



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**Los ácidos grasos omega-3 en el desarrollo y
tratamiento de la enfermedad de ALZHEIMER**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO DE ALIMENTOS**

PRESENTA

AIDÉ GUADALUPE PÉREZ JIMÉNEZ



MÉXICO, D.F

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: M. en C. LUCÍA CORNEJO BARRERA

VOCAL: M. en C. ARGELIA SÁNCHEZ CHINCHILLAS

SECRETARIO: M. en C. JEANETTE ADRIANA AGUILAR NAVARRO

1er. SUPLENTE M. en C. VERÓNICA GARCÍA SATURNINO

2do. SUPLENTE: M. en C. TANIA GÓMEZ SIERRA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Centros de información bibliográfica en Ciudad Universitaria, UNAM.

ASESOR DE TEMA:

M. en C. LUCÍA CORNEJO BARRERA

SUSTENTANTE:

AIDEÉ GUADALUPE PÉREZ JIMÉNEZ

ÍNDICE	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
3. DESARROLLO DEL TEMA	4
3.1. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)	4
3.2. DEFINICIÓN	5
3.3. INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD	6
3.4. ASPECTOS GENERALES	12
3.5. ASPECTOS CLÍNICOS	13
3.6. FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE LA EA	17
3.7. DIAGNOSTICO CLÍNICO	20
3.8. TRATAMIENTO	21
3.8.1. Tratamientos farmacológicos para trastornos cognitivos	22
a) Agentes colinérgicos	22
b) Agentes moduladores del glutamato	23
c) Factores neurotróficos	24
d) Cerebrolisina	24
3.8.2. Tratamiento farmacológico de los trastornos no cognitivos en EA	24
3.8.3. Tratamientos no farmacológicos	26
3.9. LÍPIDOS	27
3.9.1. Ácidos grasos omega-3 y sus fuentes	28
3.9.2. Ácidos grasos omega-3 y Alzheimer	31
3.9.3. Características químicas del ARA, EPA y DHA	33
3.9.4. Propiedades biológicas del DHA	35
3.9.4.1. Funciones biológicas	35

3.9.4.2. Mecanismos de acción	35
a) Membranas neuronales	35
b) Beta amiloides (β A)	38
c) Propiedades anti-inflamatorias	40
d) Estrés oxidativo	41
3.10. REQUERIMIENTO NUTRICIONAL E INGESTA RECOMENDADA DE PUFA OMEGA-3	42
4. CONCLUSIONES	47
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

ÍNDICE DE FIGURAS	Página
Figura 1. Comparación tomográfica de un cerebro humano sano y un cerebro humano con EA	5
Figura 2. Fases de la enfermedad de Alzheimer	6
Figura 3. Índice de mortalidad por cada 100 000 personas alrededor del mundo	8
Figura 4. Estimación de personas con demencia en el mundo	10
Figura 5. Nuevas estimaciones de demencia en el mundo	10
Figura 6. Comparación entre un cerebro humano sano y un cerebro humano con las principales características patológicas de la EA	15
Figura 7. Secuencia de los acontecimientos en el desarrollo de la EA	19
Figura 8. Tratamientos para EA	22
Figura 9. Influencia de los ácidos grasos omega-3 en la amiloidogénesis	33
Figura 10. Inducción de mecanismos moleculares por DHA implicados en la protección contra β A	38
Figura 11. Formación y efectos de la NPD1	39

ÍNDICE DE TABLAS	Página
Tabla 1. Índice de mortalidad por cada 100 000 habitantes en países desarrollados y en vías de desarrollo	8
Tabla 2. Prevalencia de demencia en estudios de base poblacional latinoamericanos	11
Tabla 3. Clasificación de la enfermedad según sus características	12
Tabla 4. Síntomas comunes experimentados por las personas con síndrome de demencia	13
Tabla 5. Factores que modifican el riesgo de la EA	17
Tabla 6. Trastornos cognitivos y no cognitivos	24

