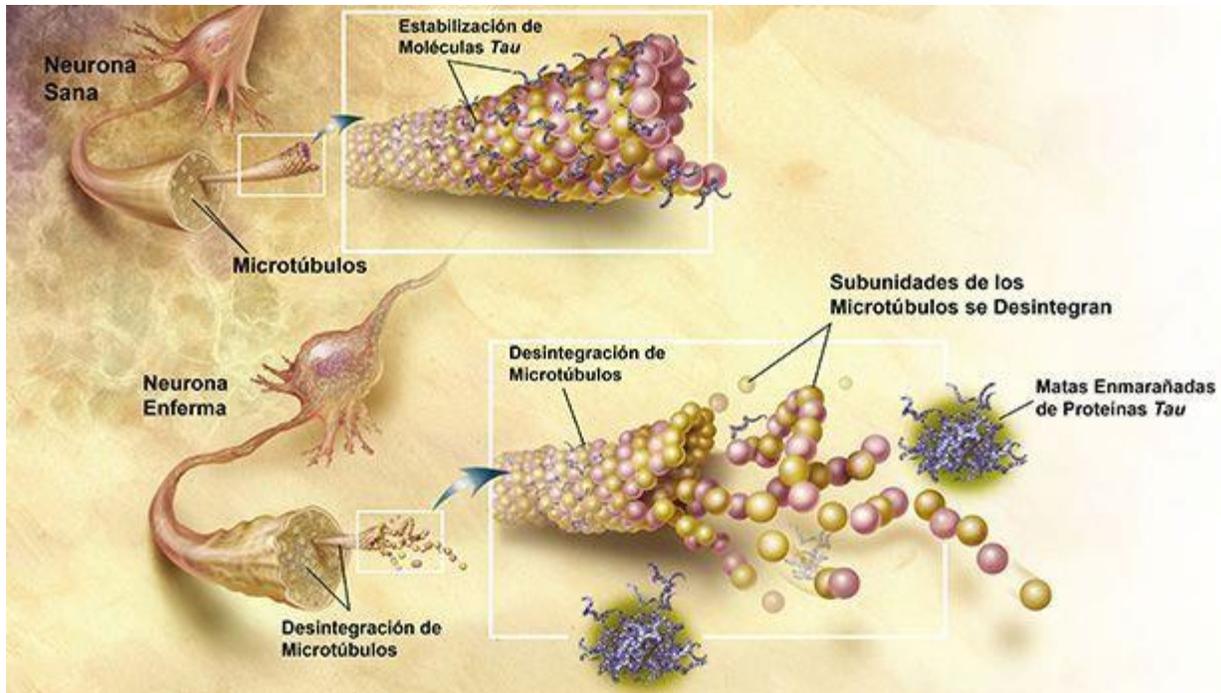


Ilustración 4. Ovillos neurofibrilares Protéine tau Alzheimer [Fotografía encontrada en Afabaix]. (Dakota del Norte.). Obtenido de <https://afabaix.org/en/content/otra-vez-un-farmaco-para-el-alzheimer-parece-prometeren-animales> (Fotografiado originalmente 2017, 31 de enero)

Los ovillos neurofibrilares son acumulaciones irregulares de una proteína llamada tau. Las neuronas sanas están sostenidas por estructuras internas llamadas microtúbulos, que ayudan a guiar nutrientes y moléculas del cuerpo celular hacia el axón y las dendritas. La proteína *tau* se enlaza a los microtúbulos y se estabiliza. Sin embargo, los cambios químicos anormales llevan a que el *tau* se desprege de los microtúbulos y se una a otra molécula de *tau*, formando hilos que ocasionalmente se fusionan para formar ovillos dentro de las neuronas. Estos ovillos bloquean el sistema de transporte de la neurona que a su vez daña la comunicación sináptica entre neuronas. (Mybaintest, 2019)

Nuevos estudios sugieren que los cambios en el cerebro relacionados con el Alzheimer pueden ser causados por la interacción compleja entre el *tau* anormal y las proteínas beta-amiloides, además de otros factores. El tau irregular se acumula en regiones específicas del cerebro que se encargan de formar, almacenar y recuperar recuerdos (la memoria). La beta-amiloide se agrupa en las placas entre neuronas. Mientras el nivel de beta-amiloides presentes en el cerebro aumenta y alcanza cierto punto, una rápida expansión de proteínas *tau* se va dando en el cerebro. (BrightFocus Foundation, 2018)

Inflamación crónica

Según el Instituto Nacional de Cáncer, “la inflamación crónica es una respuesta fisiológica normal que causa que sane el tejido lastimado. Un proceso inflamatorio empieza cuando los compuestos químicos son liberados por el tejido dañado. Como respuesta, los glóbulos blancos producen sustancias que hacen que las células se dividan y crezcan para reconstruir el tejido para ayudar a reparar la lesión. Una vez que sane la herida, terminará el proceso inflamatorio.” Diversas investigaciones sugieren que la inflamación crónica puede ser causada por la acumulación de células gliales que sirven para mantener el cerebro libre de desechos. En un cerebro sano, la microglia ingiere y destruye los desechos y toxinas presentes. En un cerebro con Alzheimer, la microglia no funciona correctamente, no elimina residuos y acumulaciones de proteínas como las placas beta-amiloides. En la actualidad no se conoce la razón por la que estas proteínas empiezan a fallar.

Un estudio específico se centra en el gen TREM2. Normalmente, este gen se encarga de presionar a las células de microglia para despejar el cerebro de placas beta-amiloides. (INSTITUTO NACIONAL DE CÁNCER, 2015)

2. Posibles causas del Alzheimer

Los científicos creen que existen varios factores que puedan causar la enfermedad o que incluso aumenten la probabilidad de que una persona padezca Alzheimer. Estos factores son la edad, la genética, el estilo de vida y algunos factores ambientales. Es importante resaltar que estas características se expresan de forma diferente en cada persona por lo que no siempre se pueden predecir. La edad es el factor de riesgo más conocido y el que se manifiesta más rápido. Según la sociedad nacional del envejecimiento, el número de personas con Alzheimer se duplica cada cinco años después de que la persona portadora de la enfermedad pase los 65 años. Alrededor de un tercio de la población sobre los 85 años padece Alzheimer. La edad también contribuye a que ciertas partes del cerebro se atrofién e inflamen con diferentes velocidades en la deterioración, también se puede causar la producción de ciertas moléculas llamadas “radicales libres” y a la descomposición de las células que producen energía únicamente. (National Institute on Aging, 2017)

La genética influye por otro lado de manera importante en el desarrollo de la enfermedad pues el Alzheimer es una enfermedad hereditaria. Hay dos tipos de Alzheimer (de inicio tardío y de

inicio temprano), y ambos tienen un componente genético relevante. Algunas diferencias entre el Alzheimer de inicio tardío y el Alzheimer de inicio temprano son:

Tabla 1.

