

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Descripción genotípica y fenotípica de la enfermedad de Alzheimer tardía y familiar precoz: revisión

Fecha de recibido:

8 de diciembre de 2014

Fecha de aprobación:

9 de enero de 2015

Genotypic and phenotypic description of late-onset Alzheimer's disease and early onset familial Alzheimer's: Review / Descrição genotípica e fenotípica da doença de Alzheimer tardia e familiar precoce: revisão

Julián Carvajal-Castrillón^{1,2}, María Clara Jaramillo Jiménez^{2,3}, Paula Andrea Pérez Restrepo^{2,3}, Francisco Lopera Restrepo⁴

Forma de citar este artículo:

Carvajal-Castrillón J, Jaramillo MC, Pérez PA, Lopera F. Descripción genotípica y fenotípica de la enfermedad de Alzheimer tardía y familiar precoz: revisión. Med U.P.B. 2015;34(2): 148-154. <http://dx.doi.org/10.18566/medupb.v34n2.a07>

1. Psicólogo. Especialista en Rehabilitación Neuropsicológica. Candidato a magíster en Neuropsicología, Universidad de San Buenaventura. Medellín, Colombia.
2. Instituto Neurológico de Colombia. Medellín, Colombia.
3. Psicóloga. Candidata a magíster en Neuropsicología, Universidad de San Buenaventura. Medellín, Colombia.
4. Neurólogo. Coordinador del Grupo Neurociencias de Antioquia. Medellín, Colombia.

Dirección de

correspondencia: Julián Carvajal-Castrillón. Correo electrónico: julian.carvajalcastrillon@gmail.com

RESUMEN

La demencia es la pérdida de varias áreas del funcionamiento cognitivo respecto al nivel premórbido, con deterioro significativo en la funcionalidad. La más común es ocasionada por la enfermedad de Alzheimer, que se define como un trastorno neurodegenerativo que produce una alteración progresiva de la memoria y de otras habilidades mentales, por una pérdida de volumen en los lóbulos temporales, en especial en las áreas mediales como el hipocampo y la corteza entorrinal. Menos del 5% de los pacientes con esta enfermedad presenta formas hereditarias que pueden tener un inicio precoz (antes de los 65 años) o tardío (después de dicha edad). La EA precoz presenta un patrón de herencia autosómico dominante y puede ser causado por mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide, en presenilina-1 o presenilina-2. Los casos de EA tardía, están influenciados por una genética compleja, con múltiples factores de susceptibilidad y el alelo ApoE4 es el principal y más reconocido. La EA es una enfermedad heterogénea tanto en su genotipo como en su fenotipo que varían en cuanto a intensidad y tipo de síntomas, edad de inicio y severidad de la demencia, de acuerdo con las mutaciones que el paciente presenta y su interacción con factores ambientales.

Palabras clave: amnesia; demencia; enfermedad de Alzheimer; genética; presenilina-1; presenilina-2.

ABSTRACT

Dementia is known as the loss of multiple areas of cognitive function with respect to a pre-morbid condition, involving a significant deterioration in functionality. The most common subtype is Alzheimer's disease, which is defined as a neurodegenerative disorder that causes a progressive deterioration in memory and other mental capacities due to volume loss in temporal lobes, especially in mesial aspects, such as the hippocampus and the entorhinal cortex. Approximately 5% of patients affected by this disease have a hereditary form, with an early onset (before 65 years) or a late onset (after 65 years). Early onset Alzheimer's disease has a genetic autosomal dominant inheritance pattern, which can be caused by mutations in the gene encoding for the amyloid precursor protein, presenilin-1, or presenilin-2. In the cases of late onset Alzheimer's disease, there is a complex genetic influence, with multiple susceptibility factors, where the ApoE4 allele is the main and most recognized factor. Alzheimer's disease is a heterogeneous dementia, both in genotype and phenotype, varying in intensity and symptoms, age of onset, and

severity of the disease, depending on the different mutations that a patient may have and the interactions with environmental factors.

Keywords: amnesia; dementia; Alzheimer disease; genetics; presenilin-1; presenilin-2.

