

¿Es posible relacionar el sistema endocrino con el desarrollo del
Alzheimer?

Presentado por:

Andrea Quintero Toro

Asesoría por:

Rosa Helena Gómez

COLEGIO MARYMOUNT

PROYECTO DE GRADO

COLOMBIA 2014

Contenido

Contenido	2
Resumen	5
INTRODUCCIÓN	6
1 Objetivos	7
1.1 Objetivo General	7
1.2 Objetivos Específicos	7
2 Marco teórico.....	8
2.1 El sistema nervioso.....	8
2.1.1 El cerebro	8
2.1.1.1 El encéfalo	9
2.1.1.1.1 Lóbulos cerebrales.....	9
2.1.1.1.2 El cerebelo	10
2.1.1.1.3 El tronco cerebral.....	10
2.1.2 Neuronas	10
2.1.3 Hipotálamo	12
2.2 Sistema Endocrino.....	13
2.2.1 Glándulas.....	13
2.2.1.1 Hipotálamo	14
2.2.1.2 Hipófisis o Pituitaria	14
2.2.1.3 Pineal o Epífisis.....	15
2.2.1.4 Tiroides	15
2.2.1.5 Paratiroides.....	16
2.2.1.6 Timo	16
2.2.1.7 Suprarrenal o Adrenal	16
2.2.1.8 Páncreas	16
2.2.1.9 Sexuales o Reproductoras	17
2.3 Relación entre el sistema nervioso y el sistema endocrino	18
2.4 Alzheimer.....	18

2.4.1	Historia	18
2.4.2	Clasificación	19
	Edad.....	19
	Herencia.....	19
2.4.3	Factores de Riesgo.....	20
2.4.3.1	Mutaciones genéticas.	20
2.4.3.2	Acumulación de la proteína beta-amiloide.....	21
2.4.3.3	Acumulación de la proteína tau.	22
2.4.3.4	Respuesta inflamatoria.	23
2.4.3.5	Déficit de la acetilcolina.	24
2.4.3.6	Diabetes Tipo II.	24
2.4.4	Prevención.....	25
2.4.4.1	Nutrición.	25
2.4.4.2	Estimulación Cognitiva y Vida Intelectual Activa.	25
2.4.4.3	Control de los Factores de Riesgo Vascular.	26
2.4.4.4	Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroides.	26
2.4.4.5	Terapia de Estrógeno.....	26
2.4.5	Síntomas y Evolución	27
2.4.5.1	Primera etapa (leve).....	27
2.4.5.2	Segunda etapa (moderada).	28
2.4.5.3	Tercera etapa (grave).	28
2.4.6	Diagnostico.....	29
2.4.7	Tratamiento	30
2.4.7.1	Síntomas cognitivos: Tratamientos con medicamento	30
2.4.7.2	Síntomas de comportamiento: Tratamientos con y sin medicamento	32
2.4.8	Pronostico.....	32
3	Relación entre el Sistema Endocrino y el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer.	33
	Bibliografía	34

Resumen

En esta investigación se realizó todo un rastreo bibliográfico de lo que tiene que ver con el sistema nervioso humano la relación de éste y sus órganos con el sistema endocrino para finalmente llegar a plantear una relación entre el sistema endocrino y la enfermedad de Alzheimer tras describir ambos en profundidad.

De acuerdo a lo anterior, se encuentran y se mencionan las posibles causas de esta enfermedad, se hace énfasis en los causantes del Alzheimer que relacionándolos con el sistema endocrino y se mencionan algunos tratamientos que involucran hormonas, medicamentos y ejercicios cognitivos.

Lo anterior en la búsqueda de las opciones que tienen las personas que sufren esta enfermedad y buscando que como futura profesional en medicina pueda tener herramientas para colaborar a los pacientes para trabajar en la posible prevención si es que se alcanza o por lo menos mejorar la calidad de vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: SISTEMA NERVIOSO, SISTEMA ENDOCRINO, GLÁNDULAS, HORMONAS, PROTEÍNA BETA AMILOIDE, ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

INTRODUCCIÓN

En el siguiente trabajo se propone establecer una posible relación entre el Sistema Endocrino y la Enfermedad de Alzheimer ya que en la actualidad no se ha establecido un causante exacto, sino que existen múltiples posibles causas de esta enfermedad lo que conlleva a que no exista cura alguna, sino que existan tratamientos para los síntomas que en muchos casos los efectos secundarios son aún más perjudiciales para el paciente que el mismo beneficio que trae el medicamento.

Se desea plantear un posible causante para esta enfermedad ya que es el cuarto motivo principal de muerte en los adultos, alrededor de 35 millones de personas en el mundo padecen esta enfermedad. Se calcula que en Colombia existen alrededor de 300 mil casos, sin embargo solo un 10% consultan en la fase inicial de la enfermedad. El Alzheimer es una demencia estudiada desde hace más de 100 años que afecta a más del 50% de la población entre los 80 y 90 años de edad; es una enfermedad que acaba con la vida de los pacientes y lamentablemente hay muy poca información al respecto. (Colombia: Vida Sana, 2013)

1 Objetivos

1.1 Objetivo General

Identificar algunos causantes de la enfermedad de Alzheimer y establecer una posible relación entre el sistema endocrino y el desarrollo de la misma.

1.2 Objetivos Específicos

- Presentar la información básica del cerebro.
- Describir el Sistema Endocrino.
- Comprender las características la Enfermedad de Alzheimer y los posibles causantes de esta.
- Establecer una posible relación entre el sistema endocrino y la enfermedad de Alzheimer.

2 Marco teórico

A continuación se mencionan algunas generalidades del sistema nervioso para mayor facilidad de comprensión, así mismo se describe el sistema endocrino del cuerpo humano para así poder plantear una posible relación entre éste y la enfermedad de Alzheimer.

2.1 El sistema nervioso

Regula el funcionamiento de distintos órganos y sistemas entre sí facilitando el intercambio del organismo con el medio. (Crespo, Curell, & Curell, 1996). Esta subdivido en tres partes: el *Encéfalo* y la *Medula Espinal* forman parte del Sistema Nervios Central (SNC) y son el centro principal de control y coordinación. *Nervios Periféricos* forman parte del Sistema Nervioso Periférico (SNP) el cual se encarga de que transmitir los impulsos nervioso al SNC y otras áreas del cuerpo. (Kindersley, 1991).