¿Qué causa la enfermedad del Alzheimer?

Alzheimer de inicio tardío	Alzheimer de inicio temprano
Los signos aparecen por primera vez a mediados de los 60 años de una persona Tipo más común	Los signos aparecen por primera vez entre los 30 y los 60 años de una persona. Muy raro
Puede implicar un gen llamado APOE ε4	Generalmente es causada por cambios genéticos transmitidos de padres a hijos.

National Institute on Aging. (22 de mayo de 2017). Tomado de <https://www.nia.nih.gov/health/what-causes-alzheimers-disease>

Los investigadores no han encontrado un gen específico que cause directamente la forma de inicio-tardío de la enfermedad. Sin embargo, un factor de riesgo genético—que tiene una forma del gen de la apolipoproteína E (APOE) en el cromosoma 19—aumenta el riesgo de una persona. APOE viene en varias formas diferentes, o alelos: APOE ε2 es relativamente raro y puede proporcionar alguna protección contra la enfermedad. Si la enfermedad de Alzheimer se presenta en una persona con este alelo, por lo general se desarrolla más tarde en la vida que en alguien con el gen APOE ε4. APOE ε3, el alelo más común, se cree que juega un papel neutral en la enfermedad—ni disminuir ni aumentar el riesgo. APOE ε4 aumenta el riesgo de la enfermedad de Alzheimer y también se asocia con una edad más temprana de aparición de la enfermedad. Una persona tiene cero, uno o dos alelos APOE ε4. (National Institute on Aging, 2017)

Tener más alelos APOE ε4 aumenta el riesgo de desarrollar Alzheimer. APOE ε4 se le domina como gen riesgo-factor porque aumenta el riesgo de una persona de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, heredar un alelo APOE ε4 no significa que una persona definitivamente desarrollará Alzheimer. Algunas personas con un alelo APOE ε4 nunca contraen la enfermedad, y

otras que desarrollan Alzheimer no tienen alelos APOE ϵ 4. Las personas con Alzheimer en una etapa leve, lo desarrollan entre los 30 y 60 años, representando menos del 10 por ciento de todas las personas con Alzheimer. Algunos casos son causados por un cambio hereditario en uno de los tres genes, resultando en un tipo conocido como enfermedad de Alzheimer familiar temprano-inicio, o FAD. (National Institute on Aging, 2017)

Para otros casos de Alzheimer temprano-inicio, la investigación sugiere que puede haber un componente genético relacionado con factores que no sean estos tres genes. Un niño cuya madre biológica o padre porta una mutación genética para el FAD temprano-inicio tiene una probabilidad 50/50 de heredar esa mutación. Si la mutación es de hecho hereditaria, el niño tiene una probabilidad muy fuerte de desarrollar FAD temprano-inicio. El FAD temprano-inicio es causado por cualquiera de un número diferente de mutaciones de un solo gen en los cromosomas 21, 14, y 1. Cada una de estas mutaciones hace que se formen proteínas anormales. Las mutaciones en el cromosoma 21 causan la formación de proteína precursora amiloide anormal (APP). Una mutación en el cromosoma 14 hace que se produzca una presenilina anormal 1, y una mutación en el cromosoma 1 conduce a una presenilina anormal 2. (National Institute on Aging, 2017)

Cada una de estas mutaciones juega un papel en la descomposición de APP, una proteína cuya función precisa aún no se entiende completamente. Esta descomposición es parte de un proceso que genera formas dañinas de placas amiloides, un sello distintivo de la enfermedad de Alzheimer. Factores de salud, medio ambiente y estilo de vida

La investigación sugiere que una serie de factores más allá de la genética puede desempeñar un papel en el desarrollo y curso de la enfermedad de Alzheimer. Existe un gran interés, por ejemplo, en la relación entre el deterioro cognitivo y las afecciones vasculares como las enfermedades cardíacas, los accidentes cerebrovasculares y la hipertensión arterial, así como en condiciones metabólicas como la diabetes y la obesidad. (National Institute on Aging, 2017)

Hay evidencia de menor riesgo de la enfermedad asociado a las personas que sufren de hiperuricemia (exceso de ácido úrico en la sangre (Mayo Clinic, s.f.)), que consume tabaco y café, consumo moderado de alcohol, ejercicio físico, terapia hormonal y buena reserva cognitiva (buena memoria). Y se cree que hay un menor riesgo de desarrollar la enfermedad del Alzheimer asociado al mayor consumo de vitamina E, té, consumo de Marihuana moderado, y AINE, y de menor riesgo asociado a dieta mediterránea. (Elsevier, s.f.)

3. Posibles curas para el Alzheimer

En la actualidad, no existe una cura para la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, existen medicamentos que regulan o controlan sus síntomas cierto tiempo y principalmente en las primeras etapas de la enfermedad. Algunos tratamientos ayudan a controlar la agitación, la depresión o los síntomas psicóticos (alucinaciones o delirios) que pueden ocurrir cuando la enfermedad progresa. A continuación, se mencionan algunos de estos medicamentos:

Inhibidores de la Colinesterasa

Esto ayuda a retrasar la progresión del deterioro cognitivo, tiene más efectividad en la etapa temprana de la enfermedad. Algunos ejemplos son; “Razadyne” y “Exelon” para regular los síntomas en la etapa temprana y “Aricept” para regular los síntomas de las etapas temprana y tardía.



Ilustración 5. Razadyne. Indiamart. Tomado de <https://www.indiamart.com/proddetail/razadyne-10953946797.html>

Razadyne: este medicamento es un inhibidor de un tipo de colinesterasa llamado acetilcolinesterasa. Su función es aumentar la producción de una sustancia en el cerebro llamada acetilcolina que es necesaria para la memoria y el pensamiento. La usan las personas con Alzheimer en una etapa temprana.



Ilustración 6. Exelon. Cima.aemps.es. Tomado de https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/98066020/P_98066020.html.pdf

Exelon: Al igual que el Razadyne, este medicamento es un inhibidor de la acetilcolinesterasa. Su función es aumentar la producción de la acetilcolina, necesaria para la memoria y el pensamiento. La usan las personas con Alzheimer en una etapa temprana. (Cima.aemps.es, s.f.) (Portafolio, 2015)



Ilustración 7. Aricept. HealthyPlace. Tomado de <https://www.healthyplace.com/alzheimers/medications/aricept-cholinesterase-inhibitor>

Aricept: Al igual que el Razadyne y el Exelon, el Aricept es un inhibidor de la acetilcolinesterasa. Su función es aumentar la producción de la acetilcolina, necesario para la memoria y pensamiento. La usan las personas con Alzheimer en una etapa temprana e intermedia. (HealthyPlace, 2019)

Donepezil para pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer. (Cochrane, 2018)

Inhibidores de glutamato

El glutamato esta normalmente involucrado con el aprendizaje y la memoria, medicamentos como la “Namenda” regulan la producción del glutamato para mejorar los síntomas. (BrightFocus Foundation, 2018).