Tabla 7. Nomenclatura de los ácidos grasos indispensables	28
Tabla 8. Contenido de omega-3 de cadena larga en algunos alimentos mexicanos	29
Tabla 9. Contenido de ALA en aceites vegetales (g/100 g)	30
Tabla 10. Ingesta mínima recomendada de EPA y de DHA.	43
Tabla 11. Estudios en los que la ingesta de pescado reduce el riesgo de la EA.	44
Tabla 12. Estudios en ancianos con EA que no mostraron cambios en el deterioro después del tratamiento con AGPI	45

ABREVIATURAS

ADI: Alzheimer´s Disease International

AG: Ácido Graso

AGPI: Ácido graso poliinsaturado

Akt: Serina treonina kinasa

ALA: Ácido alfa linolénico

AMDR: Intervalo aceptable de distribución de macronutriemento

ARA: Ácido araquidónico

ApoE: Apolipoproteína E.

APP: Proteína precursora de β -amiloide

β A: Beta- amiloide

BDNF: Factores neurotróficos derivados del cerebro

DCL: Deterioro cognitivo leve

DHA: Ácido docosahexaenoico

DIAN: Investigadores de la red de Alzheimer hereditario dominante

DPA: Ácido docosapentaenoico

EA: Enfermedad de Alzheimer

EPA: Ácido eicosapentaenoico

FDA: Food and Drug Administration

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MMSE: Mini examen del estado mental

NGF: Factor de crecimiento neuronal

NPD1: Neuroprotectina D1

P-Akt: Serina treonina kinasa fosforilada

PS: Fosfatidilserina

PS1: Presenilina 1

PS2: Presenilina 2

SNC: Sistema nervioso central

SPCD: Síntomas psicológicos y conductuales asociados a demencia

TAG: Triacilglicéridos

U-AMDR: Valor superior del intervalo aceptable de distribución de macronutriemento

DEFINICIONES

Antioxidante: molécula capaz de retardar o prevenir la oxidación de un sustrato oxidable, actuando como donador de electrones (agente reductor). Todos los seres vivos que utilizan el oxígeno para obtener energía, liberan radicales libres, lo cual es incompatible con la vida a menos que existan mecanismos celulares de defensa que los neutralice. A éstas defensas se las denomina antioxidantes. Los niveles bajos de los mismos, o la inhibición de las enzimas antioxidantes causan estrés oxidativo y pueden dañar o matar las células.

Mecanismos antiapoptóticos: mecanismos que se encargan de prevenir la apoptosis, un tipo de muerte celular en la que una serie de etapas moleculares de una célula la lleva a su propia muerte.

Mecanismos cardioprotectores: la cardioprotección significa prevención del daño vascular coronario y de los miocitos cardiacos, lo cual se obtiene por mecanismos internos del organismo y a través de diversos fármacos.

Mecanismos antiinflamatorios: mecanismos que tratan de controlar el proceso inflamatorio que se ha desencadenado en el cuerpo como respuesta a un factor agresivo.

Neuroprotector: Sustancia o molécula química o biológica cuyo objetivo es preservar la viabilidad de las neuronas lentificando o deteniendo el proceso acelerado de muerte celular.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA), o “el Alzheimer” como coloquialmente se le conoce, es el tipo de demencia más frecuente, representando hasta el 70% de los casos de demencia, es una enfermedad neurodegenerativa y de evolución progresiva. Se caracteriza clínicamente por deterioro cognitivo y demencial, y neuropatológicamente por la presencia de ovillos neurofibrilares (proteína- τ) y placas neuríticas (β -amiloides). La EA implica una disminución en la función cognitiva y capacidad mental para pensar, razonar, recordar y realizar de manera independiente tareas cotidianas que antes sí realizaba.

Existe una gama de factores que facilitan la etiología de la enfermedad, algunos de ellos son genéticos, es decir no modificables, mientras que otros son ambientales y modificables, tales como: los hábitos, el aprendizaje, las actividades físicas y **la alimentación**. La mejor estrategia posible para prevenir o tratar el desarrollo de la EA se enfoca en controlar los factores de riesgo y promover los factores protectores asociados con una mejora en la función cognitiva y un menor deterioro de la misma, en edades avanzadas.

