



# Enfermedad de Parkinson y Alzheimer

## Equipo 5

### Grupo VIII-3

Achoy Alvarado Diana Itzel  
Arballo Salazar Nancy Paulette  
Fuentes Zavala Balam Quitze  
Romero Castro Rocio Guadalupe  
Uzeta Arellano Tulie Estefania



# Enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson es una **enfermedad neurodegenerativa progresiva** sin causa definida. Se caracteriza, en la anatomía patológica, por una pérdida de neuronas pigmentadas y gliosis, principalmente de la sustancia negra pars compacta y por la presencia de inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas - ubiquitina positivas - en las neuronas en degeneración llamados cuerpos de Lewy.

Se observa un **progresivo declinar de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriada y una consecuente disminución de los niveles de dopamina**. Una vez que esta disminución de los niveles de dopamina alcanza un nivel crítico, cerca del 80% de muerte neuronal en la sustancia negra pars compacta, se hacen evidentes los síntomas clínicos de la Enfermedad de Parkinson..



# Enfermedad de Parkinson

En el modelo normal del circuito motor de los ganglios de la base, la dopamina tiene una acción dual al estimular las neuronas **(GABA)/Sustancia P** (vía directa) e inhibir las neuronas **GABA/encefalina** (vía indirecta), manteniendo así un balance entre la vía que estimula el movimiento y la vía que inhibe el movimiento

En el modelo hipocinético, el **déficit de dopamina** determinaría en la vía indirecta una desinhibición del núcleo subtalámico y en la vía directa una desinhibición del globo pálido interno. Ello daría como resultado una inhibición de la actividad eferente del tálamo a la corteza motora, que disminuiría su excitabilidad explicando parcialmente la fisiopatología y fenomenología clínica del parkinsonismo.



# Historia



**James Parkinson** nació el **11 de abril de 1755** en Hoxton, Inglaterra. Su padre fue un médico y farmacéutico que se preocupó porque su formación incluyera latín, griego, filosofía natural y taquigrafía. **Asistió a su padre desde muy pequeño en la práctica de la medicina general.**

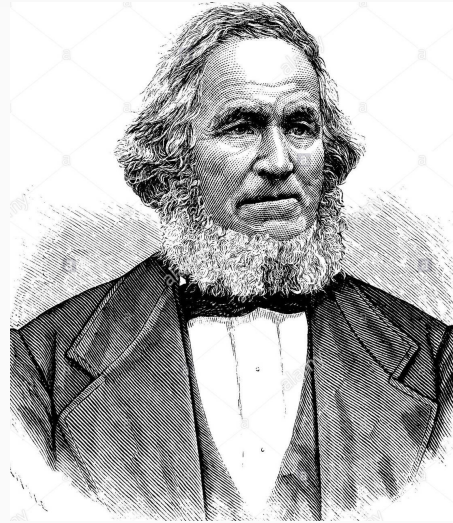
**1871** se publicó **“Essay on the shaking palsy”** considerado la descripción magistral de la enfermedad que lleva su nombre, donde por primera vez se recogieron **detalles de la enfermedad**, extraídos de la **observación de seis pacientes**, se dio a conocer que el **temblor**, la **bradicinesia** y la **inestabilidad postural** son los signos más importantes de esta entidad.

Se trata de un “movimiento tembloroso involuntario... en partes que no están en actividad”, además destacó la “propensión a flexionar el tronco hacia adelante”.

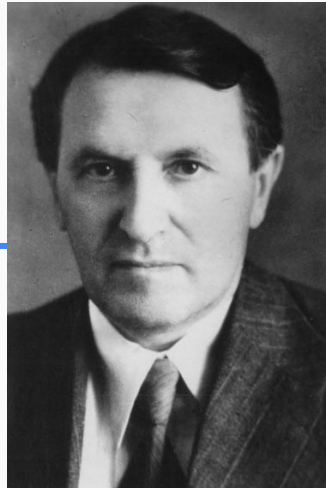
**1881 Jean-Martin-Charcot** obtuvo una versión al francés y **relaciona** por primera vez, en su libro “Leçon sur le maladies du système nerveux”, **la rigidez a la enfermedad** y señaló que es el signo cardinal de la misma, **diferenciándolo con la espasticidad.**



# Historia

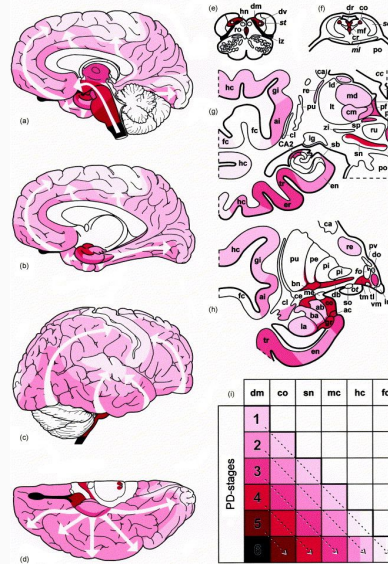


**1913** el patólogo **Friederich Lewy** describió las **inclusiones citoplásmicas de alfa-sinucleína** localizadas en neuronas del núcleo motor dorsal del nervio vago y del núcleo basal de Meynert, denominadas después **cuerpos de Lewy**.



**1917** **Konstantine Trétiakoff** dio nombre a la **sustancia nigra**, detalló su **localización** y **asoció la pérdida de neuronas** en esta zona como parte de los hallazgos de la **EP**.

Progression of PD-related intraneuronal pathology



**1960** con la microscopía electrónica, se demostró la estructura interna filamentososa de los cuerpos de Lewy y hasta **2003** cuando Braak et al. publicaron los resultados de los estudios seriados que realizaron en cerebros post mortem, donde **evidenciaron la presencia de cuerpos de Lewy** en diversas zonas del sistema nervioso, **diseñando además un modelo para estadificar la progresión** de la enfermedad y su relación con los **síntomas motores y no motores**.

**1980** se reconocieron los **efectos neurotóxicos** en un grupo de adictos a una **"nueva heroína sintética"**. Estos sujetos desarrollaron secundariamente un parkinsonismo relacionado con lesión en la sustancia nigra.

# Clasificación por Estadios

## Enfermedad de Parkinson

Existen diferentes formas clínicas según la edad de inicio o síntoma predominante:

### TREMÓRICA

Predomina el temblor de gran amplitud, el resto de los signos parkinsonianos son sutiles y responden mal al tratamiento farmacológico. Son buenos candidatos a la talamotomía estereotáxica

### JUVENIL

En menores de 50 años (4-9% de los casos). De curso más agresivo. Desarrollan más fluctuaciones y discinesias y menos demencia o psicosis.



### RIGIDOACINÉTICA

Más incapacitante que la tremórica. Se asocia con mayor prevalencia de depresión, demencia y alteraciones del sueño

### DE INICIO TARDÍO

Inicio 70-90 años. Es simétrica desde el principio. El temblor es poco acentuado y la alteración de la marcha y del equilibrio es precoz y de evolución más rápida. Mayor incidencia de disfunción frontal y demencia. Más frecuentes la hipotensión ortostática, el deterioro de la función vesical y la disfagia, síntomas todos ellos que responden mal a la LD.

# Estadios de Hoehn y Yahr

## Enfermedad de Parkinson

Escala de valoración neurológica,

### ESTADIO 1

- Signos y síntomas unilaterales
- Síntomas leves
- Síntomas molestos pero no incapacitantes
- Generalmente se presenta con temblor en una extremidad
- Amigos han notado cambios en la postura, locomoción y expresión facial

### ESTADIO 3

- Significativo enlentecimiento de los movimientos corporales
- Dificultad precoz para mantener el equilibrio al marchar o pararse
- Disfunción generalizada moderadamente severa

### ESTADIO 5

- Estado caquético
- Invalidez completa
- No puede mantenerse en pie ni caminar
- Requiere cuidados constantes de enfermera

### ESTADIO 2

- Síntomas bilaterales
- Mínima incapacidad
- La postura y la marcha están afectadas

### ESTADIO 4

- Síntomas severos
- Todavía puede caminar una distancia limitada
- Rigidez y bradicinesia
- No está más capacitado para vivir solo
- El temblor puede ser menor que en los estadios anteriores



# Parkinson Epidemiología

La Enfermedad de Parkinson **por lo general afecta a personas mayores de 60 años de edad** (promedio 61.6 años), no obstante puede manifestarse en individuos jóvenes.

Casi todos los estudios epidemiológicos han mostrado que:

- Tanto la **incidencia** como la **prevalencia** de la Enfermedad de Parkinson es de 1,5 a 2 veces **mayor en hombres que en mujeres**

Existe mayor riesgo en poblaciones hispanas

## En México:

### Considerando todas las edades

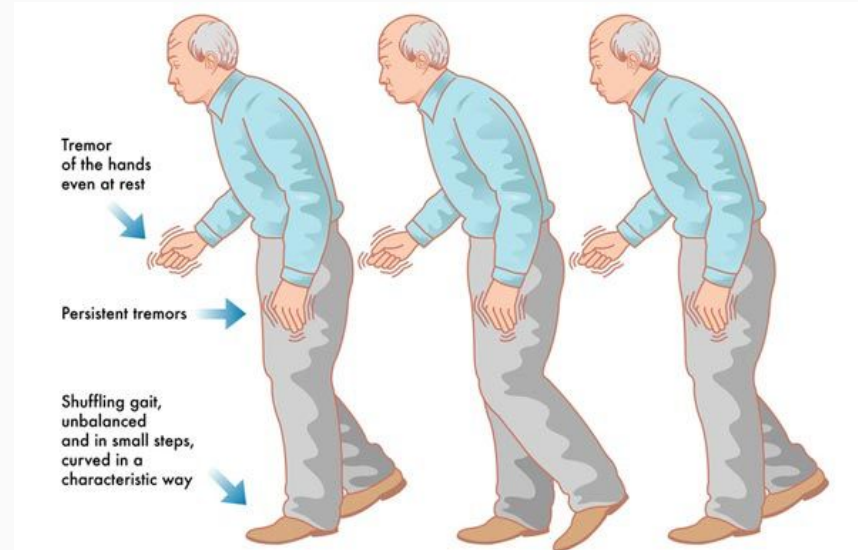
- Prevalencia de 100 a 300 por 100 mil habitantes
- Incidencia en 10.7 por 100 mil habitantes

### Población mayor de 50 años

- 49.5 por 100 mil habitantes

### Afecta

- 1 % de los **mayores de 60 años**
- 2 % de los **mayores de 70 años**



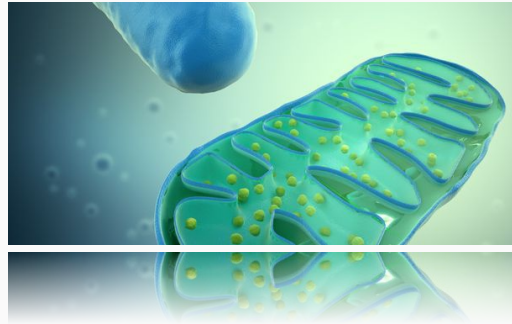
**Se calcula** que podrían existir alrededor de **150,000 personas** con Enfermedad de Parkinson **en México**



# Parkinson Fisiopatología

El origen del proceso de degeneración que sufren las neuronas dopaminérgicas podría estar en:

- La disfunción mitocondrial
- Agregación de  $\alpha$ -sinucleína
- Alteración de la autofagia
- Estrés del retículo endoplasmático (RE)
- Desregulación de la homeostasis intracelular de calcio



Además, las mutaciones de genes asociados a Enfermedad de Parkinson como

- **Parkina**
- **PINK1**

**generan propensión al daño por estrés oxidativo y deterioran la homeostasis mitocondrial**

La disfunción mitocondrial se ha evidenciado en la disminución de la actividad del complejo I de la cadena transportadora de electrones, un mecanismo similar al mediado por el

- **MPTP**

que es una **toxina ambiental que causa parkinsonismo y muerte de neuronas dopaminérgicas de la SN pars compacta**



# Parkinson Fisiopatología

La  $\alpha$ -sinucleína está involucrada en el tráfico, exocitosis de las vesículas sinápticas y liberación de neurotransmisores

- Las **mutaciones en el gen SNCA que codifica la proteína  $\alpha$ -sinucleína producen un mal plegamiento y agregación de esta proteína con la consecuente formación de brillas similares a amiloides**
  - **conocidos como cuerpos de Lewy, que se acumulan y podrían tener un efecto neurotóxico**

Las alteraciones en la autofagia también justificarían las inclusiones intracelulares de proteínas como la  $\alpha$ -sinucleína; además:

La sobreexpresión de la  $\alpha$ -sinucleína inhibe el mecanismo de autofagia al

- Inhibir la Rab1a, (proteína esencial para la formación del autofagosoma y hace que se bloquee su propia degradación).