Namenda: Este medicamento reduce la actividad anormal en el cerebro (como la producción anormal de la proteína *Tau*) y puede mejorar la capacidad para pensar y recordar de las personas que padecen Alzheimer.

Mentamina: pertenece a una clase de medicamentos llamados antagonistas del receptor de NMDA. Funciona al reducir la actividad anormal en el cerebro. Este medicamento puede mejorar la capacidad para pensar y recordar, también puede desacelerar la pérdida de estas capacidades en las personas que tienen AD. (MedlinePlus, 2019)

Debido a que el Alzheimer se divide en dos etapas que involucran y presentan diferentes síntomas y deterioros en el cerebro, el desarrollo cognitivo y la motricidad, no ha sido posible encontrar aún la cura para esta enfermedad. La enfermedad se manifiesta diferente en todas las personas y la forma, al igual que la progresión, de los síntomas también pueden variar.

4. Investigaciones

Muchos estudios e investigaciones se han ido desarrollando en los últimos años e incluso décadas en torno al Alzheimer y a encontrar su cura. Para intentar curar dicha enfermedad, se ha experimentado en roedores, se han creado diversos medicamentos que retrasan la rápida progresión de la enfermedad y otros que mejoran los síntomas de la enfermedad. Otra investigación relevante que ha logrado evolucionar significativamente, es la de las cetonas y los agentes neurotrópicos que combaten el Alzheimer. Por otro lado, algunos científicos han investigado sobre los efectos que causan algunas plantas como la marihuana en relación con la progresión de la enfermedad. Además, se han hecho estudios que intentan iniciar la producción de anticuerpos que ataquen las placas beta-amiloides y de esta manera restablecer los efectos de la enfermedad. Hay efectos sociales y factores que afectan la propagación y progreso de esta enfermedad, y se cree que, aplicando ciertos cambios en la sociedad, el número de personas que contraerían esta enfermedad, disminuiría. (Duthey & Tanna, 2013)

En la parte de la metodología de este trabajo investigativo se profundizará en las investigaciones hechas o en proceso que intentan encontrar una cura para el Alzheimer.

5. Estadísticas

Cada 65 segundos, una persona desarrolla Alzheimer en Estados Unidos. En el 2018, más de 5 millones de estadounidenses sufrieron de Alzheimer. Se estima que para el año 2050, cerca de 14 millones (13.8 millones aproximadamente) de personas en Estados Unidos que superan los 65 años podrían vivir con la enfermedad. Se aproxima que hay 46.8 millones de personas que viven con la enfermedad de Alzheimer y con otras demencias a nivel global. Para el 2030, se estima que este número supere los 74,7 millones y para el 2050, las tasas podrían superar los 131,5 millones. (BrightFocus Foundation, 2017)

Los números y las cifras también indican que el Alzheimer es una enfermedad que implica muchos recursos económicos. 1 de cada 3 adultos muere a causa de algún tipo de demencia, y que afecta a uno de cada diez adultos mayores. Estos costos son por tratamientos, investigación, sustento de cuidadores, terapias hacia el paciente y su cuidador, entre otros gastos. “Si los costos de cuidado de la demencia fuera como la economía de un país, sería el décimo octavo más grande del mundo, clasificándose entre Turquía e Indonesia.” (Alzheimer's Association, 2018)

Los costos de la enfermedad crecen continuamente de manera preocupante y rápida. “Si fuera una empresa, sería la mayor del mundo por ingresos anuales, superando Walmart (\$414 mil millones de dólares) y Exxon Mobil (\$311 mil millones de dólares).” (Alzheimer's Association, 2018)

Según la Organización Mundial de la Salud,

“En el mundo entero hay unos 50 millones de personas que padecen demencia, y cada año se registran cerca de 10 millones de nuevos casos.”

La enfermedad de Alzheimer, representa entre el 60% y un 70% de los casos de demencia a nivel mundial. (Organización Mundial de la Salud, 2019) Esto representaría alrededor de 32.5 millones de personas en el mundo que padecen Alzheimer, lo que significa que según las cifras, una de cada 2'275,000 personas sufre de Alzheimer. Según esto, 0.46% de la población tiene Alzheimer.

Según el Ministerio de Salud de Colombia, 47,197 personas fueron atendidas por Alzheimer en el 2015, representando un 0.97 de la población Colombiana en dicho año. (Ministerio de Salud de Colombia, 2017)

CAPÍTULO II: Metodología de la investigación

Con el fin de darle una respuesta analítica a la pregunta de investigación planteada en este trabajo, se desarrollará una investigación de carácter cuantitativo haciendo uso de instrumentos informáticos como documentos estadísticos y de indagación de carácter científico. Según la Real Academia Española, una estadística es "estudio de los datos cuantitativos de la población, de los recursos naturales e industriales, del tráfico o de cualquier otra manifestación de las sociedades humanas. También es la rama de la matemática que utiliza grandes conjuntos de datos numéricos para obtener inferencias basadas en el cálculo de probabilidades." (Real Academia de la Lengua Española, 2014)

Para esto es fundamental definir que es la investigación cuantitativa y cuáles son sus características.

“La metodología cuantitativa utiliza la recolección y el análisis de datos para contestar preguntas de investigación y probar hipótesis, confía en la medición numérica, el conteo y el uso de estadística para establecer con exactitud patrones de comportamiento en una población.” (López, s.f.).

Este tipo de metodología se caracteriza por ser objetiva, inferir más allá de los datos, por ser deductiva, orientada al resultado y no al proceso, con datos “sólidos y repetibles”. (Eumed.net. Enciclopedia virtual, s.f.)

Dentro de la metodología cuantitativa existen diversos tipos de investigación para desarrollar esta. En este trabajo, se abordará una investigación de tipo histórico. “Este tipo de investigación busca reconstruir el pasado de la manera más objetiva y exacta posible, para lo cual de manera sistemática recolecta, evalúa, verifica y sintetiza evidencias que permitan obtener conclusiones válidas a menudo derivadas de hipótesis.” Esta investigación se caracteriza por depender de datos observados o planteados por otros y de otras fuentes. Este método es útil para recolectar información necesaria para analizarla en conjunto con lo propuesto en el marco teórico y así darle respuesta a la pregunta. (Eumed.net. Enciclopedia virtual, s.f.)