El SNP se divide en dos ramas: el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y el Sistema Nervioso Somático (SNSo); ambos tienen elementos situados en el SNC y comparten algunos nervios con el SNP. El SNA tiene dos ramas: Parasimpática, activa cuando el cuerpo está en reposo y la Simpática, activa cuando el cuerpo está en situaciones de estrés. El SNSo es el encargado de conducir información sensitiva, ya sea consciente o inconsciente, así mismo de controlar al músculo esquelético. (Parker, 2009).

2.1.1 El cerebro

Es el órgano más poderoso del cuerpo humano y tiene la misma estructura general que los cerebros de otros mamíferos, pero es tres veces mayor con un

tamaño corporal equivalente y sólo pesa alrededor de tres libras. El cerebro está dividido en dos mitades: el *hemisferio izquierdo* y el *hemisferio derecho*; los expertos no están seguros de la diferencia entre las funciones de los dos lados, excepto que el lado izquierdo controla el movimiento del lado derecho del cuerpo y el lado derecho controla el movimiento del lado izquierdo del cuerpo.

Al igual que en la mayoría de las personas, el área que controla el lenguaje está principalmente en el lado izquierdo. (Alzheimer's Association, 2014). El cerebro se divide en varias partes con funciones específicas entre las que se destacan

2.1.1.1 El encéfalo

Llena la mayoría del cráneo. Es el centro de coordinación de actividades sensoriales e intelectuales como la memoria y la resolución de problemas; también controla el movimiento del cuerpo. (Alzheimer's Association). Cabe mencionar que en el encéfalo encontramos.

2.1.1.1.1 Lóbulos cerebrales.

Según el Grupo de Neurociencias perteneciente a la Universidad de Antioquia cada hemisferio de la corteza cerebral es dividido en cuatro lóbulos por diversos surcos (hendiduras) y giros (protuberancias) que se ven en la superficie del cerebro, dichos lóbulos son:

- **Frontal.** Localizado por delante del surco central; involucrado en el razonamiento, la planeación, parte del habla y el movimiento (corteza motora), las emociones y la resolución de problemas.
- **Parietal.** Localizado por detrás del surco central; relacionado con la percepción de estímulos táctiles (tacto, presión, temperatura y dolor).

- **Temporal.** Localizado por debajo del surco central, separado del lóbulo frontal y parietal por el fisura lateral; relacionado con la percepción y el reconocimiento de los estímulos auditivos (oído) y la memoria (hipocampo).
- **Occipital.** Localizado en la parte posterior del cerebro, por detrás del lóbulo parietal y temporal; relacionado con el procesamiento visual.
- **Ínsula.** Localizado en la base de la fisura lateral ente el lóbulo frontal y temporal; relacionado con en varias funciones vinculadas con las emociones y la regulación de la homeostasis del cuerpo.

2.1.1.2 El cerebelo

Es una estructura que se ubica exactamente debajo del lóbulo occipital de los hemisferios cerebrales. Su función es dirigir la actividad motora del individuo. Controla la motricidad fina y gruesa los cuales dirigen los movimientos musculares amplios como caminar, y otros más específicos como poner la llave en la cerradura o enhebrar una aguja, respectivamente. (orDePosición1).

2.1.1.3 El tronco cerebral

Está debajo del encéfalo y en frente al cerebelo. Conecta el cerebro a la columna vertebral y controla funciones automáticas como la respiración, la digestión, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. (Alzheimer's Association, 2014)

2.1.2 Neuronas

Son los elementos básicos del Sistema Nervioso y se dividen en tres partes: El *cuerpo celular* o *soma* el cual es igual al cuerpo de cualquier otra célula con núcleo y organelas; las *dendrita*, también llamadas neuritas, encargadas de recibir las señales químicas de otras neuronas; el *axón*, también llamadas

neuritas, conduce las señales químicas como impulsos eléctricos. (Kindersley, 1991).

Una característica fundamental y exclusiva de las neuronas es la escasa posibilidad de renovación de las células degeneradas. De modo que el cerebro humano que inicialmente posee aproximadamente 10^{11} neuronas, suele perder alrededor de 50.000 a 100.000 sin que se produzca reparación de esta pérdida. (Franco Tovar, 2014)

Las neuronas son estructural y funcionalmente unidades celulares, pero estas tienen la capacidad de recibir estímulos nerviosos provenientes de otras neuronas por medio una sinapsis, la cual es producida cuando un impulso electroquímico proveniente del axón neuronal llega a las dendritas de otra neurona, la transmisión de información se da a través de minúsculos impulsos químicos llamados neurotransmisores, los cuales pueden ser excitatorios o inhibitorios, y estos generan otros impulsos electroquímicos que son liberados llevando señales a otras células y así activando otros órganos del cuerpo. (Alzheimer's Association, 2014)

Según Steve Parker, escritor del libro *Cuerpo Humano* publicado por El Tiempo en el 2009, las neuronas se dividen en tres tipos dependiendo de su forma y su tamaño.

Neurona Unipolar una sola prolongación corta – axón – se extiende desde el cuerpo neuronal y se bifurca.

Neurona Bipolar el soma se sitúa entre dos prolongaciones: un axón y una dendrita.

Neurona Multipolar tiene tres o más prolongaciones: varias dendritas y un axón.

2.1.3 Hipotálamo

Se encuentra en la zona más anterior e inferior del encéfalo. Es un área del cerebro que produce hormonas que controlan: la temperatura corporal, el hambre, los estados de ánimo, el sueño, la sed, la frecuencia cardíaca, entre otros. (Wisse, 2014). También interviene en memoria declarativa o memoria explícita la cual es uno de los dos tipos de memoria a largo plazo en los seres humanos y en el conocimiento relacionado con la conciencia espacial. (Parker, 2009).

2.2 Sistema Endocrino

Interviene en el control y regulación de diferentes procesos que tienen lugar en el organismo. Está formado por un conjunto de glándulas que producen hormonas, que son señales químicas producidas por una célula que afectan el metabolismo de otra célula, las cuales son liberadas a la sangre y viajan a través del torrente sanguíneo realizando una función específica. (Educarex, 2014).

Las hormonas pueden ser de origen: proteico, lipídico o derivadas de aminoácidos. (Médicos pasantes de servicio, 2010).