Uno de los factores protectores es la ingesta de ácidos grasos omega-3 tales como el ácido α -linolenico (ALA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) está asociado a sus propiedades antiinflamatorias y anticoagulantes.

Los ácidos grasos omega-3 se hallan en las membranas lipídicas neuronales en gran proporción, aportando estabilidad a las mismas y optimizando la comunicación sináptica.

El ácido docosahexaenoico (DHA) es el ácido graso omega-3 más abundante en el sistema nervioso central de los mamíferos, y se concentra específicamente en los lípidos de membrana de materia gris en el cerebro y en los elementos visuales de la retina. Dado que las concentraciones de DHA tanto en el cerebro como en la retina dependen de la ingesta de omega-3 y omega-6 en la dieta, el consumo de alimentos ricos en ellos se vuelve importante ya que se ha visto que

el DHA tiene diversas propiedades no específicas que contribuyen potencialmente al efecto protector contra el proceso neurodegenerativo de EA y es la base en la elaboración del neuroprotector D1, el cual, protege las neuronas contra subproductos celulares dañinos, alarga la vida de las neuronas, reduce la inflamación e interviene en la comunicación neuronal.

Los alimentos o productos de origen vegetal y marino constituyen las principales fuentes de los ácidos grasos omega-3. Algunos productos de origen vegetal son aceites como: de nuez, de semilla de soya, de lino y linaza, que contienen diferentes cantidades de ALA, que el hígado transforma en un porcentaje de 5 a 15% a ácidos grasos omega-3 como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), siendo éste el de menor cantidad. De esta manera la principal vía de aporte de EPA y DHA es predominantemente por la ingesta de pescados y mariscos.

En este trabajo se recopila la información de los ácidos grasos omega-3, especialmente del DHA y el impacto de éste en el desarrollo y tratamiento del desarrollo cognitivo y conductual de un paciente con enfermedad de Alzheimer.

2. OBJETIVOS

Mostrar un panorama actual de la importancia de la incorporación de los ácidos grasos omega-3 en la dieta, como coadyuvante para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Demostrar las funciones antiapoptóticas y antiinflamatorias de los ácidos grasos omega-3, especialmente del DHA en las células neuronales.

3. DESARROLLO DEL TEMA

3.1. Historia de la enfermedad de Alzheimer (EA)

La enfermedad de Alzheimer (EA) o demencia de tipo Alzheimer forma parte del amplio espectro de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central. La primera referencia de esta enfermedad es de 1906 descrita por el neurólogo y psiquiatra alemán Alois Alzheimer. El Dr. Alzheimer notó cambios en los tejidos del cerebro de una mujer, relativamente joven, que había muerto de una rara enfermedad mental. Sus síntomas incluían la pérdida de la memoria, problemas del lenguaje y presencia de un comportamiento impredecible. El resumen del historial clínico realizado por Alzheimer, refiere de forma breve al cuadro clínico y evolutivo de la enfermedad: *“Cambios desde hace medio año (a su ingreso). Delirio celotípico. Disminución de la memoria, muchas veces al preparar la comida. Trajina por la casa sin sentido. Miedo a personas muy conocidas. Esconde todo tipo de objetos que luego no es capaz de encontrar. Parece totalmente perdida. Comportamiento de absoluta desorientación durante el ingreso. Temporal y espacialmente desorientada por completo, opone mucha resistencia. [...] Hablando de manera espontánea emplea algunas expresiones parafásicas y palifrasias. Al escribir omite letras y sílabas. Es evidente que no comprende algunas preguntas que se le formulan, a otras responde con frases que muestran que sí ha comprendido el sentido. Parece sufrir alucinaciones.*

A veces, como en un delirio ocupacional, lleva sábanas de un lado a otro, quiere ordenarlo todo [...]. En el último año permanece acurrucada en la cama, lo rechaza todo, habla de manera absolutamente incomprensible. Muere tras 4 (sic) años de enfermedad en el hospital por complicaciones de la úlcera de decúbito. Atrofia cerebral.”