El objetivo principal de la presente investigación es identificar las razones por las que no se ha encontrado una cura para el Alzheimer en la actualidad, y esto se pretende lograr mediante la lectura, comprensión y análisis de datos. Existen numerosas investigaciones, estudios, artículos y publicaciones que podrían ser de gran utilidad para ampliar el conocimiento que se tiene del

Alzheimer y de lo que anteriormente se ha hecho para intentar encontrarle una cura. Es importante informarse sobre esto para poder responder la pregunta. La respuesta deberá ser de carácter inferencial pues no existe una cura para este padecimiento en la actualidad. Finalmente, los datos después de ser analizados serán tabulados y presentados de dicha manera con el fin de comunicar de manera clara y concreta el estudio que se realizó.

1. Análisis

Productos farmacéuticos

En la actualidad, existen diversos medicamentos aparte de los mencionados anteriormente que utilizan diferentes enfoques a los que usan los ya aprobados y utilizados para aliviar los síntomas del Alzheimer. Estos siguen siendo investigados para tratar los síntomas de esta enfermedad y encontrar una posible cura. Expertos calculan que en este momento se están desarrollando alrededor de 100 compuestos para este propósito. Estos, se centran en terapias que traten una variedad de proteínas como la A β , tau y P-tau y además, las plaquetas A β . La siguiente tabla pone en lista algunos de los medicamentos en desarrollo.

Tabla 2.

Desarrollo de ciertos medicamentos.

Nombre de la droga	Indicación	Distribuidora	Estado de desarrollo
ABT-126 (inhibidores de la acetilcolinesterasa)	Enfermedad de Alzheimer	Abbott	Fase 2
ABT-126	Enfermedad de Alzheimer	Abbott	Fase 2
LY2886721	Enfermedad de Alzheimer	Eli Lilly and Company	Fase 1
AZD3480	Enfermedad de Alzheimer	Targacept Inc.	Fase 2
AVP-923 (dextrometorfano y quinidina)	Enfermedad de Alzheimer, leve discapacidad cognitiva	Avanir Pharmaceuticals	Fase 2
MABT5102A	Enfermedad de Alzheimer	Genentech	Fase 2

AZD5213	Enfermedad de Alzheimer	AstraZeneca	Fase 2
gantenerumab	Enfermedad de Alzheimer	Hoffmann-La Roche	Fase 3
AAB-003 (PF-05236812)	Enfermedad de Alzheimer	Pfizer	Fase 1
BMS-241027	Enfermedad de Alzheimer	Bristol-Myers Squibb	Fase 1
MABT5102A	Enfermedad de Alzheimer	Genentech	Fase 2
BIIB037	Enfermedad de Alzheimer prodrómica o leve	Biogen Idec	Fase 1
GSK2647544	Enfermedad de Alzheimer	GlaxoSmithKline	Fase 1

Nota: Tabla traducida, adaptada y tomada de Evaluation of Medicinal Products (EMA) <http://www.ema.europa.eu/ema/108> and the US Food and Drug Administration (FDA) <http://www.fda.gov/109>

Inmunoterapia

Los mecanismos que llevan al desarrollo de la enfermedad del Alzheimer están posiblemente limitados por el efecto de la inmunización (proceso en el que una persona se hace inmune a las enfermedades). Durante la última década, las industrias farmacéuticas se han esforzado por eliminar las proteínas A β de los cerebros de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer a través de la administración de antígenos A β (vacunación activa) o anticuerpos anti-A β . (National Institute on Aging, 2017)

Inmunoterapia activa

Se basa en resultados de experimentos de modelos animales. En el primer ensayo clínico en fase I con humanos se administró una vacuna activa con dosis múltiples de A β 42 en adyuvante (AN1792 y QS-21) en 80 pacientes con demencia leve a moderada. Un porcentaje significativo de pacientes desarrollaron anticuerpos contra la proteína A β , aunque en diferentes lapsos de tiempo

y sin presentar efectos secundarios. Tras el éxito de este ensayo, se diseñó y realizó un ensayo de fase II en 2001 con 372 pacientes para evaluar la eficacia de esta nueva droga. Este juicio fue detenido después de que se reportaran eventos adversos o efectos secundarios graves que contribuyó a que desarrollaran meningoencefalitis (Según Mayo Clinic, como la inflamación de las membranas de la médula espinal y el cerebro, usualmente a causa de una infección) 18/298 pacientes, representado estos un 6%. (MAYOCLINIC, 2019)

Aunque el ensayo se detuvo antes del tiempo estipulado, los resultados de las biopsias *post-mortem* de los pacientes mostraron una significativa reducción de las proteínas A β en algunos pacientes, así también como reducción significativa de las placas en las regiones corticales del cerebro (corteza craneal). Dichas placas mostraron un aspecto particular que sugería fagocitosis de microglia. La fagocitosis es uno de los procesos biológicos donde una célula ingiere otras partículas de un tamaño mayor o igual a 0,5 μ m. Las microglías son células gliales que aseguran la defensa inmunitaria del sistema nervioso central. (CCM Salud, 2019)

Inmunoterapia pasiva

La inmunización pasiva también se ha investigado principalmente con dos ensayos clínicos importantes, ambos norteamericanos. Los dos primeros ensayos se realizaron en individuos con Alzheimer leve a moderado. En este gran ensayo de fase III, a los pacientes se les administró por vía intravenosa una dosis del anticuerpo monoclonal A β recombinante dirigido contra el extremo N de A β (Bapineuzumab). El anticuerpo ha demostrado disminución en las placas amiloides en modelos de ratón.

Los resultados clínicos con bapineuzumab fueron equívocos en términos de beneficio cognitivo. Esto sucede porque aparece el ARIA-E (anomalías en la formación de imágenes de los amiloides) y ARIA-H (depósitos de hemosiderina: fuente de hierro para la síntesis de hemoglobina y otros procesos que requieren hierro), causando preocupaciones sobre la seguridad de estos anticuerpos dirigidos contra el extremo norte de la proteína A β . (OSMAN, s.f.)

Una posible explicación para que se den las apariciones de ARIA-E o ARIA-H, inducidos por bapineuzumab es que estos se dirigen a las partes insolubles de la proteína A β . Los ensayos mostraron algunos signos de ralentización/retraso del deterioro cognitivo. Las estadísticas encontraron un 34% menos de deterioro mental en la enfermedad de Alzheimer leve pacientes en

comparación con los que recibieron un tratamiento con placebo durante 18 meses. Sin embargo, expertos consideran que se necesitan estudios adicionales.

(Duthey & Tanna, 2013)

Medicamentos para la modificación y prevención de enfermedades

Los ensayos clínicos de medicamentos dirigidos a atacar la proteína tau están en sus fases iniciales. Al atacar la proteína tau, el medicamento apunta a estabilizar los micro túbulos, lo que ayuda con el transporte de nutrientes esenciales e información entre células. Cuando las proteínas tienen un mal funcionamiento, los microtúbulos se rompen y la proteína se acumula en enredos. Al final del ensayo, se encontró una mejora en el rendimiento cognitivo en modelos animales. Bristol-Myers Squibb, quien desarrolló el medicamento, ha comenzado a inscribir a pacientes en un ensayo clínico de fase I en personas con Enfermedad de Alzheimer leve. Otros medicamentos como los inhibidores de la secretasa, demostraron empeorar la capacidad cognitiva.