**La desregulación de la homeostasis del calcio origina la activación de enzimas que**

- **Desencadenan una cascada apoptótica en las neuronas.**



# Parkinson Fisiopatología

## Vía Indirecta

- Normalmente **es inhibida por la liberación de dopamina en los receptores D2** de las neuronas estriatales (núcleo caudado y putamen)
- **Esta inhibición se pierde en la EP por la deficiencia de dopamina, haciendo que sedesinhiban las neuronas estriatales**
- Las cuales a su vez inhiben el globo pálido externo (GPe) que normalmente inhibe el núcleo subtalámico (NST)
- Dando como resultado la desinhibición de este último.
- **EL NST envía proyecciones glutamatérgicas hacia la SN pars reticulata y al globo pálido interno (Gpi), desde donde se inhibe los núcleos talámicos que se proyectan hacia la corteza cerebral**
- Lo que **en últimas resulta en una disminución de la actividad locomotora y la consiguiente bradicinesia**

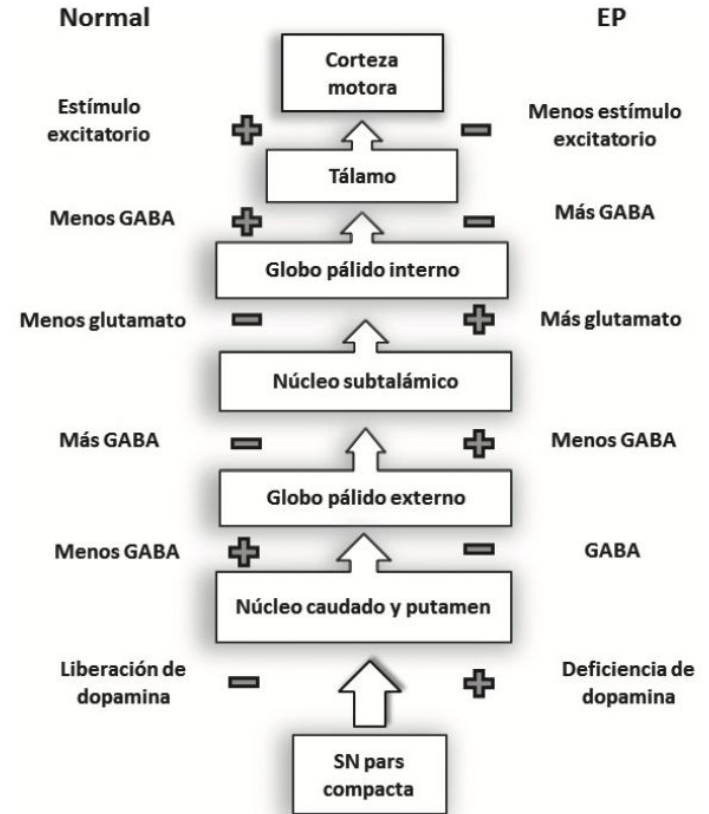
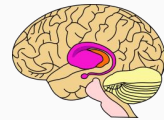


Figura 1. Vía indirecta. EP: enfermedad de Parkinson; SN: sustancia nigra.

# Parkinson Fisiopatología

## Vía Directa

- ❖ Normalmente es excitada por la liberación de dopamina sobre los receptores D1 de las neuronas estriales
- ❖ Esta excitación se pierde en la Enfermedad de Parkinson dando lugar a la inhibición de las neuronas estriales
- ❖ Las cuales a su vez inhiben el GPi y la SN pars reticulata que normalmente inhiben la actividad del tálamo
- ❖ Por lo que éste último queda libre para enviar impulsos excitatorios a la corteza motora y generando así la actividad motora en forma de temblor

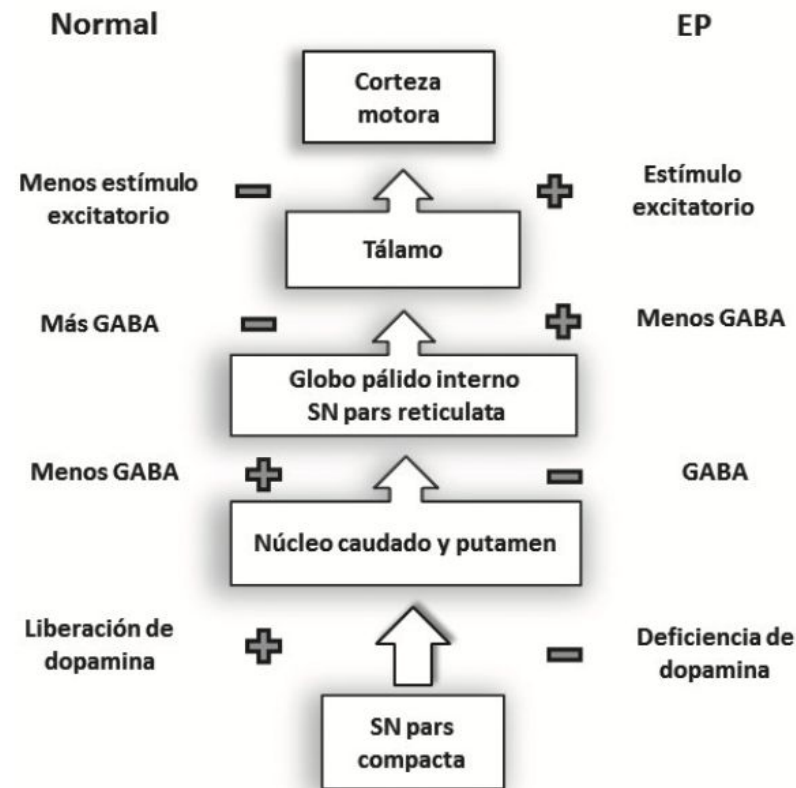


Figura 2. Vía directa. EP: enfermedad de Parkinson; SN: sustancia nigra.

# Parkinson Diagnóstico

## Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de Gran Bretaña para Enfermedad de Parkinson

### Paso 1. Establecer el diagnóstico de síndrome parkinsoniano

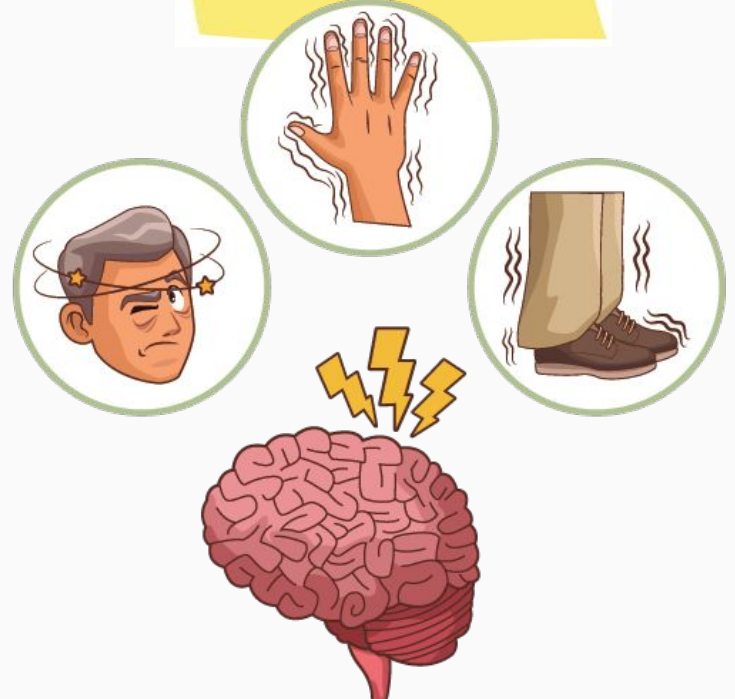
#### Bradicinesia + 1 o más:

- Rigidez muscular
- Temblo de reposo a 4-6 Hz
- Inestabilidad postural

### Paso 2. Criterios de exclusión para enfermedad de Parkinson

- Ictus de repetición con parkinsonismo instalado en escalera
- Historia de traumas de cráneo repetidos
- Historia de encefalitis
- Crisis oculógiras
- Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas
- Remisión sustancial espontánea
- Cuadro unilateral estricto durante más de 3 años
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Signos cerebelosos
- Síntomas graves de disautonomía tempranos en la evolución
- Demencia grave y precoz con alteraciones de la memoria, lenguaje y praxias
- Signo de Babinski
- Presencia de un tumor cerebral o hidrocéfalo
- Exposición a MPTP

Dx es exclusivamente  
**clínico**



# Parkinson Diagnóstico

## Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de Gran Bretaña para Enfermedad de Parkinson

### Paso 3. Criterios positivos que soportan de forma prospectiva el diagnóstico de enfermedad de Parkinson

Presencia de 3 o más de ellos para establecer el **diagnóstico definitivo**:

- Inicio unilateral
- Temblor de reposo presente
- Enfermedad progresiva
- Persistencia de asimetría afectando más al lado por el que se inició la enfermedad
- Excelente respuesta (70-100%) a la levodopa
- Corea inducida por la levodopa
- Respuesta a la levodopa durante 5 años
- Más de 10 años de evolución
- Hiposmia
- Alucinaciones visuales



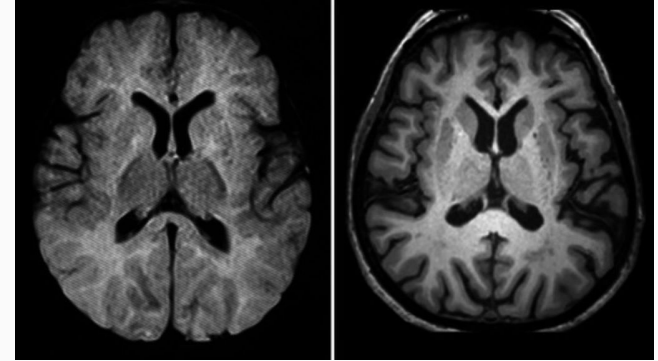
# Parkinson Diagnóstico

## Pruebas complementarias para excluir otras causas de síndrome parkinsoniano

### 1. TAC y RM cerebral ordinarias: normales

Con secuencias especiales se pueden identificar anomalías muy específicas:

- Aumento del valor R en la sustancia negra
- Disminución de la anisotropía en la SN y mayor difusividad media en el putamen y en el caudado.
- La SN tiene hiperecogenicidad por acumulación de hierro.

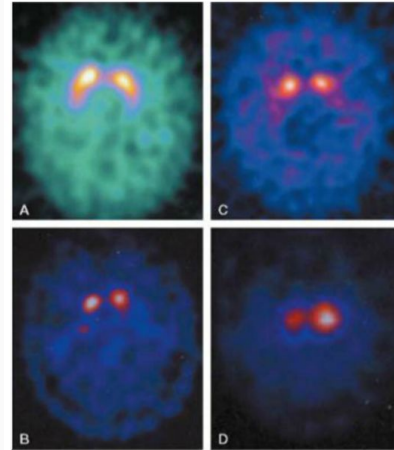


**2. SPECT-beta-cit y PET con fluorodopa:** confirman el déficit en la vía dopaminérgica nigroestriada

**3. Mediante otros ligandos (SPECT-IBF, SPECT-IBZM o PET-racloprida)** se puede evaluar el estado de los receptores D2 postsinápticos.

- En la EP, los receptores D2 estriatales están intactos

**4. Nivel de oligómeros de alfa-sinucleína en LCR** o el índice entre oligómeros y alfa-sinucleína total puedan ser marcadores útiles de diagnóstico.

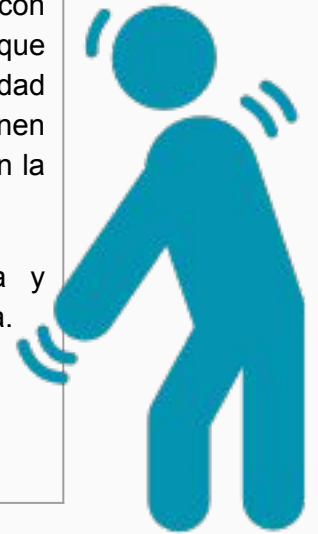


SPECT-beta-cit en diferentes variedades de Enf. Parkinson.. En todas ellas hay un déficit del transporte dopaminérgico nigroestriado.



# Diagnóstico diferencial

<b>Temblor esencial</b>	<b>Parkinsonismo farmacológico o iatrogénico</b>	<b>Temblor «parkinsoniano» sin evidencia de déficit dopaminérgico</b>
<p>Se presenta principalmente en voz, manos y cabeza. El dx diferencial es por la historia natural del temblor y por sus características semiológicas.</p>	<p>Por <b>antidopaminérgicos</b>(antivertiginosos, antipsicóticos, ansiolíticos, facilitadores de la motilidad gástrica).</p> <p>Puede ser indistinguible de la Enfermedad de Parkinson idiopática o faltar el temblor de reposo típico, el temblor es más rápido y se asocia con temblor postural.</p> <p>Escasa rigidez de manos, acatisia muy intensa, y con cierta frecuencia existen discinesia bucolingual y crisis oculogiras asociadas.</p>	<p>Un 4-10% de los px con temblor de reposo que aparenta una enfermedad de Parkinson no tienen déficit dopaminérgico en la SPECT-dat-scan.</p> <p>Presencia de distonía y ausencia de hipocinesia.</p>



# Diagnóstico diferencial

<b>Parkinsonismo por calcificaciones de los ganglios basales</b>	<b>Parkinson secundario a tóxicos</b>	<b>Hidrocefalia oculta</b>
<p>Las calcificaciones lenticulares ocurren en el hipoparatiroidismo primario o secundario y en px con calcificaciones idiopáticas familiares (enfermedad de Fahr). Dx con neuroimagen y estudios del metabolismo Ca/P.</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Por manganeso:</b> temblor de acción rápido, y distonía de la cara, tronco y/o extremidades. Los trastornos mentales («locura mangánica») son muy frecuentes y preceden a los trastornos motores. Respuesta a levodopa escasa y breve.</li><li>• <b>Por cianuro, metanol, aminonitrilo, monóxido de carbono</b> = ocurren como secuela de un estado de encefalopatía aguda</li></ul> <p>En neuroimagen -&gt; lesiones necróticas macroscópicas en los ganglios basales.</p>	<p>El trastorno de la marcha y del equilibrio que se observa es parecido pero la pérdida precoz del control de la orina y de los reflejos posturales ayuda a sospechar la hidrocefalia, que se confirma en la TC.</p>



# Diagnóstico diferencial

## Parkinsonismo Vascular

- Lesiones isquémicas lagunares de los ganglios basales y de la sustancia blanca
- Marcha a pasos cortos y pérdida de los reflejos posturales.
- Sospechar en -> antecedentes enfermedad arteriosclerótica y si el sx. se ha desarrollado rápidamente
- Exaltación de reflejos corticobulbares, incontinencia emocional, asimetría de los reflejos en extremidades o **signo de Babinski unilateral**, **escasa rigidez en los brazos** y en el cuello, predominio de los síntomas en las piernas, inestabilidad postural, caídas y **sin temblor en reposo**.
- Lesiones vasculares en la RM / dat-Scan normal.
- No responde a fármacos.