Después de que la mujer murió, el Dr. Alzheimer examinó su cerebro y descubrió varias masas anormales (actualmente llamadas placas amiloideas) y bultos retorcidos de fibras (actualmente llamados ovillos o nudos neurofibrilares) (Ruiz, 2007).

En la tomografía de la Figura 1, se aprecian las placas amiloideas que diferencian un cerebro sano de un cerebro con EA.

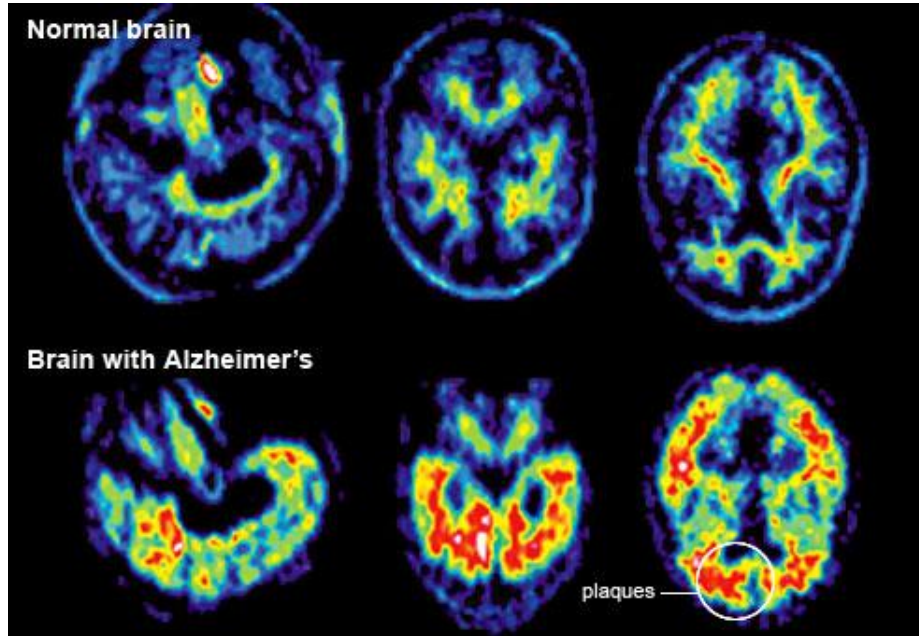


Figura 1. Comparación tomográfica de un cerebro humano sano y un cerebro humano con EA. En la tomografía se aprecia el cambio morfológico del cerebro ocasionado principalmente por las placas amiloideas. NeuroSINU2011 citado en www.neurosину2011.wikispaces.com/Enf.+Alzheimer.

3.2. Definición

La EA es un trastorno neurológico que provoca el mal funcionamiento y la muerte de las células nerviosas del cerebro, causando cambios en la memoria, el comportamiento y la capacidad de pensar con claridad de una persona. Por lo general, la EA comienza paulatinamente y sus primeros síntomas como la demencia progresiva pueden atribuirse a la vejez o al olvido común. A medida que avanza la enfermedad, las capacidades cognitivas se van deteriorando, entre ellas la capacidad de pensar, razonar, recordar, tomar decisiones y llevar a cabo las tareas cotidianas como caminar y tragar. También pueden surgir modificaciones en la personalidad, como conductas problemáticas.

Por lo general, el paciente empeora progresivamente, mostrando problemas perceptivos, del lenguaje y emocionales a medida que la enfermedad va avanzando.