Otra terapia con medicamento es la quelación de metales que pretende atacar los iones metálicos que son neurotóxicos, como el zinc y el cobre, que se acumulan en el cerebro con la vejez. La investigación ha demostrado que estos metales causan que se produzcan más amiloides y que la mezcla de los dos, amiloides y los iones metálicos, da como resultado la producción de peróxido de hidrógeno, que a su vez provoca daños oxidativos.

El Clioquinol, un antibiótico, que actúa como un agente quelante o destructor de metales, facilita la eliminación de iones metálicos y tiene la posibilidad de retardar la progresión del Alzheimer y modificar la patología de la enfermedad. Los inhibidores de la colinesterasa, son actualmente los únicos ampliamente aprobados para el tratamiento de la enfermedad y otras.

La acetilcolinesterasa, que descompone la acetilcolina en la hendidura sináptica (entre las conexiones neuronales) y por consecuente aumenta los niveles de acetilcolina en el cerebro, compensan la pérdida de neuronas que se comunican a través de esta enzima y parece disminuir el deterioro cognitivo.

La Memantina, que trabaja para inhibir los efectos en el cerebro del neurotransmisor glutamato, se ha lanzado en los Estados Unidos y en algunos países europeos pero aún no se comprueba que tan efectivo es.

Estudios

Existen diversos estudios que intentan encontrarle una cura a la enfermedad del Alzheimer. Aquí se mencionaran algunos de estos que han servido de referentes en cuanto los enfoques que se han tomado para encontrarle una cura a la enfermedad.

i. Resultados de los estudios de los inhibidores de la Colinesterasa

Respecto a los estudios relacionados con los inhibidores específicamente en los medicamentos conocidos como donepezilo, dos de galantamina, una de rivastigmina y dos de memantina. En 3093 pacientes que tomaron los medicamentos versus 2090 pacientes que recibieron placebo, durante aproximadamente seis meses; no se observaron beneficios conductuales o funcionales en los efectos cognitivos en la escala de evaluación de la enfermedad, excepto con 10 mg diarios de donepezilo, cuyos pacientes presentaron una leve mejoría. En comparación con el placebo, hubo más abandonos y eventos adversos (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea e insomnio) con los inhibidores de la colinesterasa, pero no con memantina (inhibidor del glutamato). (Elsevier Ltd, 2007)

En otros estudios, se informaron diferentes resultados cuando la memantina se investigó de forma aleatoria. Hubo entonces un estudio por parte del profesor Porsteinsson controlado en 433 pacientes con Alzheimer leve a moderada, en el que la combinación no se encontró estadísticamente superior a la monoterapia con AChEI (inhibidor de la acetilcolinesterasa). Los resultados aparentemente contradictorios de los dos estudios de Tariot y Porsteinsson han llevado a ciertas incertidumbres en la recomendación de la combinación de estos tratamientos. (Parsons, Danysz, & Dekundy, 2013)

Los inhibidores de la colinesterasa y la memantina producen pequeños beneficios en la cognición en pacientes con demencia vascular (causada por una serie de pequeños accidentes cerebrovasculares durante un período de tiempo prolongado, (DrTango, Inc., 2018)) de leve a moderada. Los datos son insuficientes para apoyar el uso generalizado de estos fármacos en la demencia vascular. Se necesitan análisis de pacientes individuales para identificar subgrupos de pacientes con demencia vascular que podrían beneficiarse. (Elsevier Ltd, 2007).

En el momento no se ha demostrado que los inhibidores de la Colinesterasa ayuden a las personas con Alzheimer en todos los casos a sobrellevar mejor la vida cotidiana. Tampoco está claro si estos medicamentos pueden ayudar con los problemas de salud mental asociados con el

Alzheimer, como la depresión o la ansiedad. Todavía no ha sido posible determinar si los medicamentos pueden mejorar la calidad de vida relacionada con la enfermedad y retrasar el traslado a un asilo de ancianos. Tampoco se sabe si la edad, el sexo o las condiciones de acompañamiento podrían influir en los efectos de los fármacos. Ninguna de las tres sustancias puede decirse que es mejor que las otras. Se encontró que los tres inhibidores de la Colinesterasa tienen un efecto más fuerte cuando se toman en dosis moderadas a altas que cuando se toman en dosis muy bajas. Sin embargo, el donepezilo ya tiene un efecto en dosis más pequeñas, mientras que las dosis pequeñas de galantamina y rivastigmina probablemente no lo tengan. (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2017)

ii. AINE (Antiinflamatorios no esteroideos)

Este estudio está evaluando medicamentos antiinflamatorios que podrían actuar para curar la enfermedad de Alzheimer. Los resultados preliminares fueron prometedores, sin embargo, los investigadores se abstienen de recomendar los AINE, dada la toxicidad (gastrointestinal, úlceras, toxicidad renal, hipertensión) asociada al tomar estos medicamentos.

i. Antioxidantes.

Los datos patológicos indican que el estrés oxidativo y la acumulación de los radicales libres resultan en un daño neuronal en el cerebro y hay varios estudios que evalúan los efectos de los compuestos antioxidantes de estos. Además la vitamina E y la selegelina parecen retrasar la progresión de la enfermedad pues presentan alguna mejora en la cognición, la capacidad funcional y comportamiento de las personas portadoras de la enfermedad.

ii. Hormonas.

Los posibles usos de la terapia de reemplazo hormonal para tratar el Alzheimer se deriva de observaciones epidemiológicas, clínicas y neuropatológicas que aún están curso. Las mujeres tienen un mayor riesgo que los hombres de desarrollar esta enfermedad, y esto se explica porque la menopausia lleva a la deficiencia de estrógenos en el organismo, mientras que los hombres se benefician de los estrógenos como la testosterona. Se considera que el estrógeno tiene numerosos

beneficios, pues actúa como antioxidante y tiene propiedades anti-inflamatorias. Además, interactúa con neurotransmisores como la acetilcolina que altera la apolipoproteína que podría disminuir el riesgo de desarrollar dicha enfermedad. Los estudios aún están en curso y deben evaluar el tipo, tiempo, efecto con colinérgicos (relacionado con nutrientes). (Viña & A., 2010)

Otros agentes

Se han estado estudiando otros agentes farmacológicos como Gingko biloba, un extracto vegetal que contiene numerosas propiedades farmacológicas, algunas que podrían ser antioxidantes, antiinflamatorios o neurotransmisores moduladores. Esta investigación sugiere que el uso de ginkgo biloba proporciona más pequeños efectos que los de los colinérgicos. Actualmente se desconoce cuál de los componentes contribuye a los efectos de mejora cognitiva. (Duthey & Tanna, 2013)