## Atrofia multisistémica

- Comienza precozmente por la disautonomía grave con disfunción eréctil, pérdida de orina, hipotensión ortostática y síncope.
- **Ausencia de temblor de reposo típico**, abolición de los movimientos oculares sacádicos, exaltación de los reflejos musculares y ausencia de respuesta a la L-DOPA.
- Disautonomía es central o presináptica mientras que en la enfermedad de Parkinson es periférica o postsináptica, lo que se puede diferenciar con la SPECT-MIBG del corazón, que será normal en el 70% de los pacientes con la AMS y patológica en la EP.

## Parálisis supranuclear progresiva

Parkinsonismo resistente a la L-DOPA que presenta precozmente:

- Alteración de los movimientos verticales de los ojos de tipo supranuclear
- Disonía del cuello o del tronco
- Paresia pseudobulbar, voz ronca, caídas por alteración de los reflejos de postura, bradifrenia y moderada demencia.

RM con atrofia del tronco y del cerebelo.



# Diagnóstico diferencial

## Parkinsonismo con depresión e hipoventilación (síndrome de Perry)

Síndrome muy raro, de herencia autosómica dominante.

Estructura dañada más específica es el núcleo del fascículo solitario.

### Características:

- Inicio > 40 años. Síndrome acinético-rígido con lentitud psíquica, pérdida de la iniciativa e indiferencia afectiva («depresión mental») e **hipoventilación alveolar** con otros trastornos respiratorios como accesos de sofocación o crisis de disnea.
- **Otros defectos autonómicos:** HTA, sudoración excesiva, sialorrea, y alteraciones de la deglución y de la movilidad del tracto intestinal.



## Parkinsonismo postencefalítico

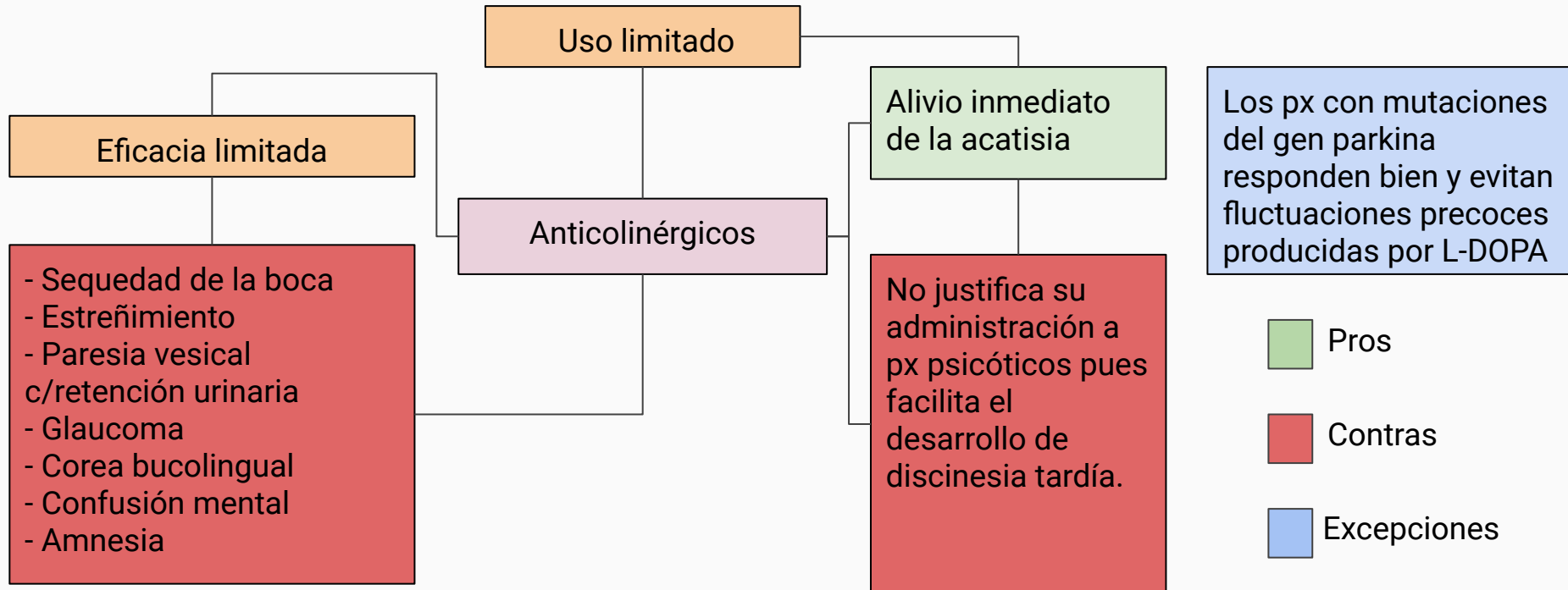
### Sospechar cuando:

Antecedentes de encefalitis aguda o subaguda, sobre todo **en jóvenes**, si se asocia con **crisis oculógiras, oftalmoparesia o alteraciones pupilares**, modificaciones del ciclo vigilia-sueño y trastornos del comportamiento.

**Signos piramidales y otros movimientos anormales** (corea, distonía, mioclonías). Responden tanto a los anticolinérgicos como a la levodopa (extremadamente sensibles).

# Parkinson Tratamiento

El tratamiento actual de la Enfermedad de Parkinson es exclusivamente **sintomático**, ya que se desconoce la forma de detener la degeneración nigroestriada.



# Parkinson Tratamiento

## Trihexifenidilo



## Anticolinérgicos más usados

### Mecanismo de acción:

Efecto inhibitorio sobre el SNC y antiespasmódico por relajación de la musculatura lisa.

### Contraindicaciones:

Glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia prostática avanzada, obstrucción del tracto gastrointestinal o genitourinario, íleo paralítico, taquicardia.

### Reacciones adversas:

Visión borrosa, cefalea, mareo, somnolencia, sequedad bucal, estreñimiento, retención urinaria

Precio promedio: 340 pesos

Dosis promedio: 6 - 15 mg/ día

Presentación: 5 mg, caja con 50 tabletas

# Parkinson Tratamiento

## Anticolinérgicos más usados

### Biperideno



Precio promedio: 212.50 pesos  
Dosis promedio: 6 - 12 mg/ día  
Presentación: 2 mg, caja con 30 tabletas

#### Reacciones adversas:

Cansancio, mareos, obnubilación, agitación, confusión, trastornos de memoria, gástricos, de la acomodación, de la micción, sequedad bucal, hipohidrosis, estreñimiento.

#### Mecanismo de acción:

Disminuye la actividad colinérgica exaltada en la vía nigro-estriada del encéfalo que acompaña al Parkinson

#### Indicaciones:

Síndromes parkinsonianos, especialmente con sintomatología de rigidez muscular y temblor. Sintomatología extrapiramidal, como distonía aguda, acatisia, acinesia, rigidez, sialorrea, sudoración y síndrome parkinsoniano, provocada por medicamentos.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a biperideno, glaucoma de ángulo cerrado, obstrucción intestinal, megacolon o íleo.



# Parkinson Tratamiento

## Amantadina -> Antiviral



Precio promedio: 320 pesos

Dosis promedio: 100-600 mg/ día

Presentación: 100 mg, caja con 30 tabletas

### Mecanismo de acción:

Antiparkinsoniano, antagonista no competitivo de los receptores NMDA, que actúan sobre la transmisión glutamatérgica, corrigiendo el desbalance entre las vías glutamatérgica y dopaminérgica; por ello, potencia respuesta dopaminérgica del SNC, libera dopamina y noradrenalina almacenadas e impide recaptación.

### Indicaciones:

Tto. de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, tales como rigidez, temblor, hipocinesia y acinesia.

### Reacciones adversas:

Edema en piernas; somnolencia, insomnio, depresión, estados de agitación, vértigo, cefaleas, alucinación, confusión, mareo, letargia, pesadillas, ataxia, dificultad en el habla; hipotensión ortostática, palpitaciones; sequedad de boca, náuseas, anorexia, vómitos, estreñimiento; diaforesis; visión borrosa; mialgia. Raramente, lesión corneal (opacidades subepiteliales punteadas que se pueden asociar a queratitis puntiforme superficial, edema epitelial corneal y agudeza visual disminuida de forma marcada). Frecuencia no conocida: ludopatía, libido aumentada, hipersexualidad, compras o gastos compulsivos, o ingesta excesiva y compulsiva.

# Parkinson Tratamiento

Tratamiento estándar de la Enfermedad de Parkinson

L- DOPA -----> DA



Dopa descarboxilasa

**L-DOPA**

- Metoclopramida  
- Clebopirida



Son de acción central

Ondansetron: Sin efectos ADM

No se debe administrar salvo ocasionalmente otros facilitadores de la motilidad gástrica



Aunque tiene acción antidopaminérgica no atraviesa la BHE

No atraviesan la BHE



- Carbidopa en Sinemet  
- Benserazida en Madopar



L-DOPA + Inhibidor de la descarboxilasa



Para disminuir su biotransformación fuera del SNC ya que puede causar:

- Arritmia  
- Hipotension ortostatica

- Náuseas  
- Vómitos



Se evitan iniciando el tx en dosis muy pequeñas y con la toma de Domperidona que facilita el vaciado gástrico y, por lo tanto, la absorción duodenal de la L-DOPA

# Parkinson Tratamiento

## Dentro del SNC

- La biotransformación se lleva a cabo en TODAS las células que dispongan de la enzima descarboxilasa de los a.a aromáticos

## L-DOPA vía oral

- Poco fisiológica  
- Sus efectos se relacionan a una inundación hematogena y no a una respuesta a un estímulo neuronal regulado fisiológicamente

## Biodisponibilidad

Oral: Baja  
L-DOPA es metabolizada periféricamente también por la catecol- O- metildopa

## Efectos secundarios

- Discinesias
- Alucinaciones
- Delirio
- Confusión



Común en px crónicos

Revelan la situación anormal del sistema nigroestriado, pues la L-DOPA no produce discinesias en personas sanas

## Dosis

- Individualizada
- Aprox. 250-1,500 mg/día
- Absorción facilitada en estómago vacío
- Reducir el consumo de proteínas



Los inhibidores de la COMT aumentan su biodisponibilidad

- Nitecapona
- Entacapona
- Tolcapona

# Parkinson Tratamiento

## Carbidopa

- Forma oral liberación normal: Enfermedad de Parkinson.
- Forma oral retardada: Enfermedad de Parkinson idiopática, para reducir período "off" en tratados con levodopa/inhibidor de la descarboxilasa o levodopa sola, que experimenten fluctuaciones motoras.
- Gel intestinal: Enfermedad de Parkinson avanzada con fluctuaciones motoras graves e h́per/discinesia cuando las combinaciones disponibles no han resultado.



Presentación:  
Levodopa/Carbidopa  
250mg/25mg  
30 tabletas  
Precio: \$ 613

## Benserazida

- Enfermedad de Parkinson y parkinsonismo sintomático (postencefálico, arteriosclerótico y tóxico).
- Madopar contiene dos principios activos, levodopa y benserazida.



Presentación: Levodopa/  
Benserazida 100mg/25mg  
100 tabletas  
Precio: \$1,191

# Parkinson Tratamiento

## Tolcapona

- Mecanismo de acción central y periférico
- Dosis: 300-600 mg en 3 tomas
- Permite reducir en 20% la dosis de L-DOPA y aumentar el tiempo en ON de los px c/fluctuaciones.
- Discinesias incrementadas en relación con la dosis
- Diarrea frecuente
- Produjo casos de hepatotoxicidad grave
- Uso hospitalario



Presentación: 100 mg, 90 tabletas  
Precio: \$ 6-10,000

## Entacapona

- No atraviesa la BHE
- Administrada asociada a cada toma de L-DOPA (200mg)
- Existe un preparado comercial (Stalevo) que combina una porción prefijada de L-DOPA, carbidopa y entacapona
- Prolongación del tiempo ON de 5%
- Puede acompañarse de un aumento proporcional de las discinesias
- Tiñe la orina



Presentación: Levodopa 75 MG  
Carbidopa 18.75 MG  
Entacapona 200 MG  
30 tabletas  
Precio: \$1,457

# Parkinson Tratamiento

## Respuesta al tx

- Rápida y espectacular en un 20%
- 2 tipos de respuesta
  - Corta: Dosis dependiente
  - Larga: Mantenido horas/días
- Principales beneficios vistos en;
  - Movimiento de las articulaciones proximales y axiales
  - Sinergia de los diferentes grupos musculares para lograr un movimiento complejo
- La supresión brusca de L-DOPA ( y ADA) puede producir un cuadro similar al Sx maligno de los neurolépticos. Este Sx se facilita por la asociación de otros fármacos como IRS, infecciones recurrentes o factores ambientales (calor excesivo)
- Vida media
  - Corta
  - Capacidad de almacenamiento por parte de las neuronas y la glía, limitada

## Vida media

- Corta
- Capacidad de almacenamiento por parte de las neuronas y la glía, limitada



# Parkinson Tratamiento

## L-DOPA estándar y retardada

- ❖ L-DOPA retardada
  - Niveles de fármacos más estables y duraderos
  - Lenta para alcanzar niveles terapéuticamente útiles
  - Útil la combinación de L-DOPA estándar + retardada o Stalevo
  - Eficaz para mejorar los síntomas del OFF nocturno y el sueño de los px.