RESUMO

A demência é a perda de várias áreas do funcionamento cognitivo com respeito ao nível pré-mórbido, com deterioro significativo na funcionalidade. A mais comum é ocasionada pela doença de Alzheimer, que se define como um transtorno neurodegenerativo que produz uma alteração progressiva da memória e de outras habilidades mentais, por uma perda de volume nos lóbulos temporais, em especial nas áreas mediais como o hipocampo e o córtex entorrinal. Menos de 5% dos pacientes com esta doença apresenta formas hereditárias que podem ter um início precoce (antes dos 65 anos) ou tardio (depois de dita idade). A D.A. precoce apresenta um padrão de herança autossômico dominante e pode ser causado por mutações no gene da proteína precursora de amiloide, em presenilina-1 ou presenilina-2. Os casos de D.A. tardia, estão influenciados por uma genética complexa, com múltiplos fatores de susceptibilidade e o alelo ApoE4 é o principal e mais reconhecido. A D.A. é uma doença heterogênea tanto em seu genótipo como em seu fenótipo que variam em quanto a intensidade e tipo de sintomas, idade de início e severidade da demência, de acordo com as mutações que o paciente apresenta e sua interação com fatores ambientais.

Palavras chave: amnesia; demência; doença de Alzheimer; genética; presenilina-1; presenilina-2.

INTRODUCCIÓN

El aumento en la expectativa de vida ha generado en las últimas décadas un crecimiento acelerado de la población adulta mayor, lo que se relaciona con mayores cifras epidemiológicas respecto a la prevalencia de enfermedades más frecuentes en la adultez tardía, como es el caso de las demencias¹. La demencia se define como una pérdida de varias áreas del funcionamiento cognitivo respecto al nivel premórbido, con deterioro significativo en la funcionalidad² y su prevalencia es mayor en los países desarrollados de Norteamérica y Europa, seguida por los países en vía de desarrollo latinoamericanos y asiáticos³.

La demencia más común es ocasionada por la enfermedad de Alzheimer (EA). La EA se define como un trastorno neurodegenerativo que produce pérdida progresiva de la memoria y de otras funciones cognitivas⁴, y en la actualidad hay una prevalencia de más de 35 millones de personas en todo el mundo⁵. Teniendo en cuenta la heterogeneidad en el genotipo y fenotipo de esta demencia, y la ausencia de

un tratamiento eficaz, es menester revisar las características de esta enfermedad neurodegenerativa y exponer los avances reportados en la literatura.

En cuanto al tratamiento de la EA, tanto precoz como tardía, muchos de los medicamentos anti-amiloideos que se estudian en los últimos años han fracasado por ser utilizados en pacientes con demencia, etapa en la que la enfermedad ya ha producido daños irreversibles del cerebro. Por lo tanto, actualmente se ha optado por investigar terapias preventivas. En el momento están en curso los primeros tres estudios de este tipo. El estudio de DIAN en familias con Alzheimer autosómico dominante de los Estados Unidos, el de A4 que es un estudio en adultos mayores sanos, con alto riesgo de demencia por presentar amiloidosis cerebral comprobada con estudio PET amiloide, y el de API Colombia que se lleva a cabo en la Universidad de Antioquia en familias con Alzheimer autosómico dominante por la mutación E280A en Presenilina 1 en colaboración con el Instituto Banner de Arizona, Genentech y el NIH de Estados Unidos^{2,3}.

Respecto a las características de esta enfermedad, en el ámbito neuroanatómico, la EA produce una pérdida progresiva de volumen en los lóbulos temporales, en especial en las áreas mediales como el hipocampo y la corteza entorrinal, lo que se explica microscópicamente por la acumulación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares, producto de la agregación de proteínas anormales beta-amiloide y TAU, respectivamente⁶. Sobre lo neurofisiológico, en la EA se ha encontrado una marcada deficiencia de la actividad colinérgica y glutamatérgica en el hipocampo, la neocorteza temporal y el córtex orbitofrontal, que afecta las capas II y III de forma simétrica y bilateral. Así mismo, se ha reportado disminución en la actividad noradrenérgica y serotoninérgica, aunque en menor medida^{7,8}.

La EA genera una demencia progresiva y su primer síntoma son las alteraciones en la memoria episódica reciente; sin embargo, durante la evolución del deterioro, aparecen trastornos neurolingüísticos como la anomia en estadios iniciales y la afasia en fase moderada, dificultades atencionales y disfunción ejecutiva, así como parkinsonismo y mioclonías que suelen presentarse en estadios demenciales más avanzados⁹.