Oportunidades de investigación en nuevas intervenciones farmacéuticas

Las terapias colinérgicas solo producen un alivio temporal en los síntomas de la enfermedad, y no es posible predecir qué tipo de pacientes responderán a estas terapias. Tampoco está claro si los pacientes que no responden a un inhibidor de la anticolinesterasa responderán a otro inhibidor. También puede ser necesario realizar más ensayos clínicos comparativos de estos agentes para determinar cuál agente ofrece el mayor beneficio y causa menos resistencia. También existe la necesidad de mejores escalas para los síntomas no cognitivos. Hacen falta más ensayos comparativos que evalúan múltiples medicamentos colinérgicos como terapia de combinación con diferentes clases de medicamentos. (Duthey & Tanna, 2013)

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad compleja con síntomas neurosicóticos y de comportamiento, y el manejo rara vez responde solo a los medicamentos. Es necesario estudiar las funciones y actividades de la vida diaria para encontrar otras alternativas de tratamiento. La enfermedad de Alzheimer también es propensa a factores ambientales y sociales externos que aún no se entiende cómo afectan a cada paciente.

Brechas entre la investigación actual y los posibles problemas de investigación que podrían marcar la diferencia

Expertos recomiendan hacer mejoras dentro del ámbito de la evaluación del estado psicológico, biológico y físico de los pacientes. (News, Por qué es tan difícil hallar una cura para el Alzheimer, 2017)

- i. Mejora de la detección y evaluación de la enfermedad de Alzheimer, especialmente en los síntomas prodromales en etapas tempranas.
- ii. Necesidad de utilizar biomarcadores (indicadores de estados biológicos) validados para medir y monitorear la progresión de la enfermedad.
- iii. Trabajar en la estandarización de los biomarcadores actuales en los criterios de investigación para que se use solo uno como ejemplo.
- iv. Dentro del campo de la terapia farmacológica, existe una necesidad de crear medicamentos con mayor capacidad para mejorar la cognición o al menos ralentizar la progresión de la demencia
- v. Existe la necesidad de crear tratamiento farmacológico para los síntomas no cognitivos, incluyendo la psicosis, agitación, posible depresión y los trastornos del sueño que sean más efectivos que los actuales.

Barreras que impiden cerrar la brecha farmacéutica

1. El acceso al tejido cerebral humano que permita encontrar nuevas vías para la enfermedad de Alzheimer desde la genética hasta la expresión génica y la metilación.
2. Falta de objetivos validados. El Alzheimer requiere un diagnóstico clínico, y en la actualidad, no existen pruebas confiables para confirmar este diagnóstico. El diagnóstico definitivo solo puede hacerse postmortem al mirar el tejido cerebral. Todavía se necesita investigación adicional a nivel neurocientífico básico. El problema para llevar a cabo estas investigaciones es el alto riesgo y la falta de marcadores para aumentar la confianza para pasar de la fase II a grandes ensayos de fase III. (News, Por qué es tan difícil hallar una cura para el Alzheimer, 2017)
3. Falta de modelos animales. No hay buenos modelos animales que reflejen el estado de la enfermedad. Los modelos que existen solo modelan aspectos de patología, como por ejemplo el amiloide. Igualmente es importante evaluar el comportamiento, la neuroimagen y la electrofisiología de los modelos animales para compararla con modelos humanos. Los

modelos animales actuales no son fácilmente accesibles para investigación y experimentación con drogas debido a problemas de propiedad intelectual y licencias. (News, Por qué es tan difícil hallar una cura para el Alzheimer, 2017)

4. Barreras en el diseño e implementación de ensayos clínicos debido a que la realización de estudios clínicos a largo plazo para monitorear la progresión o disminución de la función es costosa y requiere recursos sustanciales. Entre más pacientes estén incluidos en un ensayo clínico, cuanto más grande sea el estudio, más cuesta, más riesgos habrá y más problemas de seguridad se presentarán. (News, Por qué es tan difícil hallar una cura para el Alzheimer, 2017)
5. La falta de biomarcadores para los puntos finales terapéuticos sigue siendo una barrera importante en el desarrollo de fármacos eficaces para tratar la enfermedad. Los marcadores comúnmente aceptados como el líquido cefalorraquídeo (LCR) o la sangre, como el alfa-amiloide y el *tau*, todavía no están aprobados para ser utilizados. Los marcadores de neuroimagen son razonables para uso en ensayos a largo plazo, pero no son adecuados para ensayos en el corto plazo. (News, Por qué es tan difícil hallar una cura para el Alzheimer, 2017)
6. También es necesario desarrollar una infraestructura para acelerar los estudios de validación de nuevos tratamientos, como la muestra biológica a gran escala, la recolección de poblaciones en proceso de envejecimiento. La disponibilidad y desarrollo de aplicaciones específicas. (News, Por qué es tan difícil hallar una cura para el Alzheimer, 2017)
7. Se necesita de nueva tecnología de imágenes como la tomografía por emisión de positrones (PET) para determinar si los cambios en el cerebro o su función se pueden identificar antes de que la persona desarrolle síntomas de la enfermedad. (News, Por qué es tan difícil hallar una cura para el Alzheimer, 2017)
8. Desde la academia, la falta de comunicación, interacción y colaboración entre los grupos de investigación necesarios puede limitar el descubrimiento de fármacos y la investigación. La ciencia y la medicina requieren de un enfoque interdisciplinario para resolver enigmas médicos. Varias asociaciones público-privadas (PPP) lanzadas por la Unión Europea se han interesado por trabajar juntas pero no se han unido oficialmente. (Duthey & Tanna, 2013)

9. Otra barrera importante para las pequeñas empresas es que los riesgos son altos y las probabilidades de éxito bajas. Por lo tanto, la financiación externa es importante y no muchas investigaciones reciben esto.
10. Otra barrera que afecta tanto a la farmacéutica como a la biotecnológica industria es la falta de armonización internacional de ensayos clínicos y regulatorios requisitos diseñar ensayos que cumplan con los requisitos individuales.
11. Deficiencia en la efectividad terapéutica de las medicinas. La FDA exige que los medicamentos muestren superioridad al placebo en una prueba basada en el rendimiento y una medida de la función clínica global. Las medidas de resultado no son específicas y deben ser establecidas por la comunidad médica para garantizar que exista una variable controlada en común.
12. Una de las mayores barreras es la monetaria, pues es muy costoso realizar ensayos clínicos, estudios e investigaciones para encontrarle la cura al Alzheimer. Esto se muestra al ver el fondo de inversión de los diferentes países. Estados Unidos es un ejemplo claro de esto. (Portafolio, 2015)

Según una conferencia dictada por el científico Samuel Cohen en TED, el gobierno de Estados Unidos invierte alrededor de 550,000 billones de dólares americanos anualmente en investigación para encontrarle una cura al cáncer cuando este es el responsable de aproximadamente 550,000 muertes al año. Por otro lado, se invierten alrededor de 5 billones de dólares americanos anualmente para encontrarle una cura al Alzheimer cuándo esta enfermedad es la causante de aproximadamente 500,000 muertes al año. (Cohen, 2015)

Los grupos de investigación, las academias y las universidades necesitan recursos económicos para poder continuar y sacar frutos de sus investigaciones.