## Nuevas formulaciones

- ❖ L-DOPA en gel administrada vía duodenal por gastrostomía mediante bomba portátil
  - Combinar con Vit. B12
- ❖ Levodopa/carbidopa de liberación prolongada (IPX066)
  - Reduce los tiempos en OFF
  - No incrementa discinesias



“Rytary”  
IPX066



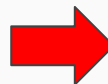
# Parkinson Tratamiento

## Inhibidores de la MAO-B

**Selegilina**

Y

**Rasagilina**



- Modesto efecto sintomático
- Riesgo de insomnio, alucinaciones, confusión, alteración de las respuestas vegetativas cardiovasculares, incremento de las discinesias y crisis hipertensivas al asociarse con IRS, por lo cual se limita el uso a px jóvenes y por pocos años.

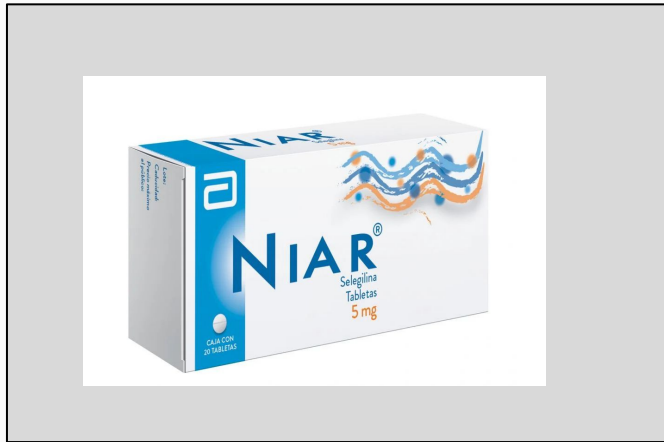
- Eficaz en monoterapia y bien tolerada pues carece de efecto anfetamínico.
- Se puede usar en px con Enfermedad de Parkinson de inicio y moderada o avanzada en combinación con L-DOPA y carbidopa.
- Dosis: única por las mañanas
- Buena tolerancia

- Disminuyen la degradación metabólica de la L-DOPA
- Se sugiere efecto neuroprotector
- Sin riesgo de producir cheese effect por incremento de tiramina que tienen los IMAO-A

# Parkinson Tratamiento

## Inhibidores de la MAO-B

**Selegilina**



Presentación de 5mg, caja con 20 tabletas. Precio: \$846.50

**Rasagilina**



Presentación de 1.0 mg, caja con 30 tabletas. Precio: \$1,736

# Parkinson Tratamiento

## Agonistas directos de los receptores dopaminérgicos (ADA)

### ADA

- No necesitan biotransformación
- Actúan directamente sobre los receptores D2.
- Los usados en la práctica habitual (Pramipexol, ropinirol y rotigotina) actúan sobre los receptores D2 y D3.
- Rotigotina es el que más actividad tiene sobre los receptores 2 y 3.
- Su principal ventaja frente a la L-DOPA es que al administrar precozmente disminuirán los efectos secundarios de tto. con L-DOPA
- 2 tipos: ergóticos y no ergóticos
- Los ADA en monoterapia producen un beneficio clínico suficiente durante 3 años en el 50% de los px de novo, y 30% a los 5 años.

# Parkinson Tratamiento

## Efectos secundarios

- ❖ Similares para todos
- Inducen discinesias
- Mareos
- Hipotensión ortostática
- Somnolencia
- Confusión mental
- Alucinaciones
- Hipotiroidismo
- Voyeurismo
- Ludopatía
- Paranoia

- Náuseas
- Vómitos
- Inapetencia



Domperidona

- Con agonistas potentes y rápidos: apomorfina



Erecciones en hombres

# Parkinson Tratamiento

## Agonistas directos de los receptores dopaminérgicos (ADA)

### Ergóticos



- Vasoconstricción arteriolar c/riesgo de isquemia periférica
- Eritromegalia
- Edemas
- Fenómeno de Raynaud
- Fibrosis pulmonar, de las válvulas cardiacas y retroperitoneal



Han quedado prácticamente en desuso

### No Ergóticos



- No tienen riesgo cardiovascular
- Pramipexol: Ataques de sueño brusco
- Se dispone de preparados de efecto prolongado tanto de pramipexol como de ropirinol, lo que permite una monodosis con efecto sostenido sin tantas fluctuaciones farmacocinéticas.

# Parkinson Tratamiento

## Ergóticos

### Bromocriptina

Enfermedad de Parkinson de origen idiopático y postencefálico. Especialmente indicado en pacientes con enf.de Parkinson reciente y leve, en aquellos que muestran una respuesta deficiente o intolerancia a L-dopa y en los que la utilidad de la misma se ve limitada por la aparición de fenómenos on-off.



Presentación  
2.5 mg, 14  
comprimidos  
Dosis: 10-30  
mg/día  
Precio: \$483.60

### Lisurida

Posee afinidad marcada por los receptores de la dopamina en el estriado y en la hipófisis. Tto. combinado con levodopa en Enfermedad de Parkinson, parkinsonismo post-encefálico o de otro origen (excepto el inducido por fármacos).



Presentación 0.20mg,  
14 tabletas  
Dosis: 0.6-3 mg/día  
Precio: \$437.50

# Parkinson Tratamiento

## Ergóticos

### Pergolida

Estimula los receptores dopaminérgicos postsinápticos del sistema nigroestriado.  
Enfermedad de Parkinson: terapia de 2ª línea en pacientes que no toleren/no respondan al tto. con un derivado no ergótico, en monoterapia o combinada con levodopa.

### Cabergolina

Terapia de segunda línea en pacientes que no toleren o no respondan al tto. con un derivado no ergotínico, en monoterapia, o en combinación con levodopa y un inhibidor de la dopa-decarboxilasa, en los casos en los que se considere necesario el tto. con agonistas dopaminérgicos para los signos y síntomas de la Enfermedad de Parkinson.



Presentación 1 mg, 30 comprimidos  
Dosis: 0.25-3 mg/día  
Precio:



Presentación 0.5 mg, 8 tabletas  
Dosis: 0.25-6 mg/día  
Precio: \$533.57

# Parkinson Tratamiento

## No Ergóticos

### Ropirinol

Agonista dopaminérgico D2 /D3 no ergolínic que estimula los receptores dopaminérgicos del estriado. Enfermedad de Parkinson: tto. inicial en monoterapia para retrasar la introducción de l-dopa; en combinación con l-dopa, durante la enf., cuando el efecto de l-dopa disminuye.

### Pramipexol

Estimula los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado.  
Enfermedad de Parkinson idiopática, solo o asociado con l-dopa.



Presentación 4 mg, 28 comprimidos  
Dosis: 4.5-24 mg/día  
Precio: \$465.90



Presentación 1 mg, 30 tabletas  
Dosis: 0.7-4 mg/día  
Precio: \$390



# Parkinson Tratamiento

## No Ergóticos

### Rotigotina

- Administración continua con niveles plasmáticos estables a lo largo de 24 hrs
- Buena tolerabilidad
- En terapia con L-DOPA requiere dosis más altas.
- Presentación en parches



Presentación: 13.5 mg/  
30cm<sup>3</sup>  
14 parches  
Dosis: 4-18 mg/día  
Precio: \$1334.50

# Parkinson Tratamiento

## Apomorfina

- ADA más potente y único disponible por vía parenteral
- Indicación reservada a los servicios experimentados
- ❖ Usos
  - ❑ Autoinyectables a dosis individualizadas, terapia de rescate en episodios o resistentes a otras estrategias.
  - ❑ Se puede emplear como bomba de perfusión subcutánea continua.
  - ❑ Efectos adversos: posibles nódulos subcutáneos con necrosis cutánea.



Presentación: 30mg/ 3ml  
5 plumas desechables de  
3ml  
Precio: \$3826.17

# Elección del Tratamiento

- Las directrices actuales son las de iniciar el tratamiento en pacientes jóvenes con un agonista dopaminérgico en dosis óptimas y, cuando la situación funcional del paciente así lo exija, añadir L-DOPA en dosis bajas.
- En los pacientes de más edad es mejor empezar con L-DOPA (mayor beneficio y menor índice de efectos secundarios).
- La potencia antiparkinsoniana de los ADA es muy inferior a la L-DOPA y sólo uno de cada 3 enfermos puede ser mantenido con ADA en monoterapia pasados los primeros años de enfermedad.
- Cuando se añade L-DOPA, y con el fin de reducir las fluctuaciones en los niveles plasmáticos y cerebrales del fármaco, se aconseja repartir la dosis diaria total en cuatro tomas.
- El uso de la combinación de L-DOPA con entacapone (Stalevo®) para proporcionar niveles más estables desde el comienzo del tratamiento no ha demostrado que reduzca las discinesias a largo plazo, aunque los pacientes puntuaron mejor en las escalas de calidad de vida (ensayo FIRST-STEP).
- La dosis de comienzo de cualquiera de los fármacos debe ser baja y los aumentos, graduales.

# Parkinson Tratamiento

## Para los trastornos psíquicos

- La mayoría nota alivio al temblor con un **ansiolítico** para momentos de apuro o nerviosismo.
- Para **síntomas de depresión** se prefiere el uso de **ISRS** y **NaSSA**, antes que los antidepresivos tricíclicos, debido a que estos últimos aumentan las quejas de estreñimiento, disuria y facilitan las alucinaciones y el delirio.
- La **Trazodona** es un antidepresivo atípico que tiene efecto beneficioso sobre el sueño nocturno, pero agrava la hipotensión ortostática.
- En pacientes con demencias y reacciones psicóticas hay que utilizar neurolepticos, la **Clozapina** es el fármaco de primera elección, mientras que la **Olanzapina** está contraindicada ya que se ha demostrado que agrava la enfermedad.  
También se puede utilizar **Risperidona**, **Ziprasidona** (20-40mg) y **Quetiapina** (Más sedante que antipsicótico)
- Los **inhibidores de la acetilcolinesterasa**, en particular la **rivastigmina**, han demostrado ser beneficiosos para el deterioro cognitivo y los trastornos psiquiátricos.

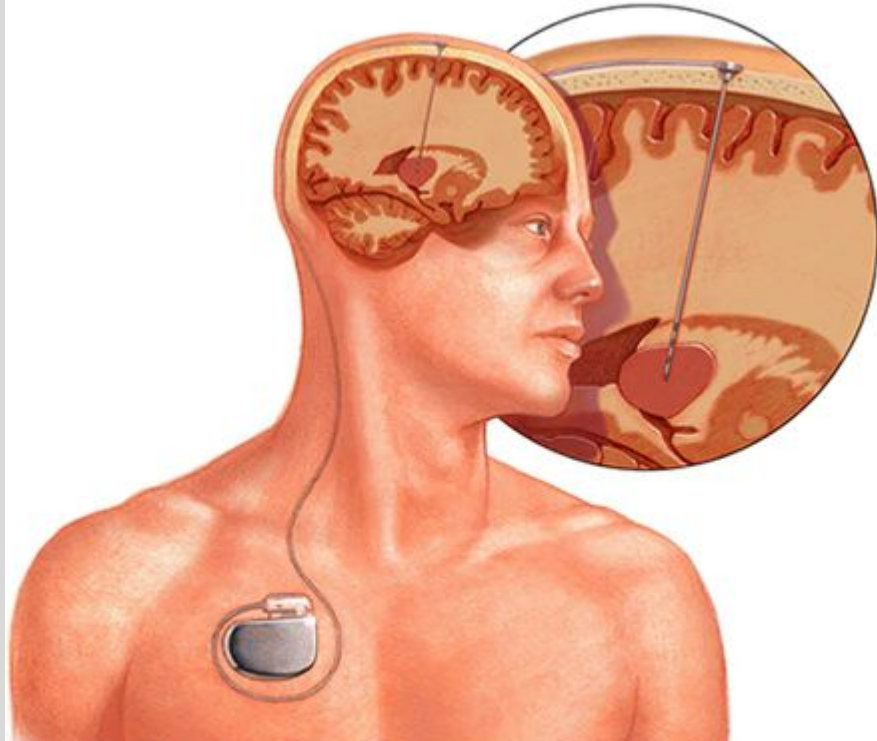
# Parkinson Tratamiento

## Técnicas de estimulación cerebral profunda

- Electrodo implantados crónicamente con una eficacia similar y menor riesgo de hemorragia o efectos secundarios irreversibles en comparación con las **técnicas ablativas**.
- Sólo se puede aplicar en **pacientes jóvenes**, con enfermedad en la fase de las **complicaciones motoras**, y que hayan **perdido independencia funcional** y **no** presenten **deterioro cognitivo** ni **depresión grave**.
- Es reversible, pero el seguimiento es complejo y costoso.
- Mejora los síntomas de la enfermedad, incluidos la marcha y el equilibrio, el síntoma que menos mejora es el habla.
- Los resultados de la estimulación del subtálamo son mejores que los del pálido medial.
- La estimulación subtalámica mejora la bradicinesia y la capacidad de caminar.
- Permite reducir la medicación hasta en un 57% si es del subtálamo, en algunos casos es posible suprimirla por completo o mantener a los pacientes con pequeñas dosis. El tratamiento médico permanece sin cambios en el caso de estimulación palidal.
- El beneficio inicial se mantiene a 5 años, pero la estimulación puede verse contrarrestada por la aparición de síntomas resistentes como la pérdida de fluidez del lenguaje, las caídas, el deterioro cognitivo o la falta de control de impulsos.