En la esfera neuropsicológica, es frecuente encontrar trastornos de las habilidades cognitivas y alteraciones neuropsiquiátricas como apatía, hipoespotaneidad, indiferencia afectiva, desinhibición, agresividad, ideación delirante de tipo paranoide y celotípica y alucinaciones visuales; así mismo, en la EA se observa pérdida de la independencia y la autonomía, en un principio para las actividades instrumentales complejas como el manejo del dinero y la orientación en la ciudad, hasta comprometer actividades básicas de autocuidado como bañarse, vestirse, comer y arreglarse¹⁰.

Tanto en la consulta de neurología, como de neuropsicología, para diagnosticar la EA, se debe realizar una amplia anamnesis, en la que se interrogue a un familiar o persona cercana al paciente, acerca de las manifestaciones iniciales y actuales de la enfermedad para hacer una descripción especial en cuanto al curso del déficit mnésico¹¹. Luego del interrogatorio, ante la sospecha de EA, el diagnóstico debe completarse exámenes parclínicos de química sanguínea, neuroimagen estructural y valoración neuropsicológica, esta última para objetivar las alteraciones cognitivas y funcionales¹². Con estas consideraciones se realiza el diagnóstico diferencial con otras demencias secundarias, (de etiología metabólica o infecciosa) y primarias como la demencia frontotemporal y la atrofia cortical posterior¹³.

Respecto a la genética de la EA, se ha calculado que menos del 5% de los pacientes con esta enfermedad presenta formas hereditarias o familiares de inicio precoz (antes de los 65 años) o tardío (después de dicha edad). Las

familias con EA precoz presentan un patrón de herencia autosómico dominante, ocasionado por mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide (PPA), en presenilina-1 (PS1) o presenilina-2 (PS2). Por otra parte, para los casos de EA tardía, se conoce que esta forma de presentación de la enfermedad está influenciada por una genética compleja, con múltiples factores de susceptibilidad y el alelo ApoE4 es el principal y más reconocido, así como su interacción con variables ambientales¹⁴.

Enfermedad de Alzheimer familiar precoz

Descripción genotípica

La EA familiar precoz se ha relacionado con un patrón de herencia autosómico dominante. Los primeros reportes de esta forma de la enfermedad datan de 1991, cuando Martín *et al.*, describieron dos familias en Bélgica¹⁵. Sin embargo, el grupo familiar más extenso con EA familiar fue reportado en el departamento de Antioquia, causado por la mutación E280A en PS1¹⁶. En las formas familiares de inicio tempranas de la EA, se han reportado mutaciones genéticas que causan la enfermedad. Se han encontrado 32 mutaciones en la PPA, más de 180 mutaciones en PS1 y 13 mutaciones en PS2¹⁴.

Las mutaciones en PS1, son los principales genes causales de EA familiar precoz, y se han encontrado diversas mutaciones localizadas en el cromosoma 14q24.3, el cual codifica una proteína de 467 aminoácidos. La mutación Leu174Arg fue reportada en una familia alemana, en la que dos miembros estaban diagnosticados con demencia frontotemporal, por un cuadro clínico caracterizado por alucinaciones, delirios, amnesia, anomia, cambios comportamentales, rigidez y mioclonías¹⁷. Así mismo, la mutación M146L genera una predisposición a la enfermedad de Pick y a la EA por cuanto afectan vías intracelulares que se relacionan con el metabolismo amiloide y la fosforilación TAU¹⁸.

Otra mutación de la PS1 causante de EA precoz es la Leu85Pro, que se manifiesta por trastornos visuoespaciales y paraparesia espástica¹⁹. En Irlanda se encontró una mutación en el exón 8 E280G en la que tres miembros de una misma familia presentaban leucoaraiosis, paraparesia o cuadriparesia espástica, oftalmoplejía, ataxia, y angiopatía amiloide²⁰. La delección del exón 9 (delta9) del gen de la PS1 fue descrita en una familia de Finlandia, mutación causante de una demencia caracterizada por paraparesia espástica y hallazgos de angiopatía amiloide y ovillos neurofibrilares en los estudios de patología²¹. La mutación por inserción en el exón 3 de la PS1 causa deterioro cognitivo, distonía, disartría y paraplejía espástica²². En Grecia se describió una familia con EA, convulsiones, disartría y espasticidad, lo que se relacionó con la mutación N135S²³.