En la Figura 2 se muestran las fases de la EA: Preclínico, Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y Demencial. En la fase preclínica tiene lugar el desarrollo de la patología, es decir, el desarrollo de las placas β -amiloides, disfunción sináptica y proteína tau que generan cambios cerebrales sin manifestar síntoma alguno. En la siguiente fase, DCL, se presenta un déficit progresivo de cualquier dominio cognitivo y comienza a iniciarse una alteración de las funcionalidades de la persona, denominada función clínica, esto da inicio al desarrollo de la última fase de la enfermedad, la demencia, que es un síndrome clínico crónico que conlleva al trastorno de las funciones cognitivas y altera las capacidades funcionales del sujeto interfiriendo con sus actividades sociolaborales (Sperling, 2011).

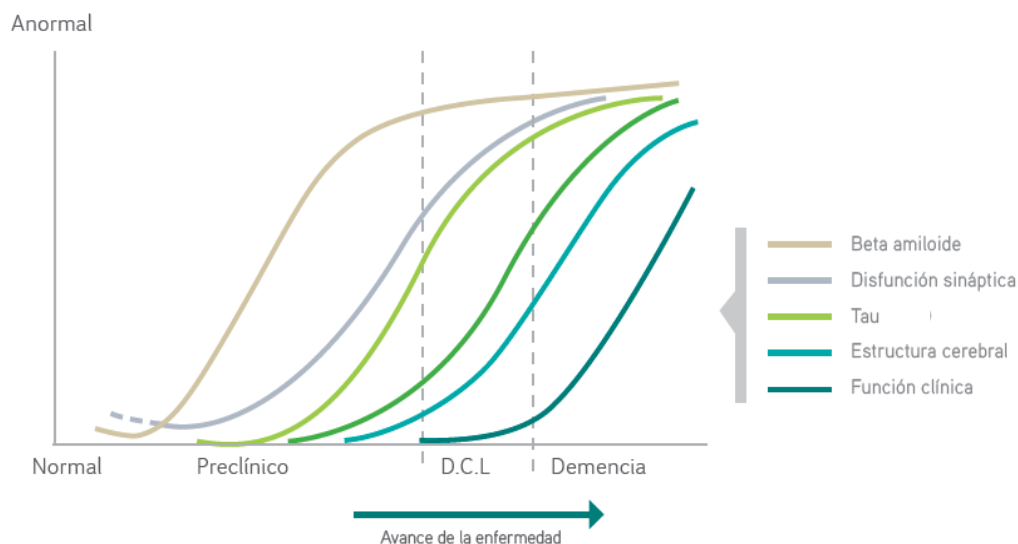


Figura 2. Fases de la enfermedad de Alzheimer (Sperling, 2011)

3.3. Incidencia de la enfermedad

En el anciano las tres primeras causas de demencia a nivel mundial son: la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo vascular y la demencia con cuerpos de Lewy, que en conjunto abarcan alrededor de 70 a 80% de todos los casos. Más de 60% de los pacientes adultos mayores con demencia tienen EA. Después de ésta, la demencia con cuerpos de Lewy es la segunda causa más frecuente de origen neurodegenerativo (Villalpando, 2006).

La EA representa la principal causa de demencia en el mundo hoy en día (Jicha (a), 2010), convirtiéndose en un problema social muy grave para millones de familias y para los sistemas nacionales de salud de todo el mundo. Es una causa importante de muerte en los países desarrollados, por detrás de las enfermedades cardiovasculares y de cáncer. Sin embargo, lo que hace que esta demencia tenga un impacto tan fuerte en el sistema sanitario y en la sociedad es, sin duda alguna, su carácter irreversible, la falta de un tratamiento curativo y el impacto en la vida de la familia y personas encargadas de cuidar a los enfermos.

Esta demencia neurodegenerativa es la más frecuente y la principal causa de demencia a nivel mundial; entre 60 a 70% de todas las demencias se deben a una EA. Su prevalencia general en mayores de 65 años que viven en comunidad oscila entre 6 y 10%, misma que va de 1% a los 60 años y aumenta en forma exponencial cada cinco años hasta alcanzar 35 a 40% en mayores de 85 años.

La mayoría de los casos son de aparición tardía- después de los 60 años- y sin antecedentes familiares importantes de la misma enfermedad, es decir, son casos de EA esporádicos. Sin embargo, alrededor de 10% tienen un inicio temprano, por lo común después de los 40, pero antes de los 60 años.