# Parkinson Tratamiento

## Técnicas de estimulación cerebral profunda



# Parkinson Tratamiento

## General y sintomático

- Las personas con la enfermedad y la familia necesita apoyo social y psicológico para hacer frente a la enfermedad.
- Se necesitan centros de ayuda para facilitar la fisioterapia y terapia ocupacional o reeducación para las actividades de la vida diaria.
- Se debe adaptar el domicilio suprimiendo bañeras, muebles y alfombras, colocando pasamanos de apoyo o guías visuales para evitar los bloqueos al andar.
- Se sugiere colocar trapecios u otros medios de apoyo en la cama para que la persona se pueda incorporar fácilmente.
- No ocupan un régimen especial de comidas, sin embargo, se sugiere una comida ligera a medio día y sin proteínas, para no interferir con el vaciado gástrico y con la absorción de L-DOPA.
- El insomnio en fases avanzadas se asocia con frecuencia a demencia, delirio y agitación nocturna, por lo que se requiere un neuroléptico (Quetiapina).



# Enfermedad de Alzheimer

## Introducción

### Alois Alzheimer



(1864-1915)

Médico alemán patólogo y psiquiatra, describió la enfermedad que lleva su nombre en 1906.

En 1906, en la XXXVII Conferencia de Psiquiatría del Sudoeste Alemán, Alzheimer presentó la comunicación «Sobre una enfermedad específica de la corteza cerebral», en la que se hacía por primera vez descripción de una **inusual enfermedad de la corteza cerebral** cuyos síntomas principales eran pérdida de memoria, desorientación, alucinaciones y finalmente muerte.

La enfermedad se había diagnosticado en Augusta D., de 51 años que ingresó con: delirio de celos, pérdida de memoria, alucinaciones, desorientación temporo espacial, paranoia, alteraciones de conducta y grave trastorno del lenguaje.

En el cerebro de Augusta, el Dr. Alzheimer encontró una **corteza cerebral atrófica** y 2 tipos de anomalías que hoy en día siguen siendo las **características histopatológicas principales** de la Enfermedad de Alzheimer:

- **Placas o acúmulos extraneuronales** constituidos por material anómalo (denominado, desde un principio, amiloide)
- **Ovillos neurofibrilares**, acumulaciones de material aparentemente fibroso en el interior de las neuronas.



# Enfermedad de Alzheimer



La enfermedad de Alzheimer es una **enfermedad neurodegenerativa progresiva** que se caracteriza por una serie de rasgos clínicos y patológicos con una variabilidad relativa.

Es una enfermedad de compleja patogenia, a veces hereditaria, que se caracteriza desde el punto de vista anatómico, por **pérdida de neuronas y sinapsis** y la **presencia de placas seniles y de degeneración neurofibrilar (ovillos neurofibrilares)**.

El depósito de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares conduce a la **pérdida de sinapsis y neuronas**, lo que provoca una **atrofia macroscópica** de las áreas afectadas del encéfalo, por lo general desde el lóbulo temporal mesial.

El cerebro, de entrada, presenta un **peso inferior** y muestra un **ensanchamiento de los surcos que lo caracterizan**, así como un **adelgazamiento de las circunvoluciones**. En otras palabras, presenta lo que se llama una **atrofia**.

# Alzheimer Clasificación

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER familiar

3 genes asociados

- Presenilina 1 o PSI, PS2 y Proteína precursora de Amilode APP cuyas mutaciones predicen la enfermedad.
- Se predicen otros genes implicados, pues el 50% de las familias con EA de comienzo precoz no van ligadas a genes conocidos.
- En familias con EA de comienzo tardío (>65Años) no se conocen genes patógenos.



# Alzheimer Clasificación

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER esporádica

FR: Edad, Genotipo ApoE, antecedentes familiares

Incidencia en parientes de primer grado: 25-78%

Gemelos monocigotos: Concordancia del 40%

Se han descrito defectos en la actividad mitocondrial hasta en un 65%, pero no mutaciones del ADN mitocondrial.

### Gen ApoE

- El gen es pleomórfico, con tres alelos principales, ApoE2, ApoE3 y ApoE4, que traducen tres isoformas de la proteína: una proteína ApoE- $\epsilon$ 3 normal, ApoE- $\epsilon$ 2 y ApoE- $\epsilon$ 4 disfuncionales.
- En los pacientes con enfermedad de Alzheimer la frecuencia del alelo e4 se incrementa hasta el 40% y el e2 está reducido al 2%.
- Los pacientes con mutaciones del gen APP comienzan antes la enfermedad de Alzheimer si son además portadores del alelo e4.

# Alzheimer Clasificación

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER esporádica

Además de los factores genéticos, se han implicado otros más en el riesgo de presentar enfermedad de Alzheimer.

- Las mujeres tienen más riesgo general y sobre todo pasados los 75 años, incluso cuando se tiene en cuenta su mayor longevidad.
- No existe una clara relación de la enfermedad de Alzheimer con el nivel de educación, pero los años de educación u otro factor relacionado con ella confieren una protección para manifestar la demencia.
- Una ocupación laboral de bajo nivel con escasa actividad cognitiva puede facilitar la expresión de la enfermedad.
- Los estudios epidemiológicos han demostrado de forma convincente que haber sufrido un traumatismo craneal importante predispone a la enfermedad de Alzheimer y que los factores predisponentes a la aterosclerosis también contribuyen al desarrollo de esta enfermedad.

# Alzheimer Clasificación

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER y Sx de Down

Los pacientes con trisomía 21 (síndrome de Down) que sobrepasan la cuarta o quinta década de la vida sufren casi invariablemente las lesiones neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer y, en algunos casos, con signos clínicos de deterioro de las funciones intelectuales y habilidades que hubieran adquirido.

- La relación entre el síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer se atribuye a que tener una copia extra del gen APP en el cromosoma 21 predispone a una excesiva producción de amiloide. Éste se deposita en las placas y también en los vasos, y puede dar lugar en algunos casos a hemorragias lobares.



# Alzheimer Clasificación

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER y Sx de Down

- Se deben descartar otras causas como en la población general, en especial cuadros de depresión, aislamiento, privación sensorial y efectos adversos de los psicofármacos.
- El deterioro cognitivo se suele sospechar por la pérdida de autonomía en las actividades de la vida diaria, apatía, abandono de aficiones, reducción de la conversación, incontinencia de esfínteres y otros cambios conductuales. Son frecuentes las mioclonías, el sobresalto patológico y las crisis convulsivas. En algunos casos puede haber cuadros francamente psicóticos.

El tratamiento farmacológico no difiere del apropiado en otras variedades de enfermedad de Alzheimer.



# Alzheimer Epidemiología

## Panorama Mundial

### En el año 2001

Se estimaba que el número de **personas con demencia** alcanzaba la cifra de **24.300.000.**

### Proyecciones

**En 2020**  
son 42.300.000.

**En 2040.**  
son 81.100.000.

### Entre 2001 y 2040

Crecimiento del número de casos:

**-Países desarrollados**  
se estima será del **100%,**

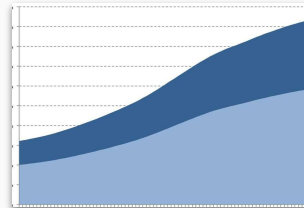
**-Países subdesarrollados**  
alcanzaría el **300%.**

En 2001 el 60% de los casos de demencia estaban en países en desarrollo;

Este **valor aumentará:**

\*En **2020** -----**64,5%**

\*En **2040** -----**71,2%**



# Alzheimer Epidemiología



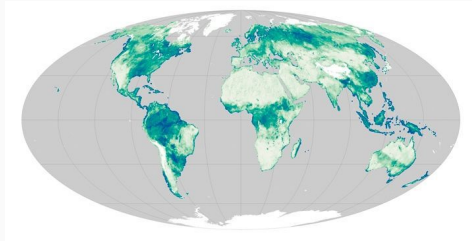
## Panorama Mundial

**Prevalencia** en personas mayores de 60 años:

- 6,4% en América del Norte.
- 5,4% en Europa occidental.
- **4,6% en Latinoamérica.**
- 4% en China.
- 3,85% en Europa oriental.
- 1,6% en África.

**Incidencia anual** de demencia:

- América del Norte: 10,5 por mil.
- Europa Occidental: 8,8 por mil.
- **Latinoamérica: 9,2 por mil.**
- China: 8 por mil.
- Europa Oriental: 7,9 por mil.
- África: 3,5 por mil.





# Alzheimer Epidemiología

## Panorama en México

La **Ensanut 2012** incluyó una  $n$  de 8 874 adultos de 60 años o más.



### Prevalencias de acuerdo con las variables sociodemográficas de interés:

- **Por sexo:**  
6.9%-----para hombres  
9.1%-----para mujeres
- **Por grupos urbano y rural:**  
7.7% y de 9.4%-----respectivamente
- **Por Grupos de edad:**  
3.9%-----para los de 60 a 69 años  
8.9%-----para los de 70 a 79 años  
19.2%-----para los de 80 años o más.



# Alzheimer Epidemiología

## Panorama en México

Entre los estudios que tienen **datos disponibles de incidencia en México**, se encuentra el **Enasem**, el cual, a 2 años de seguimiento (2001-2003) estimó:

### La tasa de incidencia

29.7-----casos para hombres

30.8-----para mujeres

### En áreas urbana y rural:

19.6 y 42.4 casos, respectivamente, todas por 1000 años-persona de seguimiento.

### La edad mostró tasas de

8.6-----casos para los de 65 a 69 años

22.1-----casos para los de 70 a 74 años

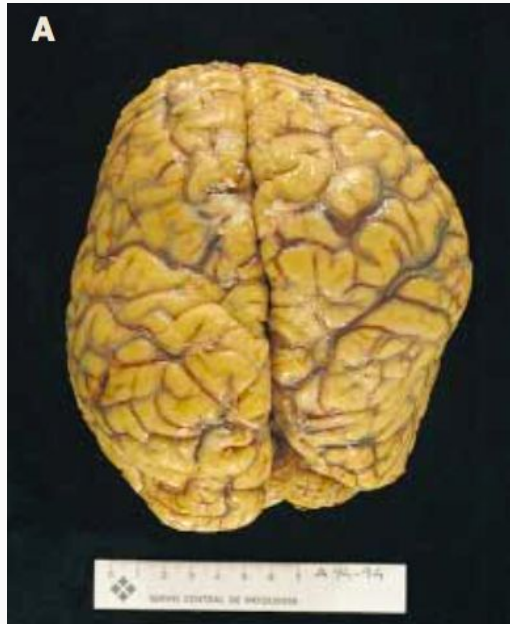
32.7.....para los de 75 a 79 años

70.3-----para los de 80 y más años

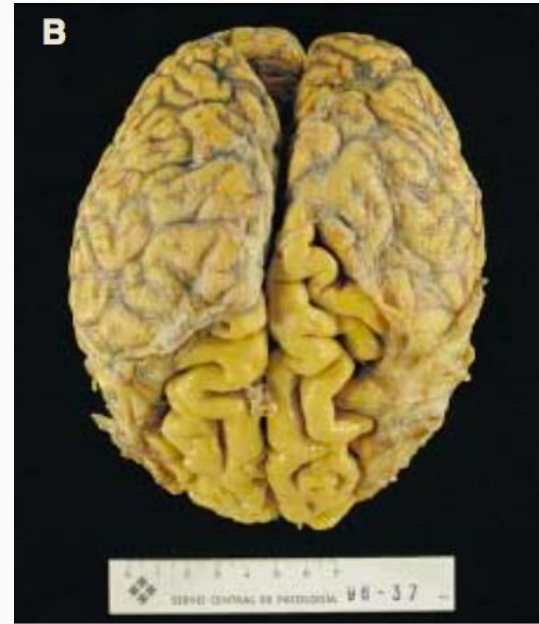


# Alzheimer Fisiopatología

El cerebro, de entrada, **presenta un peso inferior y muestra un ensanchamiento de los surcos que lo caracterizan, así como un adelgazamiento de las circunvoluciones.** En otras palabras, presenta lo que se llama una *atrofia*



Cerebro Normal



Cerebro de un paciente con enfermedad de Alzheimer

# Alzheimer Fisiopatología

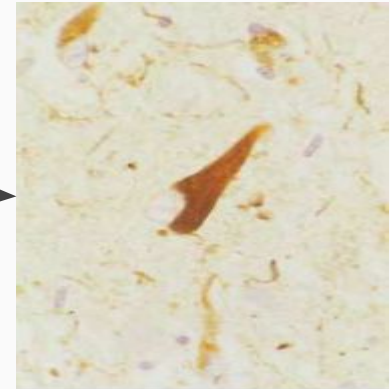
Hallazgos neuropatológicos más importantes relacionados con la enfermedad de Alzheimer