Particularmente en Antioquia, se ha encontrado la mutación E280A en PS1. Se han estudiado diferentes grupos familiares conformados por un estimado de 5 000 personas, lo que ha facilitado una amplia caracterización del fenotipo que será expuesta posteriormente.

En la PS2 se ha reportado un número menor de mutaciones en comparación con PS1. Mutaciones en el cromosoma 1, como las Y231C, M239V y T122R²⁴, son causales de EA, y los afectados pueden presentar un cuadro demencial en el que se hay alteraciones neuroconductuales y parkinsonismo, al igual que en las mutaciones PS2A85V y A85V²⁵.

A partir de 1987, tras el estudio de las familias con EA familiar precoz, comenzaron a reportarse mutaciones en el gen que codifica el péptido beta-amiloide, que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 21²⁶. Dichas mutaciones afectan el procesamiento de la PPA y generan anomalías en su metabolismo a través de un mecanismo anormal en el que participan la beta-secretasa y la gama-secretasa. La beta-secretasa corta la proteína entre los residuos 671 y 672 y libera un fragmento soluble llamado sPPAB. En la membrana queda un fragmento de proteína (C99) que es procesado por la gama-secretasa que corta por los aminoácidos 712, 714 o 715 (tal como ocurre en la vía de metabolismo normal llamada no amiloidogénica). Es así como se generan tres posibles péptidos llamados AB40, AB42 o AB43, que pueden formar agregados que conforman fibras insolubles y se encuentran en los depósitos de amiloide de los pacientes con EA²⁷. Las mutaciones en la PPA causan el 8% de los casos familiares de la demencia por EA precoz, con un fenotipo característico¹⁴.

Descripción fenotípica

La EA familiar precoz se caracteriza por una edad de inicio temprano y por una evolución de la enfermedad rápida y más agresiva en comparación con las formas tardías. Sin embargo, debido a los diferentes genes de causalidad, suelen existir discrepancias en las manifestaciones clínicas de la EA precoz.

Las mutaciones en el gen de la PPA producen una demencia de mayor duración (entre 9 y 16 años) en comparación con las mutaciones en PS1 y PS2; y a su vez, tiene un rango de edad de inicio amplio que abarca edades tardías, la edad de inicio varía desde los 40 hasta los 70 años²⁸. De igual forma, las mutaciones en PPA pueden provocar disfunción del cerebelo y focalización neurológica. Por otra parte, las mutaciones en PS2, se asemejan en la edad de inicio a las mutaciones en PPA porque la enfermedad se manifiesta en distintos momentos de la vida; sin embargo, la clínica es menos severa en comparación con las mutaciones en PS1, las cuales tienen un inicio mucho más precoz y provocan una demencia

más grave¹⁴. Las mutaciones en PPA se han relacionado con fenotipos muy diferentes a la EA tardía, puesto que el paciente puede presentar leucoencefalopatía, ACV hemorrágico o esquizofrenia²⁹.

Las mutaciones en PS2 causan una EA caracterizada por una duración entre 4.4 y 10.8 años y edad de inicio es precoz, con casos que aparecen desde los 40 años de edad. Sumado a los trastornos cognitivos, es frecuente encontrar alteraciones neuroconductuales y parkinsonismo²⁴.

El fenotipo de la EA familiar precoz más estudiado es el que se causa por las mutaciones en el gen de la PS1, ya que representan casi el 90% de la forma autosómica dominante. Otra razón para que el fenotipo de la EA por mutación en PS1 sea el más investigado, es el hallazgo del grupo familiar más extenso con esta enfermedad en Antioquia; este descubrimiento ha permitido a los investigadores detallar las manifestaciones preclínicas de la enfermedad, así como el curso de la demencia y realizar descripciones histopatológicas de los cerebros de los pacientes afectados. Los pacientes con mutaciones en PS1 presentan una corta duración de la enfermedad (entre 4.8 y 6.8 años), la edad de inicio es muy precoz por cuanto hay casos reportados en los que hay manifestaciones clínicas de la enfermedad a partir de la tercera década de la vida²⁸. La pérdida de memoria es la manifestación inicial y, adicionalmente, suelen presentarse alteraciones neuropsiquiátricas, signos extrapiramidales, epilepsia y paraparesia espástica. Las características de los síntomas cognitivos que configuran el cuadro demencial son similares a lo reportado en la EA tardía; sin embargo, son más severos respecto a su presentación y el deterioro es más rápidamente progresivo. Se han documentado, aunque es poco común, casos de pacientes que presentan un fenotipo similar a la demencia frontotemporal¹⁴.