La enfermedad suele tener una duración media aproximada de 10 a 12 años, aunque ello puede variar de un paciente a otro.

En la figura 3 se muestra una escala a color del riesgo de muerte por cada 100 000 personas alrededor del mundo. Entre los países con mayor riesgo de muerte se encuentran: Finlandia, Estados Unidos, Canadá, Alaska, Australia, Chile, España, Francia, Noruega, Suecia y Reino Unido, marcados de color rojo; los países con riesgo intermedio-bajo son México, Argentina, Portugal, Alemania, Bélgica, India y China, que se encuentran marcados de color morado, mientras que algunos de los países con menor riesgo son Marruecos, Egipto y Rusia, que están marcados de color gris.

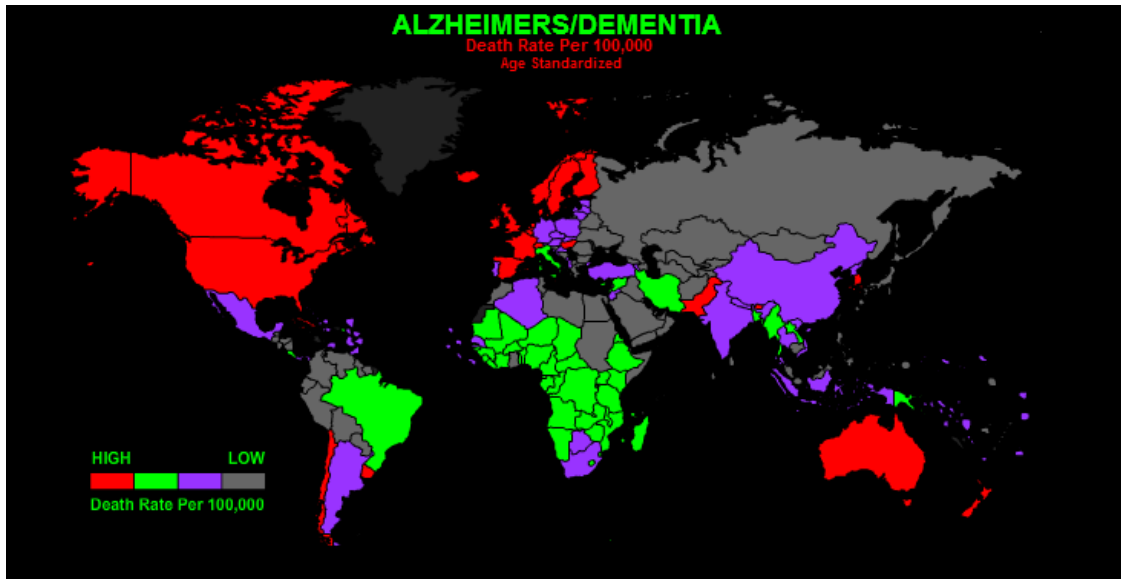


Figura 3. Índice de mortalidad por cada 100 000 personas alrededor del mundo
 Base de datos de World Health Organization (WHO) citado en www.worldlifeexpectancy.com, 2011.

Algunas cifras relacionadas con lo anterior se refleja en el índice de mortalidad de los países desarrollados, donde existe un número mayor de casos de Alzheimer (ver Tabla 1).

Tabla 1. Índice de mortalidad por cada 100 000 habitantes en países desarrollados y en vías de desarrollo.

País	Índice de mortalidad	País	Índice de mortalidad
Finlandia	34.9	Italia	9.7
Estados Unidos	24.8	Brasil	8.2
Chile	19.6	Sudáfrica	6.6
España	18.7	Argentina	5.9
Reino Unido	17.1	China	3.2
Francia	16.6	India	3.1
Canadá	16.0	México	2.9
Australia	15.3	Japón	2.2
Nueva Zelanda	15.2	Rusia	1.6

Base de datos de WHO citado en www.worldlifeexpectancy.com, 2011

Actualmente más de 5 millones de personas en EE.UU. sufren esta enfermedad y se espera que esa cifra se cuadruplique para el año 2050, a

menos que los esfuerzos de prevención o tratamientos modificadores de la enfermedad sean desarrollados (Jicha (b) 2010).