- Atrofia cerebral de predominio cortical
- Pérdida de sinapsis (conexiones entre neuronas) y de neuronas
- **Placas seniles (placas neuríticas)**
- **Degeneración neurofibrilar (ovillos neurofibrilares)**
- Otros: degeneración granulovacuolar, angiopatía amiloide, reacción inflamatoria local



Formaciones extracelulares (esto es, situadas fuera de las neuronas) constituidas fundamentalmente por la deposición de una sustancia insoluble, llamada **beta amiloide**

Las dos características neuropatológicas fundamentales de la enfermedad de Alzheimer



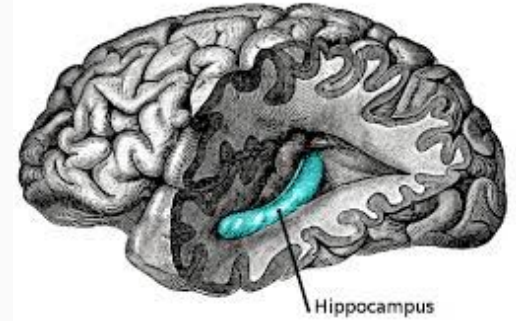
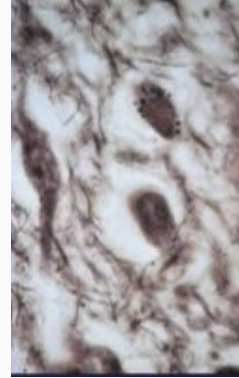
Lesiones están formadas por una serie de filamentos que conforman una especie de **maraña u ovillo** (en forma de bola o de antorcha) **dentro de las neuronas afectadas.**

Estas marañas u ovillos están **constituidos por pares de filamentos que se enrollan en forma de hélice** (los filamentos helicoidales apareados, FHA) **que están constituidos sobre todo por agregaciones anormales de unas proteínas llamadas tau.**

# Alzheimer Fisiopatología

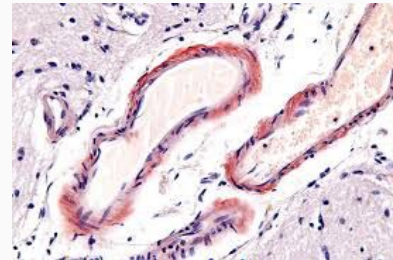
## Degeneración granulovacuolar.

- Se caracteriza por la presencia de vacuolas (una especie de cavitaciones rodeadas por una membrana) en el interior de las neuronas.
- **En la enfermedad de Alzheimer**, estas lesiones **se presentan exclusivamente en el hipocampo** y en un núcleo llamado *amígdala* que se sitúan en la profundidad del lóbulo temporal.



## Angiopatía amiloide.

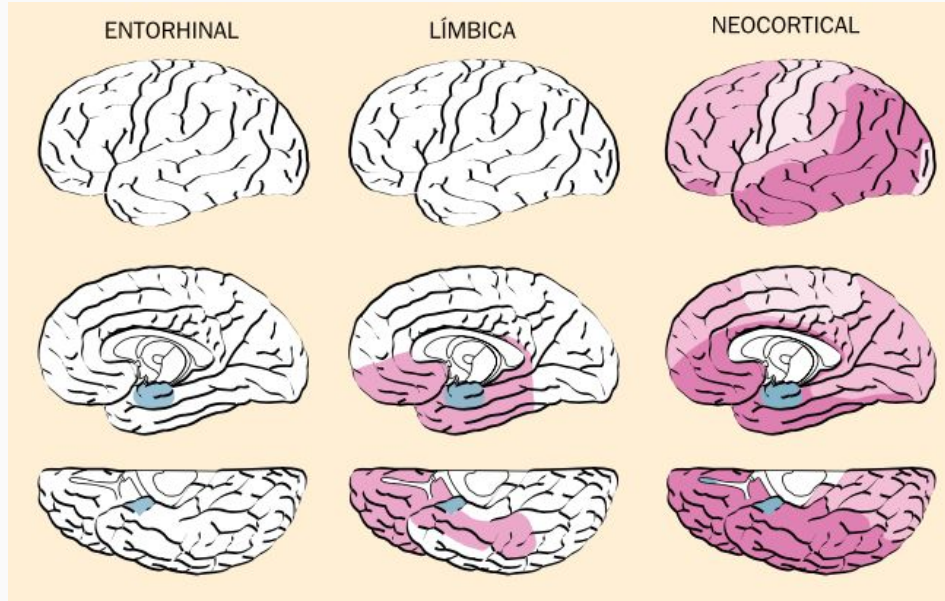
- Constituye una **alteración de las arterias de pequeño y mediano calibre de la corteza cerebral** debida a la acumulación de sustancia amiloide en sus paredes.



# Alzheimer Fisiopatología

Distribución evolutiva de las lesiones en la enfermedad de Alzheimer. Las lesiones se presentan inicialmente en una zona restringida del cerebro, para difundirse posteriormente

En primer lugar, aparecen los trastornos de memoria episódica y trastornos muy sutiles de las capacidades complejas. Algunas de estas alteraciones serían preclínicas, es decir, no se manifestarían externamente.



En tercer lugar, ya se ven gravemente afectadas todas las capacidades mentales y aparecen trastornos de capacidades más básicas, como el control de la orina y el movimiento.

En segundo lugar, los trastornos de memoria se hacen más evidentes, y a ellos se añaden claros trastornos de las capacidades mentales. Destacan a amnesia y los trastornos de las capacidades mentales complejas.

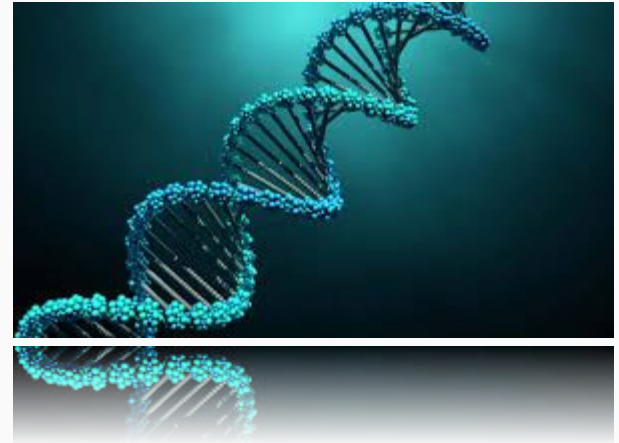


# Alzheimer Fisiopatología

## Los genes reconocidos como causa de la enfermedad son:

- gen de la proteína precursora del amiloide (PPA) en el cromosoma 21.
- gen de la presenilina 1 (PS-1) en el cromosoma 14
- gen de la presenilina 2 (PS-2) en el cromosoma 1.

**El factor de susceptibilidad es** el alelo (variedad)  $\epsilon 4$  del gen de la Apo-E (apolipoproteína E) en el cromosoma 19.



# Alzheimer Fisiopatología

## De las placas seniles al amiloide

El depósito de amiloide daría lugar a una cascada de alteraciones que conduciría a la muerte neuronal. Así pues, la sustancia amiloide sería un tóxico para las neuronas.

La sustancia amiloide ( $\beta$ -A4) es un polipéptido constituido por una serie de 39 a 42 aminoácidos, muy estable y muy insoluble.

Es parte de una proteína más importante:

- La proteína precursora del amiloide (PPA, o APP en siglas inglesas).

Se encuentra inserta –engastada– en la membrana neuronal y está relacionada con:

- Plasticidad neuronal.
- Extensión de las ramas neuronales.
- Formación de sinapsis y del esqueleto neuronal.
- Regulación del calcio que entra en el interior de las neuronas.

La PPA es fragmentada por una enzima ( $\alpha$ -secretasa) cerca del lugar del segmento de la  $\beta$ -amiloide. En situación normal, no se forma  $\beta$ -amiloide libre.

Existen distintas PPA, que varían según la longitud de la cadena de aminoácidos que las constituyen.

En su degradación, la PPA puede segmentarse de distintas formas, una de las cuales conduce a la formación del llamado fragmento beta- amiloide ( $\beta$ A). Esto es lo que sucede en la enfermedad de Alzheimer



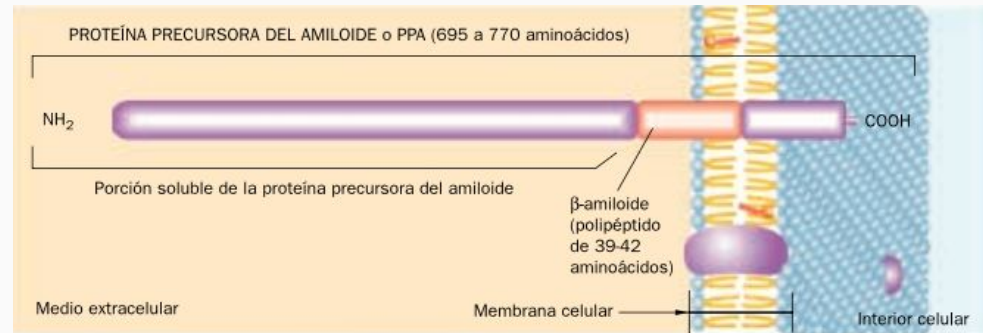
# Alzheimer Fisiopatología

## De las placas seniles al amiloide

El gen que codifica la proteína precursora del amiloide se ha identificado en el cromosoma 21. Este gen da lugar a la PPA de longitudes variables (cadenas de 770 a 695 aminoácidos).

Las mutaciones que se han detectado tienen lugar en una porción determinada del gen de la PPA, de forma que se emplazan en los puntos de segmentación del péptido  $\beta$ -amiloide.

Ello da lugar a la producción de una cantidad excesiva de  $\beta$ -amiloide, o bien a que se produzcan derivados largos del péptido, con una tendencia a la deposición y agregación en placas seniles.



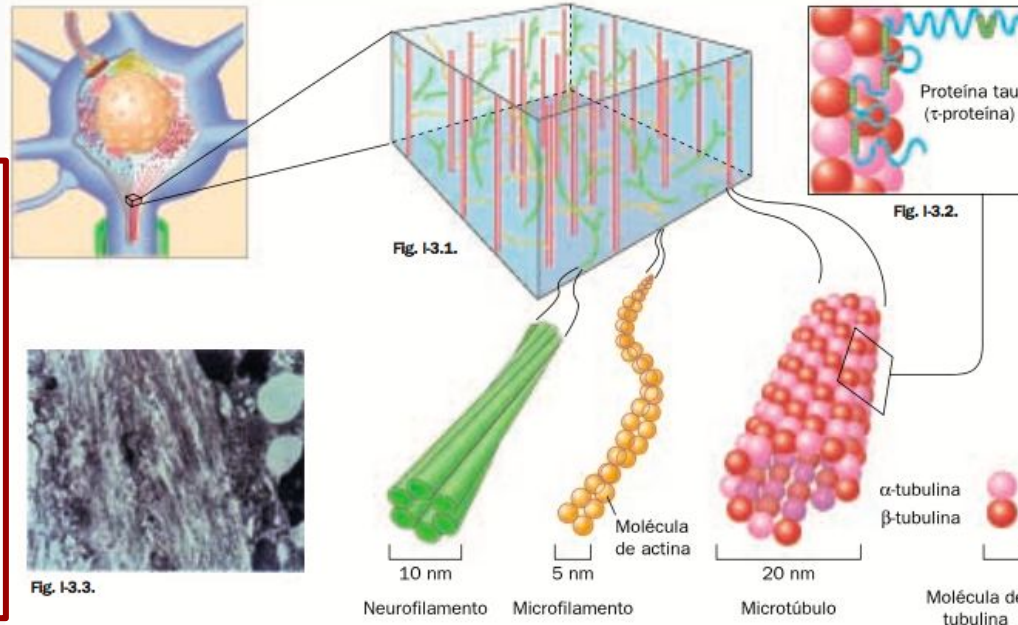
La sustancia  $\beta$ -amiloide tiene un efecto tóxico para las neuronas.

# Alzheimer Fisiopatología

## De los ovillos neurofibrilares a la proteína tau

En la enfermedad de Alzheimer, la proteína tau está químicamente modificada por un exceso de fosforilación, por lo que posiblemente haya perdido su capacidad funcional normal y haga que las neuronas se deformen.

En la enfermedad de Alzheimer, **las proteínas tau, que están anormalmente fosforiladas, se agregan en filamentos helicoidales apareados**. Esta fosforilación (o incorporación de un fosfato a una molécula) anormal se realiza con intervención del amiloide y de calcio y da lugar a la formación de unas variantes patológicas de la proteína tau.



Esta **agregación anormal de filamentos helicoidales** condiona, posiblemente, una **alteración** de las propiedades **de los microtúbulos neuronales**, que como consecuencia quedan deformados, **perdiendo capacidad funcional**.

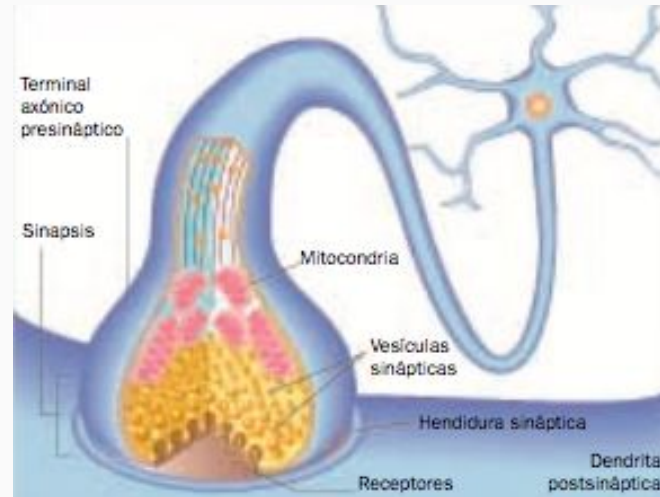
# Alzheimer Fisiopatología

## Pérdida de sinapsis: alteraciones en sistemas de neurotransmisores

### Estas neuronas se sitúan en:

- La corteza
- El estriado (unas masas de células nerviosas situadas en la profundidad del cerebro, relacionadas con el control del movimiento)

En la enfermedad de Alzheimer se dan alteraciones en la mayoría de los neurotransmisores cerebrales, pero entre estas alteraciones destaca especialmente una afección de los grupos de neuronas que usan la acetilcolina como transmisor (sistemas colinérgicos).