Específicamente, para el caso de la familia antioqueña con EA familiar precoz por la mutación E280A en PS1, se ha encontrado un fenotipo particular descrito por el Grupo de Neurociencias de Antioquia. Aproximadamente 5 000 personas hacen parte de estas familias, incluidos individuos no portadores, portadores asintomáticos y enfermos. La edad de inicio del deterioro cognitivo leve en esta población es aproximadamente a los 44 años, la demencia a los 49 y la muerte en promedio ocurre a los 60 años de edad³⁰.

Los trastornos de memoria, así como las dificultades visoconstruccionales y las fallas en el razonamiento, caracterizan las manifestaciones iniciales de esta forma de EA. Cuando inician las manifestaciones clínicas de la enfermedad, los pacientes presentan, en primer lugar, quejas subjetivas de memoria que llegan al deterioro cognitivo leve y posteriormente a la demencia cuando los trastornos mnésicos comienzan a impactar negativamente el desempeño funcional³¹.

En el fenotipo de los individuos portadores asintomáticos de estas familias con la mutación E280A, se han logrado estudiar biomarcadores neuroanatómicos y funcionales, así como marcadores cognitivos preclínicos que se han observado años antes de que el deterioro cognitivo se haga evidente en la vida cotidiana³². En el contexto funcional, se ha reportado, mediante estudio de tomografía por emisión de fotones (Spect), una reducción en la perfusión sanguínea en el hipocampo, el cíngulo anterior y posterior, el córtex parietal posterior y las regiones frontales anteriores. En lo atinente a las características neuroanatómicas del fenotipo preclínico, por medio de resonancia magnética nuclear (RMN), se ha documentado atrofia hipocampal y cortical generalizada³³.

En cuanto a los cambios neuropsicológicos preclínicos de la EA por mutación E280A en PS1, se ha encontrado un descenso en el rendimiento relacionado con tareas léxico-semánticas y de expresión verbal. Los individuos asintomáticos pero portadores de la mutación, en comparación con los no portadores, tienen un bajo desempeño en la nominación de personajes famosos, producen un menor número de categorías semánticas en la descripción de una escena³⁴ y cometen una mayor cantidad de errores de tipo semántico en las tareas de denominación por confrontación visual³⁵. Las alteraciones subclínicas de la memoria se han reportado como un marcador preclínico de esta forma de EA, ya que los sujetos portadores asintomáticos presentan un mayor número de intrusiones en una prueba de memoria de listas de palabras³⁰ y su desempeño es inferior en tareas de memoria visual³⁶.

Enfermedad de Alzheimer tardía

Descripción genotípica

La genética de la EA tardía se relaciona con un patrón de herencia poligénica y solo se han reportado genes de susceptibilidad; sin embargo, se ha identificado que el factor de riesgo más importante es la presencia del alelo e4 de la ApoE, que produce un incremento del riesgo de padecer esta demencia entre tres y 10 veces¹⁴. Está localizado en el cromosoma 19, en un aglomerado con la apolipoproteína C1 y la apolipoproteína C2. El gen ApoE consta de cuatro exones y tres intrones, con un total de 3 597 pares de bases. Presenta tres alelos principales, ApoE2, ApoE3 y ApoE4, que traducen tres isoformas de la proteína. Estas isoformas difieren una de la otra solo por un aminoácido sustituido en las posiciones 112 y 158 pero tienen consecuencias fisiológicas profundas. E2 se asocia con un desorden genético llamado hiperlipoproteinemia tipo III, así como con un aumento o una disminución del riesgo de aterosclerosis. E4 está implicada con aterosclerosis, la enfermedad de Alzheimer y desarrollo cognitivo inadecuado. Lopera,

hace referencia al análisis de los alelos de APOE en pacientes con enfermedad de Alzheimer y controles, resalta una asociación altamente significativa del alelo APO E4 y las formas tardías de la EA; el riesgo de aparición de la enfermedad aumenta del 20% al 90%, y la edad promedio de inicio disminuye de 84 a 68 años con un incremento de los alelos ApoE4¹⁴.