13. El problema más importante en la investigación cerebral hoy en día es el de la interiorización de los universales dentro de un espacio funcional interno llamado cerebro (Llinás, 2003)

2. Conclusiones

Finalmente, esta investigación concluye buscando responder los objetivos planteados que fueron desarrollados por medio del trabajo realizado. El objetivo general de este trabajo era identificar las razones por las que no se ha encontrado una cura para el Alzheimer en la actualidad. Se reconocen en términos generales, diversas barreras que han generado un obstáculo para encontrarle una cura a la enfermedad. Para el propósito de esta investigación, estas se pueden concebir en tres diferentes categorías, denominadas barreras, específicamente de tipo biológico, académico y económico.

El primer objetivo específico era describir la forma en la que funciona el cerebro humano y la enfermedad Alzheimer. Para esto se investigó en un inicio sobre la memoria, el cerebro y la demencia así como las etapas de la enfermedad, los síntomas y sus posibles causas. Después, se investigan las neuronas, las proteínas, los ovillos neurofibrilares, las placas amiloides, los medicamentos ya aprobados para tratar la enfermedad, las alternativas para curarla y las estadísticas que datan cifras que muestran la magnitud del efecto del Alzheimer en las diferentes poblaciones.

Para dar respuesta al segundo objetivo específico que era indagar sobre las diversas alternativas que se han planteado para tratar el Alzheimer, se continúa el trabajo investigativo con una metodología cuantitativa haciendo uso de instrumentos informáticos como documentos estadísticos y de indagación de carácter científico. En esta parte, se buscan más estudios e investigaciones que aportan a la comprensión de la enfermedad.

Por último, el tercer objetivo específico planteado era explicar los motivos por los cuales no se ha encontrado una cura para el Alzheimer a pesar de las alternativas que se han planteado anteriormente. Para esto se recopila toda la información para analizarla y relacionarla entre sí para darle una explicación objetiva a la pregunta planteada.

En cuanto a las barreras mencionadas anteriormente; por el lado biológico, se cree que la proteína beta-amiloide 42, es tóxica por lo que causa la muerte de numerosas neuronas en el cerebro. Aún no se conocen las razones por las que esta proteína empieza a fallar formando ovillos neurofibrilares y placas amiloides, siendo estos los responsables de muertes neuronales en masa. Otro inconveniente es que el diagnóstico definitivo hacia un paciente con Alzheimer solo puede hacerse *post-mortem* mirando su tejido cerebral. Además, hacen falta modelos animales para poder experimentar, siempre teniendo en cuenta la ética y la moral, con nuevos tratamientos.

Desde un punto de vista económico, se necesita de nueva tecnología de imágenes para aumentar la confianza de los resultados en estudios para poder pasar de la fase II, a grandes ensayos de fase III. Estos estudios clínicos son costosos y requieren de recursos sustanciales. La barrera monetaria se presenta porque es muy costoso realizar ensayos clínicos, estudios e investigaciones para encontrar una cura para el Alzheimer.

Desde una perspectiva académica, es necesario desarrollar una infraestructura adecuada para acelerar los estudios de validación de nuevos tratamientos. Hace falta también comunicación, interacción y colaboración entre los grupos de investigación. Existe además, la falta de armonización internacional al crear regulaciones para ensayos clínicos que cumplan con los requisitos individuales. Hay que destacar adicionalmente, la ineficiencia en la efectividad terapéutica de los fármacos que no permite que se encuentre una cura para la enfermedad al no eliminar el padecimiento de los pacientes.

Con respecto a la evolución de las estrategias utilizadas, se concluye que el Alzheimer es una enfermedad que debe seguir siendo investigada más a fondo y vista desde diferentes perspectivas para ser curada y tener la posibilidad de salvar millones de vidas en una escala global.

3. Trabajos citados

- Aging, N. I. (16 de mayo de 2017). *What Is Alzheimer's Disease?* Obtenido de <https://www.nia.nih.gov/health/what-alzheimers-disease>
- Alzheimer's Association. (2018). *Alzheimer's Association*. Obtenido de Datos y cifras sobre la enfermedad de Alzheimer en 2018: <https://www.alz.org/media/Documents/facts-and-figures-infographic-2018-spanish.pdf>
- BrightFocus Foundation. (7 de Marzo de 2017). *BrightFocus Foundation*. Obtenido de Enfermedad de Alzheimer: Datos y Cifras: <https://www.brightfocus.org/espanol/la-enfermedad-de-alzheimer-y-la-demencia/enfermedad-de-alzheimer-datos-y-cifras>
- BrightFocus Foundation. (28 de noviembre de 2018). *Amyloid Plaques and Neurofibrillary Tangles*. Obtenido de brightfocus.org: <https://www.brightfocus.org/alzheimers-disease/infographic/amyloid-plaques-and-neurofibrillary-tangles>
- CCM Salud. (2019). *Microglía - Definición*. Obtenido de salud.ccm.net: <https://salud.ccm.net/faq/22557-microglia-definicion>
- Cima.aemps.es. (s.f.). *FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO*. Obtenido de Cima.aemps.es: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/98066020/P_98066020.html.pdf
- Cochrane. (20 de junio de 2018). *Donepezil para pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer*. Obtenido de cochrane.org: <https://www.cochrane.org/es/CD001190/donepezil-para-pacientes-con-demencia-por-enfermedad-de-alzheimer>
- Cohen, S. (16 de Octubre de 2015). El Alzheimer no es envejecimiento normal — Y lo podemos curar. Estados Unidos. Obtenido de <https://youtu.be/tklg-SxPzTA>
- DrTango, Inc. (2018). *Demencia vascular*. Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000746.htm>
- Duthey, B., & Tanna, S. (2013). *A Public Health Approach to Innovation*. Elsevier. (s.f.). *Elsevier*. Obtenido de Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo ambientales: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-enfermedad-parkinson-enfermedad-alzheimer-factores-S0213485312001090>
- Elsevier Ltd. (2007). *Science Direct*. Obtenido de Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442207701953>
- Eumed.net. Enciclopedia virtual. (s.f.). *Metodología cuantitativa*. Obtenido de eumed.net: http://www.eumed.net/tesis-doctorales/2012/eal/metodologia_cuantitativa.html
- HealthyPlace. (2019). *Aricept: Cholinesterase Inhibitor*. Obtenido de healthyplace.com: <https://www.healthyplace.com/alzheimers/medications/aricept-cholinesterase-inhibitor>
- Institute for Quality and Efficiency in Health Car. (29 de Junio de 2017). *National Institute of Health*. Obtenido de Institute for Quality and Efficiency in Health Care: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279358/#_NBK279358_pubdet_
- INSTITUTO NACIONAL DE CÁNCER. (29 de abril de 2015). *Inflamación crónica*. Obtenido de cáncer.gov: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/inflamacion-cronica>