# Alzheimer Fisiopatología

## Pérdida de sinapsis: alteraciones en sistemas de neurotransmisores

En dos lugares concretos:

Un complejo conjunto de grupos celulares situados en la base del cerebro, entre los que destaca:

- **El núcleo basal de Meynert.**

Este núcleo envía conexiones colinérgicas a toda la corteza cerebral. La disminución de las células colinérgicas en el núcleo basal de Meynert de los pacientes de Alzheimer

Un conjunto de grupos celulares situados en el tronco del encéfalo, que envía conexiones hacia el cerebro.

Estos dos grupos de neuronas que usan la acetilcolina como transmisor desempeñan un importante papel en la activación del cerebro y en las capacidades de memorización.

# Alzheimer Cuadro Clínico

## ETAPA DE PREDEMENCIA

Etapa sintomática temprana caracterizada por la aparición de signos clínicos incluyendo el compromiso de memoria episódica con perfil hipocámpico (déficit en recuerdo libre que no mejora con facilitación) que no afectan las actividades instrumentales de la vida diaria y son insuficientes para el diagnóstico de demencia y en la cual se detecta la presencia de marcadores biológicos en LCR o neuroimágenes que apoyan la sospecha de cambios patológicos compatibles con Enfermedad de Alzheimer..

## DEMENCIA DE ALZHEIMER

Etapa durante la cual los síntomas cognitivos (memoria episódica y por lo menos otro dominio cognitivo) son lo suficientemente severos como para interferir con el funcionamiento social y las actividades instrumentales de la vida diaria.



# Alzheimer Cuadro Clínico

Se pueden reconocer en la demencia por Alzheimer dos formas típicas y atípicas.

## FORMA TÍPICA

Fenotipo clínico más común de la Enfermedad de Alzheimer, caracterizado por el déficit progresivo temprano de la memoria episódica que se mantiene dominando el cuadro hasta estadios tardíos de la enfermedad, seguido por o asociado con otros trastornos cognitivos (disfunción ejecutiva, trastornos del lenguaje, praxias y procesamiento visual complejo) y trastornos neuropsiquiátricos. El diagnóstico es reforzado por la presencia de uno o más marcadores biológicos de Enfermedad de Alzheimer in vivo.

## FORMA ATÍPICA

Este término se reserva para las formas menos comunes y bien caracterizadas de presentación de la enfermedad, incluyendo la afasia progresiva primaria no fluente, la afasia logopéica, la variante frontal de la Enfermedad de Alzheimer y la atrofia cortical posterior.

## FORMA MIXTA

Este término se reserva para los pacientes que cumplen plenamente con los criterios diagnósticos de Enfermedad de Alzheimer pero presentan evidencia clínica y/o biológica/neuroimagenológica adicional de trastornos comórbidos tales como enfermedad cerebrovascular o enfermedad con cuerpos de Lewy.

# Alzheimer Cuadro Clínico

Se presenta con mayor prevalencia en adultos mayores de 65 años, pero en las formas hereditarias (mutaciones en los cromosomas 1, 14 y 21, correspondiendo a los genes de las presenilinas 2 y 1 y de la proteína precursora de amiloide, respectivamente) puede aparecer a los 40 años de edad o antes. El curso evolutivo se caracteriza por el empeoramiento progresivo, aunque pueda presentar ocasionales períodos de relativa estabilidad clínica.

## Algunas otras manifestaciones:

- **Trastornos mnésicos**, afectando particularmente la memoria episódica reciente con dificultad para retener nueva información. La memoria semántica también se compromete en forma relativamente temprana.
- **Compromiso del lenguaje**, demencia semántica, afasia logopénica y afasia progresiva primaria no fluente
- **Alteraciones en la función ejecutiva**
- **trastornos atencionales** particularmente la atención selectiva.
- **Habilidades visuoespaciales y las agnosias** (sobre todo visuales) tienden a presentarse tardíamente



- **síntomas conductuales:** apatía, agresión/irritabilidad, depresión, agitación, ansiedad, actividad motora aberrante, ideación delirante, alteraciones del sueño, desinhibición, trastornos alimentarios, euforia y alucinaciones

# Alzheimer Cuadro Clínico

Las ideas delirantes pueden asociarse con agresividad en pacientes con demencia. Las cinco ideas delirantes más características de la enfermedad de Alzheimer son:

- Idea delirante de hurto [la gente le está robando] (18-43%).
- Paramnesia reduplicativa [la casa no es su casa].
- Síndrome de Capgras [su cónyuge o cuidador es un impostor].
- Sentimiento de abandono (3-18%).
- Idea delirante de infidelidad (1-9%).





# Alzheimer Diagnóstico

Pasos para realizar el diagnóstico:

## ENTREVISTA AL PACIENTE

Se deben registrar los dominios cognitivos afectados, la forma de comienzo, el patrón de progresión y el impacto funcional. Conocer la historia educacional (nivel de instrucción alcanzado), laboral (habilidades, exposición a tóxicos), médica (enfermedades con posible impacto en la función cognitiva), comorbilidades, etc.

El antecedente familiar de demencia puede ser asimismo relevante en las formas hereditarias o con compromiso genético sospechado.

## EXAMEN NEUROLÓGICO

En las formas tempranas de Enfermedad de Alzheimer no suele brindar información relevante, exceptuando el deterioro cognitivo. En estadios tardíos pueden aparecer signos neurológicos:

Extrapiramidalismo (usualmente leve),

Mioclonías

Convulsiones

Signos motores “arcaicos”, como los reflejos de prensión o de succión.

## ENTREVISTA A INFORMANTE CONFIABLE

Es importante que un informante confiable e independiente aporte información que corrobore los datos suministrados por el paciente.

# Alzheimer Diagnóstico

Criterios diagnósticos DSM-IV de demencia tipo Alzheimer

## Criterios diagnósticos DSM-IV de demencia tipo Alzheimer

**A.** Desarrollo de múltiples déficit cognitivos que se manifiesta por ambos:

- **1.** Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente).
- **2.** Una (o más) de las siguientes alteraciones cognitivas:
  - **a.** Afasia (alteración del lenguaje).
  - **b.** Apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta).
  - **c.** Agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta).
  - **d.** Alteración de la ejecución (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción).

**B.** Los déficit cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan:

- **1.** Un deterioro significativo de la actividad laboral o social, y
- **2.** Representan una merma importante del nivel previo de actividad.



# Alzheimer Diagnóstico

Criterios diagnósticos DSM-IV de demencia tipo Alzheimer

**C.**El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognitivo continuo.

**D.**Los déficit cognitivos de los criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores:

- **1.**Otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan déficit de memoria y cognitivos (p. ej., enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia crónica del adulto, tumor cerebral).
- **2.**Enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH).
- **3.**Enfermedades inducidas por abuso de sustancias.

**E.**Los déficit no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.

**F.**La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno del eje I (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).



# Alzheimer Diagnóstico

## Mini Mental de Folstein (MMSE)

Es una prueba que nos da la posibilidad **detectar una demencia** en pacientes psiquiátricos utilizando cribados sistemáticos.

### PREGUNTAS PRESENTES EN EL TEST

- **Orientación espacio temporal:** En este apartado se evalúa la capacidad del paciente de poder orientarse temporalmente (fecha actual, año, mes, estación) y también de forma espacial (lugar de la evaluación, ciudad, país)
- **Atención, memoria y concentración:** En los ejercicios que están dentro de este el apartado el evaluado debe memorizar tres palabras y posteriormente intentar recordarlas.
- **Cálculo matemático:** Se le presentan a la persona evaluada una serie de cálculos matemáticos sencillos que esta deber resolver de forma correcta.
- **Lenguaje y percepción viso espacial:** En estas pruebas los pacientes deben crear y repetir frases simples, entre otras cosas.
- **Seguir instrucciones básicas:** Se evalúa la capacidad del paciente al que se evalúa para comprender y llevar a cabo de forma correcta las instrucciones dadas por el evaluador.

# Alzheimer Diagnóstico

## Mini Mental de Folstein (MMSE)

Es una prueba que nos da la posibilidad **detectar una demencia** en pacientes psiquiátricos utilizando cribados sistemáticos.

### EJEMPLO DE PREGUNTAS

- **Orientación temporal:** En esta apartado el paciente evaluado deberá indicarnos el día de la semana, la fecha, el mes, el año y la estación del año en la que se encuentre en ese momento. Por cada respuesta correcta el paciente obtendrá 1 punto hasta obtener una máximo de 5 puntos en este apartado.
- **Orientación espacial:** Las preguntas de esta área instan a la persona evaluada a especificar el lugar donde se le está haciendo la entrevista, hospital o centro, ciudad, provincia y también el país. Como en el caso anterior, se otorga un punto por cada acierto hasta obtener una cifra máxima de 5 puntos.
- **Registro de 3 palabras:** Se le pide al paciente que escuche atentamente tres palabras y que posteriormente intente repetir las. Esas palabras suelen ser: casa, zapato y papel. Se le avisa también al paciente que más adelante se le volverán a repetir esas palabras. Por cada palabra correcta el evaluado obtendrá un punto.
- **Atención y cálculo:** En este ejercicio el paciente deberá restar de 7 en 7 partiendo del número 100. El evaluador detendrá al evaluado después de 5 restas. Se le otorgará un punto por cada sustracción realizada correctamente hasta un máximo de 5 puntos.

# Alzheimer Diagnóstico

## Mini Mental de Folstein (MMSE)

Es una prueba que nos da la posibilidad **detectar una demencia** en pacientes psiquiátricos utilizando cribados sistemáticos.

### EJEMPLO DE PREGUNTAS

- **Evocación:** Se le pide al paciente que intente repetir las palabras del ejercicio anterior (casa, zapato y papel). El evaluador otorgará un punto al evaluado por cada palabra correcta que sea capaz de recordar independientemente del orden, hasta un máximo de 3 puntos.
- **Nominación:** Al paciente se le muestran dos objetos, un lápiz y un reloj. El evaluado deberá nombrarlos adecuadamente y obtendrá un punto por cada nombre correcto que sea capaz de dar. La puntuación máxima de este apartado es de dos puntos.
- **Repetición:** En este apartado el evaluador insta al paciente a repetir la siguiente frase: "Tres perros en un trigal". Si el evaluado es capaz de repetir la frases sin errores sumará un punto más.
- **Comprensión:** En este ejercicio se le indican al paciente tres órdenes simples que sea capaz de ejecutar: "Coja este papel con su mano derecha, dóblelo una sola vez por la mitad y colóquelo bajo la mesa". Se consigue realizar las 3 órdenes de forma correcta obtendrá 3 puntos. Si no, se le otorgarán tantos puntos como órdenes haya realizado satisfactoriamente.

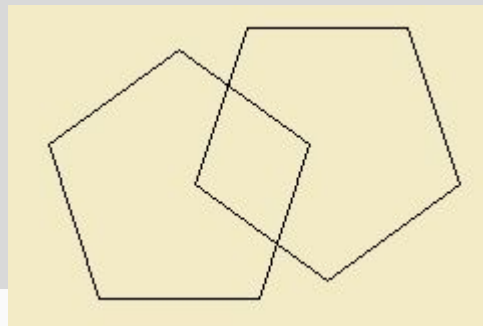
# Alzheimer Diagnóstico

## Mini Mental de Folstein (MMSE)

Es una prueba que nos da la posibilidad **detectar una demencia** en pacientes psiquiátricos utilizando cribados sistemáticos.

### EJEMPLO DE PREGUNTAS

- **Lectura:** En este apartado el paciente debe obedecer la orden: "Cierre los ojos". No debe leerlo en voz alta y solo se podrá explicar una sola vez. Si este ejercicio se realiza de forma adecuada se obtiene un punto.
- **Escritura:** En este ejercicio lo que deberá hacer el evaluado es escribir una oración que debe tener sujeto y predicado. Si la oración es considerada correcta por el evaluador este le otorgará un punto al paciente.
- **Dibujo:** En este último apartado la persona evaluada deberá copiar el dibujo de dos pentágonos entrelazados (puedes ver la imagen de al lado). El dibujo será correcto si las dos figuras tienen 5 lados, 5 ángulos y 4 puntos de cruce. Como máximo en esta prueba se puede obtener un punto.



# Alzheimer Diagnóstico

## Mini Mental de Folstein (MMSE)

### PUNTUACIÓN EN INTERPRETACIÓN

La **puntuación obtenida** por el paciente en esta prueba **determinará el grado de deterioro cognitivo** que este padece. Aunque la puntuación máxima es de 30 puntos habrá personas que por algún tipo de incapacidad no puedan responder a algunos ejercicios. En ese caso la puntuación total se obtendrá sumando las puntuaciones de las pruebas a las que haya podido someterse. Para determinar su grado de deterioro se hará de forma proporcional.