Descripción fenotípica

Las manifestaciones clínicas de la EA tardía son similares a la familiar precoz, con la diferencia de que la edad de inicio temprana se relaciona con mayor severidad de la demencia y con un curso más rápido de la enfermedad⁸.

La EA tardía provoca una demencia lentamente progresiva que se inicia después de los 65 años. A lo largo de la enfermedad, el paciente atraviesa diferentes fases que inician con el deterioro cognitivo leve (DCL) y finalizan con la demencia terminal. Al igual que en la EA precoz, el síntoma inicial de la enfermedad es la pérdida de memoria episódica reciente, por lo que hay olvidos como no recordar citas ni compromisos, perder los objetos, repetir las preguntas, olvidar las conversaciones, las razones telefónicas y las actividades del día¹². Las fases de la demencia no varían en las formas tardía y temprana de la EA, pero otros factores genéticos y ambientales sí son capaces de modificar su curso¹⁴.

El paciente con DCL presenta un declive de la función cognitiva, que afecta uno o varios procesos mentales, sin comprometer significativamente la funcionalidad³⁷. El paciente en esta fase puede presentar un DCL amnésico, caracterizado por pérdida de la memoria episódica reciente, o un DCL multidominio, que se define como la afectación de diversas habilidades mentales como alteraciones en las funciones ejecutivas, en la atención, en el lenguaje o en la percepción visual, por lo que el paciente presenta dificultades para planear y ejecutar sus actividades, concentrarse, nominar objetos o reconocer lugares^{37,38}.

En la fase de demencia inicial se agudizan los trastornos cognitivos, principalmente el déficit mnésico que lleva al paciente a padecer una amnesia anterógrada franca. La funcionalidad comienza a afectarse, el paciente, de manera progresiva, va perdiendo la autonomía e independencia para realizar actividades instrumentales complejas, como el manejo de la medicación y del dinero, la movilización por su ciudad, la capacidad de realizar oficios domésticos y la utilización de los electrodomésticos⁴.

Cuando el paciente pierde de forma parcial sus habilidades para su autocuidado, es decir, requiere ayuda para bañarse, vestirse, arreglarse y alimentarse, es porque ha entrado en un estadio de demencia moderada, fase en la que hay empeoramiento de las deficiencias cognitivas, evidentes en amnesia anterógrada y retrógrada, afasia, apraxia

del vestir y problemas visuoperceptuales. Finalmente, la demencia terminal se caracteriza por una dependencia absoluta para el autocuidado, el paciente en este momento de la enfermedad es completamente dependiente de un cuidador, se pierde el control de los esfínteres, hay pérdida cognitiva severa y deterioro motor significativo¹².

Al comparar el fenotipo de la EA familiar precoz y la forma tardía, se encuentran algunas diferencias. La EA tardía inicia en edades más avanzadas, tiene una progresión más lenta, pero las formas precoces pueden presentar alteraciones más severas de la memoria al comienzo de la demencia⁹.

Los trastornos comportamentales y neuropsiquiátricos aparecen en el trascurso de la demencia y los más comunes son la paranoia, hipoespontaneidad verbal, anosognosia, apatía, agresividad, aislamiento e indiferencia afectiva³⁹. Las alteraciones de la conducta son las que mayor impacto generan sobre el cuidador y la dinámica familiar, lo que motiva, en muchos casos, tomar la decisión de institucionalizar al paciente. Es menester que el clínico conozca el curso de la EA con el objetivo de realizar un diagnóstico oportuno y proponer tratamientos en beneficio del enfermo.