- Llinás, R. (2003). *El Cerebro y el Mito del Yo* (Vol. 3). Bogotá, Colombia.
- Mayo Clinic. (s.f.). *Mayo Clinic*. Obtenido de Nivel de ácido úrico elevado: <https://www.mayoclinic.org/es-es/symptoms/high-uric-acid-level/basics/definition/sym-20050607>
- MAYOCLINIC. (2019). *Meningitis*. Obtenido de mayoclinic.org: https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/meningitis/symptoms-causes/syc-20350508?utm_source=Google&utm_medium=abstract&utm_content=Meningitis&utm_campaign=Knowledge-panel.
- MedlinePlus. (07 de mayo de 2019). *Memantina*. Obtenido de medlineplus.gov: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a604006-es.html>
- Ministerio de Salud de Colombia. (Octubre de 2017). *MinSalud Colombia*. Obtenido de Boletín de Salud Mental. Demencia: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/Boletin-demencia-salud-mental.pdf>
- Mybriantest. (2019). *Rheumatoid Arthritis Drug Might Be Repurposed For Alzheimer's Disease*. Obtenido de Mybriantest.org: <https://www.mybriantest.org/tag/tau-protein/>
- National Institute on Aging. (22 de mayo de 2017). *What Causes Alzheimer's Disease?* Obtenido de nia.nih.gov: <https://www.nia.nih.gov/health/what-causes-alzheimers-disease>
- National Institute on Aging. (22 de mayo de 2017). *What Causes Alzheimer's Disease?* Obtenido de nia.nih.gov: <https://www.nia.nih.gov/health/what-causes-alzheimers-disease>
- News, K. H. (30 de enero de 2017). *Por qué es tan difícil hallar una cura para el Alzheimer*. Obtenido de khn.org: <https://khn.org/news/por-que-es-tan-dificil-hallar-una-cura-para-el-alzheimer/>
- News, K. H. (30 de enero de 2017). *Por qué es tan difícil hallar una cura para el Alzheimer*. Obtenido de khn.org: <https://khn.org/news/por-que-es-tan-dificil-hallar-una-cura-para-el-alzheimer/>
- Organización Mundial de la Salud. (14 de Mayo de 2019). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de Demencia: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Organization, W. H. (05 de diciembre de 2018). *Dementia*. Obtenido de who.int: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Organization, W. H. (2019). *Dementia*. Obtenido de who.int: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- OSMAN. (s.f.). *OSMAN*. Obtenido de Diccionario: Divulgacion: Hemosiderina,: www.osman.es/diccionario/definicion.php?id=12846.
- Parsons, C., Danysz, W., & Dekundy, A. (2013). *Springer*. Obtenido de Memantine and Cholinesterase Inhibitors: Complementary Mechanisms in the Treatment of Alzheimer's Disease: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12640-013-9398-z>
- Pinto, B., Exeni, S., & Peñaloza, K. (2007). *FACTORES BIOPsicOSOCIALES EN LA DEMENCIA*. Obtenido de <http://www.scielo.org.bo/pdf/rap/v5n2/v5n2a7.pdf>
- Portafolio. (27 de enero de 2015). Superindustria sancionó a Novartis por manipular precios. *Portafolio*.
- Real Academia de la Lengua Española. (2014). *Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española*. Obtenido de [dle.rae.es: https://dle.rae.es/?id=GjpDTiC](https://dle.rae.es/?id=GjpDTiC)

Respuestas.tips. (s.f.). *¿Cuáles son las partes de una neurona?* Obtenido de respuestas.tips:
<https://respuestas.tips/partes-de-una-neurona/>

Viña, J., & A., L. (2010). *US National Library of Medicine National Institutes of Health*. Obtenido de Why women have more Alzheimer's disease than men: gender and mitochondrial toxicity of amyloid-beta peptide.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20442496>

4. Bibliografía

- Canto, E. D., & Silva, A. S. (1970, 1 de enero). *METODOLOGIA CUANTITATIVA: ABORDAJE DESDE LA COMPLEMENTARIEDAD EN CIENCIAS SOCIALES*. Tomado de <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=15329875002>
- Cotarelo, R. D., & Toribio, A. Z. (n.d.). Artículos y noticias. Tomado de <https://www.hipocampo.org/articulos/articulo0096.asp>
- Croft, H. (s.f.). Aricept. [Fotografía encontrada en Healthy Place]. Tomado de <https://www.healthyplace.com/alzheimers/medications/aricept-donepezil-patient-sheet>
- Evaluation of Medicinal Products (EMA). Tomado de <http://www.ema.europa.eu/ema/108> and the US Food and Drug Administration (FDA) <http://www.fda.gov/109>
- Introducción. (s.f.). Rescatado de https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/98066020/P_98066020.html
- Ketones to combat Alzheimer's disease. (2016, 11 de agosto). Tomado de <https://blogs.plos.org/neuro/2016/07/16/ketones-to-combat-alzheimers-disease/>
- La función de la FDA en el proceso de aprobación de los medicamentos. (s.f.). Tomado de <https://www.healthychildren.org/Spanish/health-issues/conditions/treatments/Paginas/FDAs-Role-in-the-Drug-Approval-Process.aspx>
- LaPook, J. (s.f.). Namenda [Fotografía encontrada en CBS]. Tomado de <https://www.cbsnews.com/news/judge-rules-company-must-keep-selling-alzheimers-drug/>
- Monje, C. (2011). *METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN CUANTITATIVA Y CALITATIVA* Guía didáctica. 1st ed. [ebook] Neiva. Disponible en: <https://www.uv.mx/rmipe/files/2017/02/Guia-didactica-metodologia-de-la-investigacion.pdf> [Visitado el 1 de abril. 2019].
- Suhas Patel, Joshua R. Shua-Haim y Mark Pass. *Seguridad y eficacia del dronabinol en el tratamiento de la agitación en pacientes con enfermedad de Alzheimer con anorexia: una revisión gráfica retrospectiva*. Actas del XI Congreso de la Asociación Internacional de Psicogeriatría. 17 al 22 de agosto de 2003. Chicago, Estados Unidos.

Tratamientos para la enfermedad de Alzheimer: ¿qué se vislumbra en el horizonte? (Noviembre 20, 2018) Tomado de <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers-treatments/art-20047780>