2.2.1 Glándulas

Son un conjunto de células que fabrican y secretan sustancias. Las glándulas seleccionan y extraen materiales de la sangre, los procesan y secretan el producto químico resultante para que sea utilizado en otra parte del cuerpo.

Según Steven Dowshen, escritor de la página web *KidsHealth* revisada en marzo del 2009, existen dos tipos de glándulas:

Glándulas Exocrinas, son aquellas que vierten su contenido al exterior del cuerpo.

Glándulas Endocrinas, son aquellas que liberan su contenido directamente en el torrente sanguíneo, desde donde son transportadas a otras células y partes del cuerpo-

2.2.1.1 Hipotálamo

Situado en el encéfalo sobre la hipófisis, en la parte central inferior del encéfalo. Son un conjunto de células especializadas que coordinan las funciones hormonales de la glándula hipofisaria segregando sustancias químicas que estimulan o inhiben las secreciones hormonales de la misma. (Dowshen, 2009).

2.2.1.2 Hipófisis o Pituitaria

Ubicada en la base del cerebro, justo debajo del hipotálamo, se considera la parte más importante del sistema endocrino. Segrega hormonas conocidas como estimulinas que regulan el funcionamiento de las otras glándulas endocrinas; su fabricación y secreción puede verse influida por factores como las emociones y los cambios estacionales debido a la información que envía el hipotálamo después de ser procesada por el cerebro. (Dowshen, 2009).

Según Dowshen, la hipófisis se divide en dos partes:

Lóbulo Anterior (adenohipófisis)

Regula la actividad de la glándula tiroidea, suprarrenal y reproductora, y produce diversas hormonas como lo son:

La hormona del crecimiento, que estimula el crecimiento óseo y de otros tejidos corporales y desempeña un papel importante en la utilización de los nutrientes y minerales.

La prolactina, que activa la producción de leche en las mujeres durante la lactancia.

La tirotropina, que estimula a la glándula tiroidea a producir hormonas tiroideas.

La *corticotropina*, que estimula a las glándulas suprarrenales a producir determinadas hormonas.

Lóbulo Posterior (neurohipófisis)

Libera la hormona antidiurética o vasopresina, que ayuda a controlar el equilibrio entre agua y sales minerales en el organismo. Así mismo produce oxitocina, que desencadena las contracciones uterinas necesarias para dar a luz.

La hipófisis también segrega endorfinas, sustancias químicas que actúan sobre el sistema nervioso reduciendo la sensación de dolor; segrega hormonas que estimulan a los órganos reproductores a fabricar hormonas sexuales, al igual que controla la ovulación y el ciclo menstrual en las mujeres. (Dowshen, 2009)

2.2.1.3 Pineal o Epífisis

Órgano aplanado, que se encuentra justo en centro del encéfalo; secreta *melatonina*, hormona que influye en los ritmos corporales como sueño-vigilia y en el desarrollo sexual. (Parker, 2009)

2.2.1.4 Tiroides

Ubicada en la parte anterior e inferior del cuello, tiene forma de mariposa y produce *tiroxina (T4)* y *triyodotironina (T3)* hormonas que controlan el metabolismo celular (la velocidad con la cual las células queman el combustible de los alimentos para producir energía), al igual que la función de los órganos; su producción y liberación están controladas por la *tirotropina*, secretada por la hipófisis. (Dowshen, 2009).

Las hormonas tiroideas afectan la frecuencia cardíaca, el nivel de colesterol, el peso corporal, el nivel de energía, la fuerza muscular, las condiciones de la piel, la regularidad menstrual, la memoria y muchas otras funciones; así mismo afectan en cada una de las células del cuerpo humano ya que estas

dependen de las hormonas tiroideas para su crecimiento normal y desarrollo, y para regular funciones tales como la producción de energía y calor. (Vitalia, 2014)

2.2.1.5 Paratiroides

Cuatro pequeñas formaciones redondas que se hallan adheridas a la cara posterior de los lóbulos tiroideos (Crespo, Curell, & Curell, 1996), los cuales funcionan conjuntamente con dicha glándula. Liberan la hormona *paratiroidea*, que regula la concentración de calcio en sangre con la ayuda de la *calcitonina*, fabricada por la glándula tiroidea. (Dowshen, 2009)

2.2.1.6 Timo

Produce tres hormonas relacionadas con el desarrollo de los glóbulos blancos llamados linfocitos T del sistema inmunológico. (Parker, 2009)

2.2.1.7 Suprarrenal o Adrenal

Dos glándulas de forma triangular situadas encima de cada riñón. Se dividen en dos partes: *La corteza suprarrenal*, la parte más externa que produce unas hormonas denominadas *corticoesteroides* los cuales ayudan a combatir el estrés relacionado con enfermedades y traumatismos. (Médicos pasantes de servicio, 2010)

De acuerdo a lo anterior *La médula suprarrenal*, es la parte más interna que produce *catecolaminas* que son secretadas en la sangre cuando una persona está bajo estrés físico o emocional.

2.2.1.8 Páncreas

Contiene grupos de células llamadas islotes de Langerhans los cuales están rodeados por acinos, productores de enzimas, que contienen células delta las cuales secretan somatostatina las cuales regulan las células alfa y beta. El páncreas produce dos hormonas: La insulina, producida por células beta y promueve la absorción de la glucosa por las células al igual que su conversión en

glucógeno para su almacenamiento en el hígado donde posteriormente se utilizara como fuente de energía, así mismo bajar los niveles de glucosa en la sangre. El glucagón, producido por células alfa y busca elevar los niveles de glucosa en la sangre

2.2.1.9 Sexuales o Reproductoras

Los ovarios en las mujeres y los testículos en los hombres estimulan la producción de óvulos y espermatozoides respectivamente, e influyen en el desarrollo inicial del embrión como niño o niña. Tras el nacimiento, los niveles hormonales circulantes permanecen bajos hasta la pubertad donde los testículos segregan más andrógenos, como la testosterona, que induce el desarrollo de los órganos sexuales masculinos y la producción de espermatozoos e influyen en los caracteres sexuales masculinos, como el pelo facial y el tono grave de la voz; los ovarios producen más estrógeno y progesterona, hormonas que estimulan la maduración del ovulo y el espesamiento de la pared uterina respectivamente. (Parker, 2009)

2.3 Relación entre el sistema nervioso y el sistema endocrino

Para establecer la relación que existe entre el sistema nervioso y el endocrino cabe mencionar que en la actualidad está comprobado que algunas moléculas de neurotransmisores tienen una composición química idéntica a la de algunas hormonas. Este hecho une ambos sistemas los cuales pueden ser integrados bajo el nombre de *sistema neuroendocrino*. En este sistema las neuronas secretan neurotransmisores y estos son difundidos hacia el torrente sanguíneo para ser transportados a tejidos específicos, tal como sucede con las hormonas. Aparece entonces que puede existir relación entre éste sistema neuroendocrino y el Alzheimer que se describe a continuación.