CONCLUSIONES

La EA es una enfermedad heterogénea tanto en su genotipo como en su fenotipo que varían en intensidad y

tipo de síntomas, edad de inicio y severidad de la demencia, según las mutaciones que el paciente pueda presentar y su interacción con factores ambientales. Actualmente, la EA no tiene un tratamiento curativo, solo se interviene la enfermedad con medicamentos inhibidores de la acetilcolinesterasa⁴⁰, para lentificar el deterioro, que es irremediamente irreversible. En ausencia de un tratamiento eficaz para la EA, la neuropsicología tiene especial relevancia en la evaluación y en el diseño de programas de estimulación de funciones cognitivas, como una medida que permita lentificar la pérdida neuropsicológica⁴¹. Respecto al tratamiento médico, estamos en el tiempo de las terapias preventivas para la EA en personas sanas con alto riesgo de sufrir la enfermedad. Uno de estos estudios se está realizando en Colombia en este momento y es liderado por el Grupo de Neurociencias de Antioquia. Habrá que esperar de entre tres y siete años para ver si estos estudios comprueban la validez de la hipótesis amiloidea y muestran efectividad para prevenir la enfermedad o para retrasar el inicio de los síntomas¹⁴.

AGRADECIMIENTOS:

Agradecemos a Colciencias y a la U de A por la financiación del proyecto Código 111554531651 Contrato 419-2011 en el contexto en el que se realizó este producto.

REFERENCIAS

1. Alanis-Niño G, Garza-Marroquin J, González-Arellano A. Prevalencia de demencia en pacientes geriátricos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008; 46(1):27-32.
2. Wilkosz PA, Seltman HJ, Devlin B, Weamer EA, Lopez OL, DeKosky ST. Trajectories of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2010; 22(2):281-290.
3. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011; 377(9770):1019-1031.
4. Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, Barnes LL, McCann JJ, Gilley DW. Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63(7):1198-1202.
5. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010; 362(4):329-344.
6. Shepherd C, McCann H, Halliday GM. Variations in the neuropathology of familial Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2009; 118(1):37-52.
7. Manzano-Palomo S, Morena-Vicente MA, Barquero MS. Neurotransmisores en la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2006; 42(6):350-353.
8. Mann DM, Pickering-Brown SM, Takeuchi A, Iwatsubo T. Amyloid angiopathy and variability in amyloid beta deposition is determined by mutation position in presenilin-1-linked Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 2001; 158(6):2165-2175.
9. Carvajal-Castrillón J, Aguirre D, Lopera F. Perfil clínico y cognitivo de la atrofia cortical posterior y sus diferencias con la enfermedad de Alzheimer esporádica tardía y familiar precoz. *Acta Neurol Colomb* 2010; 26(2):75-86.
10. Arango-Lasprilla JC, Fernández S. La enfermedad de Alzheimer. En R. Alarcón, (Ed.), *Las demencias: aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento*. México: Manual Moderno; 2003.
11. Lopera F. Plan de estudio del paciente con demencia y diagnóstico diferencial con el Alzheimer. *Iatreia* 1997; 10:106-113.
12. Lopera F. Anamnesis en el estudio del paciente con demencia. *Rev Neurol* 2001; 32(12):1187-1192.
13. Carvajal-Castrillón J, Gil L, Tirado V, Lopera J, Londoño A, Lopera F. Atrofia cortical posterior: descripción clínica y neuroimágenes de tres casos. *Acta Neurol Colomb* 2008; 24:74-80.