Según la puntuación total obtenida los grados de deterioro que establece esta prueba es la siguiente:

- **Entre 30 y 27 puntos:** No existe deterioro cognitivo.
- **Entre 26 y 25 puntos:** Existen dudas o pudiera existir un posible deterioro cognitivo.
- **Entre 24 y 10 puntos:** Existe un deterioro cognitivo de leve a moderado.
- **Entre 9 y 6 puntos:** Existe un deterioro cognitivo de moderado a severo.
- **Menos de 6 puntos:** Deterioro cognitivo severo.

Aunque muy útil, esta prueba no nos proporcionaría un diagnóstico por sí sola. Por este motivo es necesario acompañarla de otras pruebas diagnósticas, así como entrevistas y exploraciones físicas.



# Alzheimer Diagnóstico Diferencial

**EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER SE ESTABLECE EN DOS PASOS:**

## DE EXCLUSIÓN

De otros procesos médicos, neurológicos o psiquiátricos que puedan presentarse como un deterioro cognitivo o de conducta que tenga tratamiento específico.  
Se basan en LA HISTORIA CLÍNICA y PRUEBAS DE LABORATORIO

## DE OTRAS DEMENCIAS DEGENERATIVAS

Contra las 2 más prevalentes:  
**Demencias frontotemporales y DCL difusos.**



# Alzheimer Diagnóstico Diferencial

## Datos clínicos más importantes en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer frente a las otras demencias degenerativas

Enfermedad	Datos clínicos
<b>Alzheimer</b>	Comienzo insidioso por amnesia episódica y anomía. Fase intermedia con síndrome afaso-apraxo-agnósico Aparición tardía de los trastornos de la conducta
<b>Cuerpos de Lewy</b>	Síntomas precoces de desorientación y alucinaciones visuales Caídas y síncope inexplicados Evolución fluctuante de los síntomas con oscilación fácil de un estado de confusión y delirio o hipersomnolia a otro de casi lucidez Síntomas parkinsonianos espontáneos Hipersensibilidad a neurolepticos o fármacos antidopaminérgicos
<b>Demencias frontotemporales</b>	Comienzo con irritabilidad, falta de autocontrol, desinhibición, pérdida del juicio, apatía, comportamiento OC. Alteración precoz del lenguaje y el habla (Disartria, disprodia, tendencia al mutismo, ecolalia, defecto semántico, logopedia o pérdida de la palabra) Posible asociación con síntomas de enfermedad de las motoneuronas o de parkinsonismo. Aparición precoz de manipulaciones, conducta de imitación, bruxismo, reflejos de presión forzada y de liberación frontal, incontinencia de esfínteres e indiferencia a la suciedad, rigidez paratónica

# Tratamiento Alzheimer

## Tratamiento farmacológico

El sustrato neuroquímico del deterioro intelectual afecta a múltiples sistemas de neurotransmisión.

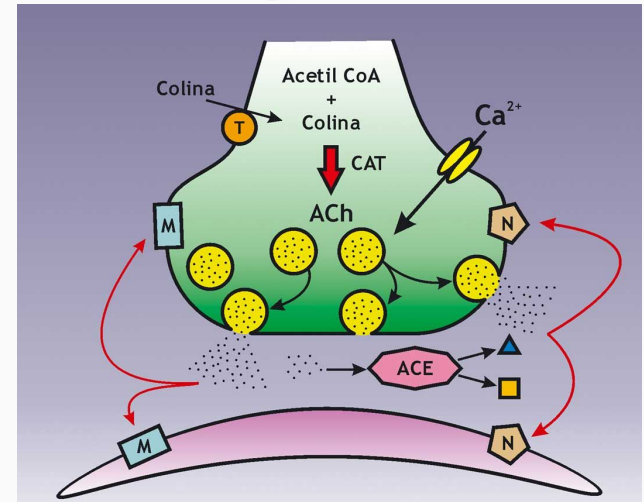
**Anticolinesterásicos centrales han sido aprobados para el tratamiento sintomático del déficit de memoria en la Enfermedad de Alzheimer.**

**Mecanismo de acción:** el sistema colinérgico, sobre todo el de la vía perforante del hipocampo, es muy importante en la memoria.

Estos fármacos impiden la hidrólisis de la acetilcolina e incrementan su disponibilidad en la sinapsis.



\*. Ninguno de los fármacos introducidos ha modificado la **evolución** de la enfermedad.



# Tratamiento Alzheimer

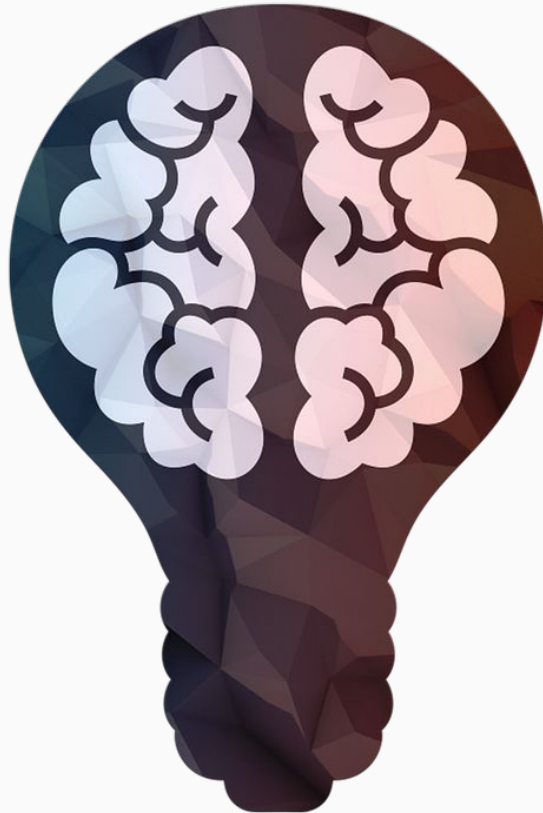
## Donepecilo

Anticolinesterásico con mayor selectividad por el SNC que por los órganos periféricos, sus efectos secundarios son leves y no es hepatotóxico, bien tolerado.

**Posología:** Vía oral, dosis única de 5 mg/día administrados por la noche.

### Posibles rx adversas:

Diarrea, calambres musculares, fatiga, dolor, náuseas, vómitos, insomnio, síncope, mareos, molestias abdominales, incontinencia urinaria, erupción, prurito, dolor de cabeza, anorexia, resfriado común, alucinaciones, agitación, conducta agresiva.



**\$1,357 en Mx**  
**Caja con 28 tabletas**

# Tratamiento Alzheimer

## Rivastigmina

Inhibe la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa.

**Posología:** se debe incrementar la dosis de forma progresiva desde 1,5 mg dos veces/ día hasta 4.5 o 6 mg (dosis máxima) dos veces al día con el desayuno y cena.

Parches transcutáneos de 4,6 y 9,5 mg que evitan los efectos secundarios digestivos (1 aplicación por día)

### Rx adversas:

Anorexia; agitación, confusión, ansiedad, mareos, somnolencia, temblor, dolor de cabeza; náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia; fatiga y astenia, deshidratación, insomnio, intranquilidad, alucinaciones visuales, depresión; somnolencia, bradicinesia, discinesias, bradicardia; hipertensión; hipersecreción salivar; hiperhidrosis; caídas, trastornos de la marcha.

En los parches: delirio, pirexia, incontinencia urinaria, eritema, urticaria, ampollas.



**PROMETAX® 6 mg**

Rivastigmina

[precomedicamentos.es](http://precomedicamentos.es)

Cápsulas  
Vía oral



**\$2,959.00 en Mx**

# Tratamiento Alzheimer

## Galantamina

Además de ser anticolinesterásico, ejerce un efecto modulador alostérico sobre el receptor nicotínico del SNC. Aumenta la liberación de Ach y evita la toxicidad del P-amiloide.

Eficaz mejorando el nivel cognitivo, conducta y la calidad de vida.

**Posología:** inicialmente dosis de 4 mg vía oral 2 veces/día, y se incrementa progresivamente a 8-12 mg dos veces/día.

### Reacciones adversas:

Disminución del apetito; alucinaciones, depresión; síncope, mareo, temblor, cefalea, somnolencia, letargo; bradicardia; HTA; vómito, náusea, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, espasmos musculares, fatiga, astenia, malestar, fiebre, cefalea; pérdida de peso, caídas.



## Reminyl® ER


Galantamina  
Cápsulas

**8 mg**

de liberación prolongada

Caja con 7 cápsulas

Fórmula: Cada cápsula contiene:  
Bromhidrato de Galantamina... 10.250 mg  
equivalente a.....8.000 mg  
de Galantamina  
Excipiente cbp..... 1 cápsula

janssen 

**Precio en Mx:**

**\$1581 caja con 14 tabletas**



# Tratamiento Alzheimer

## Memantina

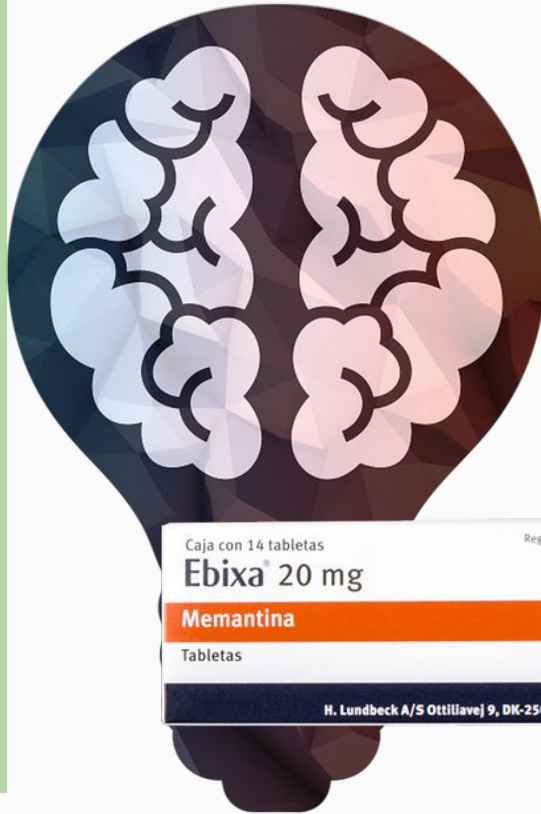
Antagonista no competitivo del receptor NMDA, permite la activación fisiológica de los receptores NMDA durante la formación de la memoria y bloquea su activación patológica.

En todas las fases de la enfermedad.

**Posología:** dosis es de 10 mg dos veces al día.

### Reacciones adversas:

Dolor de cabeza; somnolencia, estreñimiento; vértigo, alteración del equilibrio; HTA; disnea, hipersensibilidad; pruebas de la función hepática elevada.



\$850 caja 28 tabletas  
en Mx

# Tratamiento Alzheimer

## Tx sintomático

### Ansiedad y depresión

Estos síntomas pueden estar presentes al comienzo de la enfermedad. Se pueden utilizar **benzodiazepinas e inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina)**

### Agitación y estados psicóticos

Neurolépticos:

**Quetiapina** tiene un mejor perfil terapéutico con más efecto sedante pero menos potencia antipsicótica y menos reacciones extrapiramidales.

**Trazodona** es útil por su efecto tranquilizante.

### Mioclonías y crisis convulsivas

Piracetam o levetirazem.

Otros antiepilépticos con pocos efectos sedantes y cognitivos son eslicarbazepina, lamotrigina o gabapentina.



**\$400 caja 28 tabletas en Mx**



# Bibliografía

- Ropper, A & Samuels, M., 2011. *Adams y Victor. Principios De Neurología*. 5ta ed. México: McGraw Hill, pp.1214-1224.
- Arredondo-Blanco, K., Zerón-Martínez, R., Rodríguez-Violante, M., & Cervantes-Arriaga, A. (2018). Breve recorrido histórico de la enfermedad de Parkinson a 200 años de su descripción. *Gaceta medica de Mexico*, 154(6), 719-726.
- Donoso, Archibaldo. (2003). La enfermedad de Alzheimer. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 41(Supl. 2), 13-22. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272003041200003>
- Marín D, Carmona H, Ibarra M, Gámez M. Enfermedad de Parkinson: siopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2018; 50(1): 79-92. doi: 10.18273/revsal.v50n1-2018008
- Estrada, I., & Martínez, H.. (2006). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Avances*, 8, pp.16-22.
- Gutiérrez, L., García, M., Roa, P., & Martínez, A. (2017). *Situación epidemiológica actual*. En La Enfermedad de Alzheimer y otras demencias como problema nacional de salud(pp.19-33). México: Academia Nacional de Medicina de México.
- Allegri, R., Arizaga, R., Bavec, C., Colli, L., Demey, I., Fernández, M., Frontera, S., Garau, M., Jiménez, J., Golimstok, A., Kremer, J., Labos, E., Mangone, C., Ollari, J., Rojas, G., Salmini, O., Ure, J. & Zuin, D. (2011). Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. *Neurología Argentina*, 3, pp.120-137.
- Peña-Casanova, J. (2000). Neuropatología. En Enfermedad de Alzheimer Del diagnóstico a la terapia: conceptos y hechos(pp.46-50). Barcelona: Fundación "la Caixa".
- Padrón Pérez, Noel, Gra Menéndez, Silvia, & Llibre Rodríguez, Juan de Jesús. (2002). Presenilinas, Apo E y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 21(4), 262-269. Recuperado en 16 de mayo de 2020, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002002000400007&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002002000400007&lng=es&tlng=es).