2.4 Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una degenerativa la cual ataca las células nerviosas deteriorando las capacidades de la persona de gobernar las emociones, reconocer errores y patrones, coordinar el movimiento y recordar; mientras la enfermedad avanza la persona pierde toda la memoria y funcionamiento mental. Es ahora la cuarta causa principal de muerte en los adultos ya que casi la mitad de todas las personas mayores de 85 años sufren de EA (Llibre Rodríguez & Guerra, 2002) lo cual se calcula como alrededor de 35 millones de personas en el mundo. En Colombia existen alrededor de unos 300 mil casos, sin embargo solo un 10% consultan al inicio de la enfermedad. (Colombia: Vida Sana, 2013)

2.4.1 Historia

Arnold Pick, profesor de neuropsiquiatría en Praga, comenzó a describir en 1892 una serie de casos de demencia con atrofia cerebral localizada en los lóbulos frontales. Pero no fue hasta 1906 que Alois Alzheimer, neuropsiquiatra alemán, describió el primer caso de la enfermedad el cual se trataba de una mujer de 51 años con deterioro cognitivo, alucinaciones, delirios y síntomas focales,

cuyo estudio cerebral post-mortem reveló la existencia de atrofia cortical, placas, ovillos y cambios arterioescleróticos.

Después de esto el interés en esta demencia disminuyó considerablemente hasta los finales de la década de los cincuenta y durante los sesenta, que los trabajos de Martin Roth con la Escuela Inglesa de Psiquiatría empezaron a suponer un cambio en la forma de entender el problema. Desde entonces, el interés por este grupo de enfermedades ha crecido, entre los factores que han contribuido a ello destacan principalmente los cambios demográficos, que han incrementado de forma espectacular la frecuencia absoluta y relativa del número de ancianos en los países occidentales y en todo el mundo. (Todo Alzheimer, 2011)

2.4.2 Clasificación

La edad de comienzo y la existencia o no de antecedentes familiares permiten clasificar la enfermedad de Alzheimer en precoz o tardía y familiar o esporádica, respectivamente. Ambos elementos clasificatorios no son excluyentes ya que existen casos familiares de inicio precoz y tardío. (Pérez, 2002)

Edad.

Aparición Presenil (Precoz). Los síntomas aparecen antes de los 65 años y es mucho menos común que el de aparición tardía; sin embargo, tiende a empeorar rápidamente. (Jasmin, 2011)

Aparición Senil (Tardía). La forma más común de la enfermedad, se presenta en personas de 65 años en adelante. (Jasmin, 2011)

Herencia.

Familiar. Antecedentes de familiares cercanos que padecen o parecieron EA (Pérez, 2002)

Esporádico. Sin antecedentes de familiares cercanos o lejanos que padecieran EA (Pérez, 2002)

2.4.3 Factores de Riesgo

No se han logrado definir los causantes exactos de la EA, pero los expertos creen que la mayoría de los casos es debido a una combinación compleja de influencias genéticas y no-genéticas. (Alzheimer's Association, 2014).

Los científicos han logrado identificar que esta enfermedad produce una atrofia cerebral progresiva, bilateral y difusa, que comienza en regiones temporales para afectar todo el lóbulo temporal, parietal y frontal, (De la Vega & Zambrano, 2013) en las cuales se desarrollan placas extracelulares y ovillos interneuronales que causan problemas tanto estructurales como químicos y así mismo desconectando áreas del cerebro que funcionan juntas en condiciones normales. (Jasmin, 2011)

2.4.3.1 Mutaciones genéticas.

De acuerdo con (Padrón Pérez, Menéndez, & Llibre Rodríguez, 2002) se ha demostrado que mutaciones en los genes 1, 14, 19 y 21 pueden llegar a causar la EA tanto familiar como esporádico. Esto se debe según los investigadores a dificultades con los cromosomas según se describe en los siguientes párrafos.

Cromosoma 1. Codifica las síntesis de una proteína de 448 aminoácidos denominada presenilina 2 (PS-2). Representa alrededor del 2% de los casos de EA familiar precoz (EAFP) La enfermedad normalmente presentándose a los 52 años.

Cromosoma 14. Codifica las síntesis de una proteína de 467 aminoácidos denominada presenilina 1 (PS-1) la cual se desconoce el papel en el organismo pero se cree que interviene en el proceso de muerte celular programada y provocada por la célula misma. Representa alrededor del 30-50% de los casos de

EAFP. La enfermedad normalmente presentándose a los 45 años. (Padrón Pérez, Menéndez, & Llibre Rodríguez, 2002)

Cromosoma 19 y 21. codifica la síntesis de la apolipoproteína E (ApoE) de 299 aminoácidos con tres isoformas, conocidas como ApoE2, ApoE3 y ApoE4 que está implicado en el transporte del colesterol y otros lípidos en los diferentes tejidos. Sin embargo, existen estudios que confirman que las personas con ApoE4 y E3 presentan mayores riesgos de sufrir la EA y también se han reportado estudios que indican que el ApoE4 incrementa los depósitos de A β proteína al igual que facilita la hiperfosforilización de la proteína tau. (Maccioni, Arzola, & Mujica, 2003).