14. Lopera F. Enfermedad de Alzheimer familiar. *Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 2012; 12:163-188.
15. Martin JJ, Gheuens J, Bruyland M, Cras P, Vandenberghe A, Masters CL, et al. Early-onset Alzheimer's disease in 2 large Belgian families. *Neurology* 1991; 41(1):62-68.
16. Cornejo W, Lopera F, Uribe C, Salinas M. Descripción de una familia con demencia presenil tipo Alzheimer. *Acta Médica Colombiana* 1987; 12:55-61.
17. Klunemann HH, Rogaeva E, Neumann M, Kretzschmar HA, Kandel M, Toulina A, et al. Novel PS1 mutation in a Bavarian kindred with familial Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18(4):256-258.
18. Godbolt AK, Waldman AD, MacManus DG, Schott JM, Frost C, Cipolotti L, et al. MRS shows abnormalities before symptoms in familial Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 66(5):718-722.
19. Ataka S, Tomiyama T, Takuma H, Yamashita T, Shimada H, Tsutada T, et al. A novel presenilin-1 mutation (Leu85Pro) in early-onset Alzheimer disease with spastic paraparesis. *Arch Neurol* 2004; 61(11):1773-1776.
20. O'Riordan S, McMonagle P, Janssen JC, Fox NC, Farrell M, Collinge J, et al. Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities. *Neurology* 2002; 59(7):1108-1110.
21. Crook R, Verkkoniemi A, Perez-tur J, Mehta N, Baker M, Houlden H, et al. A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1. *Nat Med* 1998; 4(4):452-455.
22. Moretti P, Lieberman AP, Wilde EA, Giordani BI, Kluin KJ, Koeppe RA, et al. Novel insertional presenilin 1 mutation causing Alzheimer disease with spastic paraparesis. *Neurology* 2004; 62(10):1865-1868.
23. Rudzinski LA, Fletcher RM, Dickson DW, Crook R, Hutton ML, Adamson J, et al. Early onset familial Alzheimer Disease with spastic paraparesis, dysarthria, and seizures and N135S mutation in PSEN1. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22(3):299-307.
24. Ryan NS, Rossor MN. Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomark Med* 2010; 4(1):99-112.
25. Setó-Salvia N, Clarimón J. Genética de la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2010; 50:360-364.
26. Rademakers R, Cruets M, Van Broeckhoven C. Genetics of early-onset Alzheimer dementia. *Sci World J* 2003; 3:497-519.
27. Brouwers N, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of Alzheimer's disease: an update. *Ann Med* 2008; 40(8):562-583.
28. Holmes C. Genotype and phenotype in Alzheimer's disease. *Bri J Psychiatry* 2002; 180:131-134.
29. Haan J, Bakker E, Bornebroek M, Roos RA. From gene to disease: Amyloid-beta precursor protein gene instrumental in hereditary cerebral amyloid angiopathies. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001; 145(34):1639-1641.
30. Tirado V, Motta M, Aguirre-Acevedo DC, Pineda DA, Lopera F. Analysis of intrusive errors in a memory test as possible pre-clinical marker of familial Alzheimer disease, in E280A presenilin-1 mutation carrier. *Rev Neurol* 2008; 47(6):290-294.
31. Acosta-Baena N, Sepulveda-Falla D, Lopera-Gómez CM, Jaramillo-Elorza MC, Moreno S, Aguirre-Acevedo DC, et al. Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *Lancet Neurol* 2011; 10(3):213-220.
32. Arango-Lasprilla JC, Cuetos F, Uribe C, Valencia C, Lopera F. Cognitive changes in the preclinical phase of familial Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29(8):892-900.
33. Ridha BH, Barnes J, Bartlett JW, Godbolt A, Pepple T, Rossor MN, et al. Tracking atrophy progression in familial Alzheimer's disease: A serial MRI study. *Lancet Neurol* 2006; 5(10):828-884.
34. Cuetos F, Arango-Lasprilla JC, Uribe C, Valencia C, Lopera F. Linguistic changes in verbal expression: A preclinical marker of Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13(3):433-439.
35. Tirado V, Muñoz C, Aguirre D, Pineda D, Lopera F. Desempeño de portadores y no portadores de la mutación E280A para enfermedad de Alzheimer familiar en una prueba de denominación. *Rev Neurol* 2004; 39(4):322-326.
36. Parra MA, Abrahams S, Logie RH, Della SS. Visual short-term memory binding in Alzheimer's disease and depression. *J Neurol* 2010; 257(7):1160-1169.
37. Petersen RC. Mild cognitive Impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 2005; 62(7):1160-1163.
38. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56(3):303-308.
39. Olazarán-Rodríguez J, Agüera-Ortiz LF, Muñiz-Schwochert R. Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol* 2012; 55(10):598-608.
40. Robles-Bayón A. Acción de la memantina sobre la alteración cognitiva del paciente con demencia: reflexiones tras dos años de experiencia en España. *Rev Neurol* 2006; 42(5):288-296.
41. Velilla-Jiménez LM, Soto-Ramírez E, Pineda D. Efectos de un programa de estimulación cognitiva en la memoria operativa de pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico. *Rev Chil Neuropsicol* 2010; 5(3):185-198.