2.4.3.2 Acumulación de la proteína beta-amiloide.

La proteína precursora de amiloide (APP) normalmente es procesada por distintas proteínas – proteasas – que la fragmentan para que haga sus funciones normales las cuales aún no son muy claras para los científicos, pero se le ha relacionado con la adhesión celular, el metabolismo de proteínas y la supervivencia neuronal. (Fundación Alzheimer España). La enzima α -secretasa y γ -secretasa son las encargadas de realizar la fragmentación, cortando la proteína a nivel del aminoácido 687 y 714 respectivamente, liberando sAPP α y p83 en el exterior de la célula siendo ambos solubles y sin ninguna función importante, mientras que libera AICD en el interior de la membrana la cual facilita la interacción de la proteína traduciendo las señales y así mismo regulando algunas de las funciones neuronales. (Portal de medicina molecular de FIBAO, 2011)

En la EA la encima encargada de la primera fragmentación es la β -secretasa, la cual corta la proteína al nivel del aminoácido 671 liberando la sAPP β (soluble y no causa problemas en el cerebro) con 16 aminoácidos menos que la

sAPP α , pero al corte que hace la encima γ -secretasa sigue siendo a nivel del aminoácido 714 así que a este fragmento es al que se unen los 16 aminoácidos más creados así la proteína β -amiloide (A β) la cual es la unidad básica que las placas seniles (PS). (FIBAO, 2011) Las PS son parches pegajosos hechos de A β , proteoglicanos, citoquinas, resto de otras neuronas, entre otros, que se encuentran fuera de las células nerviosas y son comunes tanto en personas que sufren de EA como en las que no. Se considera que a mayor edad, mayor número de PS existentes en el cerebro. (Fundación Alzheimer España, 2012)

2.4.3.3 Acumulación de la proteína tau.

La proteína tau es la encargada de ensamblar y estabilizar los microtúbulos que hacen parte del citoesqueleto, los cuales permiten el flujo de nutrientes a través de la neurona. En condiciones normales la proteína está fosforilada (unión de grupos fosfatos) en los aminoácidos Ser202, Thr205, Ser396 y Ser404, los cuales son muy importantes en la regulación de esta proteína y estos fosfatos son catalizados por las proteínas quinasas Cdk5/p35 y Gdk3b manteniendo un balance. (Maccioni, Arzola, & Mujica, 2003)

Se cree que en la EA la proteína A β induce alteraciones en la vía normal de señalización que involucra al sistema de la quinasa Cdk5/p35, lo que promovería el primer tipo de fosforilaciones anómalas en tau disociando la proteína de los microtúbulos, seguido por hiperfosforilaciones en los aminoácidos Ser396 y Ser404, y así mismo produciendo la disfunción neuronal a través de filamentos helicoidales pareados (PHF) los cuales se forman por la unión de varias proteínas tau al igual que ubiquitina, 1-antiquimiotripsina, el factor de crecimiento fibroblástico, entre otras y son las unidades básicas los ovillos neurofibrilares (ONF) (Fundación Alzheimer España, 2012).

Los ONF normalmente empiezan a formarse en los cuerpos neuronales y las dendritas apicales, para luego expandirse al resto de neuritas y así causar la disfunción de las células nerviosas y en una etapa más avanzada de la

enfermedad la muerte selectiva se ciertas poblaciones neuronales. (Maccioni, Arzola, & Mujica, 2003).

2.4.3.4 Respuesta inflamatoria.

El sistema inmunológico es la defensa del cuerpo ante organismos infecciosos y otros invasores. Los glóbulos blancos (leucocitos) son las células encargadas de atacar a los organismos y las sustancias que invaden los sistemas del cuerpo y causan las enfermedades; existen dos tipos básicos: los fagocitos, son células que destruyen a los organismos invasores y los linfocitos, son células que permiten al cuerpo recordar y reconocer a los invasores al igual que ayudan a destruirlos. (Dowshen, 2009)

Existen dos tipos de linfocitos: los linfocitos B, originados en la médula ósea y se quedan allí o viajan a la glándula del timo donde se convierten linfocitos T. Ambos tienen funciones diferentes: Cuando se detectan antígenos (sustancias extrañas que invaden el cuerpo), varios tipos de células trabajan para reconocerlos y responder a la amenaza. Estas células inducen a los linfocitos B a producir anticuerpos, proteínas especializadas que atrapan antígenos determinados. Los anticuerpos pueden reconocer un antígeno y atraparlo, pero necesitan ayuda para destruirlo; esa es la función de las células T, también ayudan a indicar a los fagocitos a que cumplan con su función. (Dowshen, 2009).

En la mayoría de los casos, el sistema inmunológico se desempeña con asombrosa eficacia para mantener saludables a las personas y prevenir infecciones. Sin embargo, en algunas ocasiones, problemas con el sistema inmunológico pueden producir enfermedades e infecciones. Como lo es en los pacientes con EA que en general presentan un aumento de anticuerpos autoinmunes los cuales se producen cuando el sistema inmunitario erróneamente considera el tejido sano como una sustancia dañina, (Dugdale, 2012)

Pero, la hipótesis anterior, aún no ha sido estudiada completamente para determinar si constituye una causa primaria de esta enfermedad. Esta teoría dice que las neuronas, especialmente las colinérgicas, pueden ser atacadas por los anticuerpos durante el proceso de inflamación (Franco Tovar, 2014)

2.4.3.5 Déficit de la acetilcolina.

La acetilcolina es un neurotransmisor implicado en el rendimiento del sistema colinérgico responsable de la memoria y el aprendizaje, la atención, la regulación de funciones orgánicas, las funciones motoras y el movimiento, entre otras (López de Silanes Miguel, 2012).

Dicha coenzima está formada por dos componentes: acetato y colina, los cuales se unen mediante la acción de la enzima acetil-colina-transferasa (ChAT), esta reacción tienen lugar en los terminales nerviosos. (Franco Tovar, 2014)

Los pacientes con EA tienen una menor producción cerebral de acetilcolina, especialmente evidente en etapas avanzadas, lo que da lugar a un deterioro en el sistema colinérgico. (López de Silanes de Miguel, 2012)

2.4.3.6 Diabetes Tipo II.

La diabetes tipo II es una enfermedad en la cual existen altos niveles de glucosa en la sangre, ya el cuerpo de la persona produce insulina, pero el organismo no responde a esta obligando al páncreas a producir aún más insulina para que esta pueda cumplir con su función. Eventualmente, el páncreas puede colapsar por el sobreesfuerzo y la glucosa no podrá llegar hasta las células de manera que se quedara en el torrente sanguíneo y como resultado, el nivel de azúcar en la sangre alcanza niveles más altos que lo normal, lo cual se denomina hiperglicemia. (Dowshen, 2009) (Wisse, 2014)

Los científicos todavía no saben exactamente cómo están relacionadas la Diabetes tipo II con la EA, pero sí saben que el exceso de azúcar o insulina en la

sangre puede dañar el cerebro de la siguiente manera (Fundación Alzheimer España, 2012)

- La Diabetes aumenta el riesgo de problemas del corazón y de derrames, lo cual daña tanto el corazón como los vasos sanguíneos.
- El cerebro depende de muchas sustancias químicas, las cuales se pueden desequilibrar al haber mucha insulina.
- El azúcar alto en la sangre causa inflamación lo que puede dañar las células cerebrales.

2.4.4 Prevención

A pesar de que pueda existir una predisposición genética para padecer la EA, esta es una enfermedad en la cual existe la posibilidad de prolongar unos años más el estado de bienestar cognitivo o inclusive retardar el comienzo de la enfermedad. Una alimentación poco sana, con altos niveles de azúcares y grasas, falta de ejercicio físico y mental, y un estilo de vida estresante son factores que normalmente están en la raíz del problema.

2.4.4.1 Nutrición.

Un análisis preliminar de los hábitos alimenticios en once países indica que una dieta baja en grasas puede reducir el riesgo de la Enfermedad de Alzheimer. Aunque se deberían evitar las grasas saturadas y los ácidos transadipicos como los son la mantequilla, las carnes rojas, los embutidos ya que están directamente relacionadas con el aumento de colesterol , sin embargo, los (adipicos también pueden ayudar a proteger contra el deterioro mental en la vejez. (Garcia, 2003)

2.4.4.2 Estimulación Cognitiva y Vida Intelectual Activa.

Es fundamental realizar actividades que estimulen la memoria, el aprendizaje, el lenguaje, la atención, operaciones aritméticas, leer, relacionarse con otras personas, juegos intelectuales, el manejo de otros idiomas, entre otros.

Gracias a estas medidas se logrará el mantenimiento de las capacidades cognitivas durante más tiempo, que la pérdida de la memoria sea más lenta, que el mayor se mantenga en un mejor estado general (tanto físico como cognitivo), para así mejorar su calidad de vida y en el estado de bienestar del propio y de sus familiares. (Vitalia, 2014)

2.4.4.3 Control de los Factores de Riesgo Vascular.

Mantener dentro de los límites normales la glucemia, las cifras de colesterol y la tensión arterial. Medidas tan sencillas como el abandono del hábito tabáquismo y realizar ejercicio físico de manera habitual, supondrían un importante impacto en la prevención de la EA. (Garcia, 2003)

2.4.4.4 Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroides.

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides comunes (NSAID) como la aspirina y el ibuprofeno, tienen propiedades que bloquean factores específicos en la respuesta inflamatoria que se cree desempeñan un papel importante en la degeneración de neuronas. Un estudio a largo plazo encontró que las personas que tomaron ibuprofeno durante dos años o más tuvieron una reducción del 50% en la incidencia de la EA en comparación con los que no tomaron el medicamento. El uso a largo plazo de los NSAID puede ejercer efectos peligrosos en el tubo digestivo y no deberán tomarse sin la recomendación de un médico. (Guerra, 2012)

2.4.4.5 Terapia de Estrógeno.

Dos estudios recientes encontraron que las mujeres que estaban haciendo la terapia de reemplazo de hormonas tenían un riesgo reducido de la Enfermedad de Alzheimer (inferior en un 60%) al igual que tienen mejores resultados en

pruebas de memoria y aprendizaje que las mujeres que no la están haciendo; se cree que la terapia de estrógeno puede incluso ayudar a las mujeres con la EA, específicamente a las que se encuentran en la primera o segunda etapa. A estos informes los soportan estudios en animales que indican que el estrógeno desencadena un proceso que conduce a la producción de acetilcolina así mismo estimula el flujo sanguíneo en el cerebro. (Lopera Restrepo, 1999)

2.4.5 Síntomas y Evolución

Las tres etapas representan la progresión general de la enfermedad. Sin embargo, la enfermedad de Alzheimer no afecta a todos de la misma manera, por lo que estos síntomas varían en gravedad y cronología.

En todas las etapas, los síntomas generalmente se relacionan con el deterioro progresivo de los procesos mentales y la función de la memoria, problemas de comunicación, cambios de personalidad, conducta errática, la dependencia y la pérdida de control sobre las funciones corporales. (BrightFocus Foundation, 2013)

2.4.5.1 Primera etapa (leve).

Tiene una duración aproximada de dos a cuatro años durante los que se observan:

- Alteraciones de la memoria.
- Dificultad para aprender cosas nuevas.
- Comienza a tener problemas para recordar aquellas cosas aprendidas hace tiempo.
- No reconoce bien el lugar donde está.
- Cambios de humor y síntomas de depresión con apatía, pérdida de iniciativa, etc.
- En esta fase, el lenguaje, las habilidades motoras y la percepción se conservan bien. El enfermo es capaz de mantener una conversación,

comprende bien y utiliza los aspectos sociales de la comunicación (gestos, entonación etc.)

2.4.5.2 Segunda etapa (moderada).

Presenta una duración de dos a diez años y se producen alteraciones más importantes de la función cerebral, con la aparición de síntomas más llamativos:

- Al paciente le cuesta hablar.
- El paciente tiene dificultades para llevar a cabo funciones aprendidas como vestirse, utilizar los cubiertos, etc.
- Consiste en una pérdida de la capacidad de reconocimiento, aunque no es total, pues reconoce ambientes familiares y conserva la orientación personal (sabe su nombre, edad, lugar de nacimiento). Reconoce a su cónyuge y allegados.
- Es descuidado en su higiene personal.
- Debilidad muscular, alteraciones posturales y de la marcha.
- Aparecen alucinaciones e ilusiones.
- La dependencia de un cuidador es cada vez mayor. Las aficiones que tenía y las actividades sociales y de ocio que realizaba antes han perdido su valor y se muestra aburrido o somnoliento (vagabundea, ordena la ropa varias veces al día).

2.4.5.3 Tercera etapa (grave).

Los síntomas cerebrales se agravan, se acentúa la rigidez muscular así como la resistencia al cambio postural. Pueden aparecer temblores y hasta crisis epilépticas. Los pacientes se muestran profundamente apáticos, perdiendo las capacidades automáticas adquiridas como la de lavarse, vestirse, andar o comer.

- Presentan una cierta pérdida de respuesta al dolor.
- Tienen incontinencia urinaria y fecal.

- Los pacientes terminan encamados, con alimentación asistida y suelen fallecer por neumonía, infección sistémica u otra enfermedad accidental.

2.4.6 Diagnostico

Aunque que no hay un examen que pueda probar que alguien tenga EA, un doctor puede diagnosticarla con un 90% de exactitud ya que este solo puede comprobarse después de hacer la autopsia tras la muerte del paciente. Tres tipos de especialistas pueden diagnosticar a la persona con EA: el Neurólogo, que está especializado en enfermedades del cerebro y del sistema nervioso; el Psiquiatra, quien se especializa en desordenes que afectan el estado de ánimo o la forma en que funciona la mente; o el Psicólogo con entrenamiento avanzado para evaluar la memoria, concentración, capacidad para resolver problemas, lenguaje y otras funciones mentales (Alzheimer's Association, 2014)

Por lo general, el médico inicia el diagnostico mediante la historia clínica y los síntomas, el examen físico completo que incluye examen neurológico y la valoración de las capacidades cognitivas del paciente. Estos pasos ayudan al médico a decidir si se necesitan más pruebas. (Todo Alzheimer, 2011)

Si se sospecha el diagnostico el médico llevará a cabo una serie de exámenes para descartar otros trastornos que pueden ser responsables de los síntomas del paciente como

- Anemia
- Tumor cerebral
- Infección crónica
- Intoxicación por medicamentos
- Depresión grave
- Aumento del líquido en el cerebro (hidrocefalia normotensiva)
- Accidente cerebrovascular

- Enfermedad de la tiroides
- Deficiencia vitamínica

Así mismo se deben hacer pruebas complementarias como: (Valls-Pedret, Molinuevo, & Rami, 2010)

- Exámenes de sangre y orina para la detección del gen ApoE4, aunque este no sea un causante definitivo.
- Tomografía Axial Computarizada (CT) para detectar la presencia de coágulos sanguíneos, tumores, hidrocefalo o accidente cerebrovascular.
- Resonancia Nuclear Magnética (MRI) o Tomografía por emisión de positrones (PET) para detectar cambios en el cerebro.
- Electroencefalograma (EEG) para detectar las ondas cerebrales.

2.4.7 Tratamiento

Actualmente no hay cura para la EA. Pero tratamientos con y sin drogas pueden ayudar con síntomas cognitivos y de comportamiento.

2.4.7.1 Síntomas cognitivos: Tratamientos con medicamento

Los síntomas cognitivos afectan la memoria, la sensibilidad, el lenguaje, el juicio y otros procesos de pensamiento. La organización FDA de Estados Unidos (Administración de Alimentos y Drogas de Los Estados Unidos) ha aprobado dos tipos de drogas para tratar los síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer. (Alzheimer's Association, 2014)

Los inhibidores de la Colinesterasa. Previenen la descomposición de la Acetilcolina y al mantener los niveles altos, estas drogas apoyan la comunicación

entre las células del sistema nervioso; así mismo protegen el sistema colinérgico. Estos son los que suelen ser recetados, ambos están aprobado para tratar todas las etapas de Alzheimer, pero son más efectivos en los pacientes en la primera y segunda etapa: (GeoSalud)

- Tacrina (Cognex): debe ser ingerido cuatro veces al día e incluye efectos secundarios como náuseas y diarrea, es muy nocivo para el hígado.
- Donepezil (Aricept): debe ser ingerido una vez al día con pocos efectos secundarios.
- Selegilina y vitamina E: Ambas deben ser administradas dos veces al día, pero la vitamina E es mejor tolerada que la selegilina. Ninguno de estos dos agentes ha demostrado producir mejoras en el plano cognitivo, pero si han demostrado eficacia retrasando en la evolución de la enfermedad. (De la Vega & Zambrano, 2013)
- Esteroides y estrógenos. Parece ser que la terapia de reemplazo de esteroides y estrógenos desacelera la progresión e incluso previene la EA. Pero es necesario hacer más pruebas clínicas para comprobar esto. (GeoSalud)
- Antiinflamatorios no esteroideos (NSAID). Un estudio prospectivo sobre 6989 personas de más de 55 años (de los que 293 desarrollaron enfermedad de Alzheimer durante un seguimiento de 6 años) ha demostrado una menor incidencia -estadísticamente significativa- de enfermedad de Alzheimer en los sujetos con un período de tratamiento acumulado de dos o más años con antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina y el ibuprofeno. Podrían tener eficacia en este sentido especialmente los antiinflamatorios no esteroideos con efecto inhibitor de la beta-secretasa. ((De la Vega & Zambrano, 2013)

2.4.7.2 Síntomas de comportamiento: Tratamientos con y sin medicamento

Los tratamientos sin drogas deben probarse primero y en caso de que estos no funcionen se debe pasar a los medicamentos recetados. (Alzheimer's Association, 2014).

Tratamientos sin drogas. Los pasos para desarrollar tratamientos sin drogas incluyen: identificar los síntomas, entender las causas y cambiar el ambiente donde se cuida a la persona los problemas y los obstáculos. Identificar qué ha causado el comportamiento puede ayudarlo a decidir cuál es la mejor forma de enfrentarlo.

Tratamientos con medicamentos. Pueden ser efectivos para controlar algunos síntomas de comportamiento, pero deben ser usados con cuidado y supervisado de cerca por un médico y por la familia de la persona que tiene Alzheimer. El médico puede recetar:

- Tranquilizantes para aliviar la agitación, la ansiedad y los comportamientos impredecibles.
- Fármacos para mejorar el sueño y combatir la depresión.

2.4.8 Pronóstico

La rapidez con la cual empeora esta enfermedad es diferente para cada persona. Si la EA se presenta rápidamente, es más probable que empeore de la misma manera aunque un paciente puede vivir entre 3 y 20 años después del diagnóstico.

La última fase de la enfermedad puede durar desde unos meses hasta varios años. Durante ese tiempo, el paciente se torna totalmente inválido. La muerte por lo regular ocurre por una infección o una insuficiencia orgánica. (Jasmin, 2011)

3 Relación entre el Sistema Endocrino y el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer.

Para concluir se puede decir que el Sistema Endocrino está relacionado con la Enfermedad de Alzheimer tanto en el desarrollo a través de algunas glándulas como lo es la tiroidea ya que esta está involucrada en el crecimiento y desarrollo de todas y cada una de la células (esta teoría ya está siendo estudiada por investigadores de del Centro Médico Beth de Israel y la Escuela de Medicina de Harvard en Boston), como en la prevención y el tratamiento inyectando hormonas en el torrente sanguíneo. Al mismo tiempo se puede relacionar con la Diabetes tipo II ya que se están realizando estudios financiados por la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) que indican que el Alzheimer es una etapa avanzada de esta enfermedad.

Por otro lado, el Alzheimer puede ser causado por mutaciones en el ADN y esto hace que pueda llegar a ser hereditario; así mismo puede ser causado por una mala transcripción por parte del ARN o una mala traducción de las proteínas lo cual puede causar el descontrol proteínico tan característico en esta enfermedad.

Bibliografía

(s.f.).

Alzheimer's Association. (Octubre de 2014). Recuperado el 11 de Octubre de 2014, de https://www.alz.org/espanol/about/el_alzheimer_y_el_cerebro.asp

BrightFocus Foundation. (22 de Octubre de 2013). Obtenido de <http://www.brightfocus.org/espanol/alzheimer-sintomas.html>

Colombia: Vida Sana. (12 de Septiembre de 2013). Obtenido de <http://www.colombia.com/vida-sana/salud-hoy/sdi/70562/21-de-septiembre-dia-mundial-del-alzheimer>

Crespo, X., Curell, N., & Curell, J. (1996). *Anatomía Humana*. Barcelona: Thema.

De la Vega, R., & Zambrano, A. (05 de Octubre de 2013). *Circunvalación del Hipocampo*. Obtenido de <http://www.hipocampo.org/alzheimer.asp>

Dowshen, S. (Noviembre de 2009). *TeensHealth*. Obtenido de http://kidshealth.org/parent/en_espanol/general/immune_esp.html#

Dowshen, S. (Abril de 2012). *KidsHealth*. Obtenido de http://kidshealth.org/parent/en_espanol/medicos/type2_esp.html#

Dugdale, D. C. (11 de Febrero de 2012). *MedlinePlus*. Obtenido de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002223.htm>

Dugdale, D. C. (26 de Enero de 2013). *MedlinePlus*. Obtenido de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003561.htm>

Educarex. (15 de Octubre de 2014). *Portal Educativo del Gobierno de Extremadura*. Obtenido de Módulo III de Ciencias de la Naturaleza: <http://goo.gl/FyNH4p>

El Medico Interactivo . (2011). Obtenido de <http://www.elmedicointeractivo.com/ap1/emiold/aula/tema17/alzheimer3.php>

Franco Tovar, J. A. (2014). *Pontificia Universidad Javeriana*. Recuperado el 25 de Septiembre de 2014, de <http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/neuroanatomia1.htm>

- Fundación Alzheimer España. (2012). *FAE*. Recuperado el 13 de Septiembre de 2014, de <http://www.alzfae.org/index.php/vivir-alzheimer/enfermedad/mas-sobre-alzheimer/29-lesiones-especificas>
- Garcia, A. M. (2003). La apolipoproteina E: el polimorfismo genetico y su relacion con los cambios metabolicos, los habitos alimenticios y el origen etnico. *Revista colombiana de cardiología*, 10(4), 189-193.
- Guerra, M. (2012). Enfermedad de Alzheimer:¿ Es posible la prevención?. *Palabras Mayores*, 1(2).
- Jasmin, L. (26 de Septiembre de 2011). *MedlinePlus*. Obtenido de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000760.htm>
- Kindersley, D. (1991). *Diccionario Visual del Cuerpo Humano*. Gran Bretaña: Altea.
- Llibre Rodríguez, J., & Guerra, M. (2002). Actualización sobre la enfermedad de Alzheimer. *Revista cubana de medicina general integral*, 18(4), 264-269.
- Lopera Restrepo, F. S. (1999). Estrógenos, envejecimiento y enfermedad de Alzheimer. (U. d. Antioquia, Ed.) *Iatreia*, 12(3), 120.
- López de Silanes Miguel, C. (2012). *Neurodidacta*. Obtenido de Curso de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias: <http://www.neurodidacta.es/es/comunidades-tematicas/alzheimer/enfermedad-alzheimer-otras-demencias/tratamiento-enfermedad-alzheimer/terapia-farmacologica-del-deterioro-cognitivo>
- Maccioni, C., Arzola, M., & Mujica, L. (2003). Nuevos paradigmas en el estudio de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 33-46. .
- Médicos pasantes de servicio*. (2010). Obtenido de http://www.facmed.unam.mx/deptos/biocetis/Doc/Repaso_IV/Clases/Sistema_endocrino.pdf
- Neurociencias Universidad de Antioquia* . (s.f.). Obtenido de <http://neurociencias.udea.edu.co/neurokids/lobes%20of%20brain.htm>
- Neurología*. (s.f.). Obtenido de <http://www.iqb.es/neurologia/enfermedades/alzheimer/enfermedadprofesional/ep006.htm>

- Padrón Pérez, N., Menéndez, S., & Llibre Rodríguez, J. d. (18 de Octubre de 2002). Presenilinas, ApoE y enfermedad de Alzheimer. (I. d. Girón", Ed.) *Revista Cubana de investigaciones biomédicas*, 21(4), 262-269.
- Parker, S. (2009). *Cuerpo Humano*. El Tiempo.
- Portal de medicina molecular de FIBAO. (15 de 11 de 2011). *El procesamiento proteolítico de la proteína precursora del beta-amiloide (APP)*. España. Obtenido de Medicina molecular (medmol.es) de FIBAO
- Todo Alzheimer*. (10 de Febrero de 2011). Obtenido de <http://www.todoalzheimer.com/grtalz/ToDoalzheimer.com/Alzheimer/Historia/33500180.jsp>
- Valls-Pedret, C., Molinuevo, J., & Rami, L. (2010). Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Revista Neurología*, 471-480.
- Vitalia*. (2014). Recuperado el 13 de septiembre de 2014, de Centro Vitalia especialista en centros de tercera edad en Madrid: <http://www.vitalia.es/b1m7/alzheimer-prevencion>
- Wisse, B. (11 de Julio de 2013). *MedlinePlus*. Obtenido de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/002380.htm>
- Wisse, B. (8 de Mayo de 2014). *MedlinePlus*. Recuperado el 23 de Octubre de 2014, de Biblioteca Nacional de medicina de EEUU: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000313.htm>