Recientemente, se realizó un meta-análisis sobre la incidencia de la enfermedad de Alzheimer (Ziegler-Graham *et al.*, 2008), donde se analizaron veintisiete estudios, de los cuales sólo siete fueron realizados fuera de América del Norte y Europa, tres de ellos en Japón y uno en China (provincia de Taiwán), India, Nigeria y Brasil. Estos estudios demuestran que la incidencia de la enfermedad es mayor a los 80 años en América del Norte y Europa en comparación con otros países. Sin embargo, el tiempo de duplicación fue más corto. La incidencia fue ligeramente mayor entre las mujeres (13.7 por 1 000 personas-años) que en los hombres (10.6/1000 personas-años). Este análisis se comparó con el examen de la incidencia realizado en 1998 en Europa, en el que destaca un aumento de 9 por 1 000 personas-años a la edad de 60 a 64 años y un aumento de 180 por 1 000 personas-años en las edades de 90 a 94 años.

En el 2005, la Alzheimer's Disease International (ADI) encomendó a un grupo de expertos la elaboración de un consenso con metodología Delphi sobre la prevalencia de demencia en el mundo. Los resultados obtenidos estimaron que en el año 2000 había 24.2 millones de personas con demencia en todo el mundo y 4.6 millones de nuevos casos por año; es decir, un nuevo caso de demencia cada 7 segundos. Asimismo, en dicho documento se señala que el número de personas afectadas crecería de manera exponencial y que para 2040 sería de 82 millones, de los cuales 71% se encontrarían en países desarrollados (Figura 4) (Ferri *et al.*, 2005).

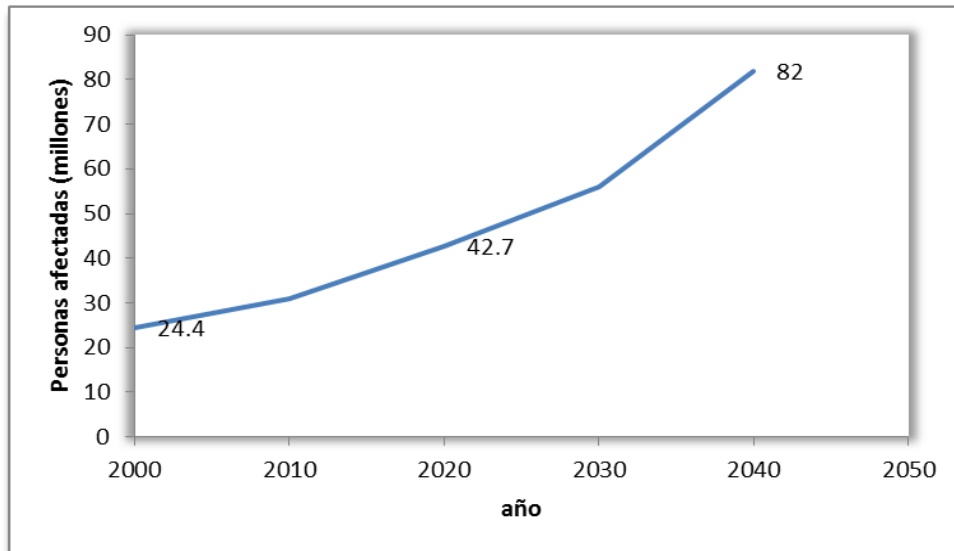


Figura 4. Estimación de personas con demencia en el mundo, ADI 2005 (Reporte ADI, 2009).

Una segunda estimación fue realizada para el reporte de 2009 de la ADI, considerando los nuevos resultados de la investigación en países en desarrollo, se calculó que las cifras previamente estimadas habían presentado un incremento aproximado de 10% (Figura 5) (ADI, 2009).

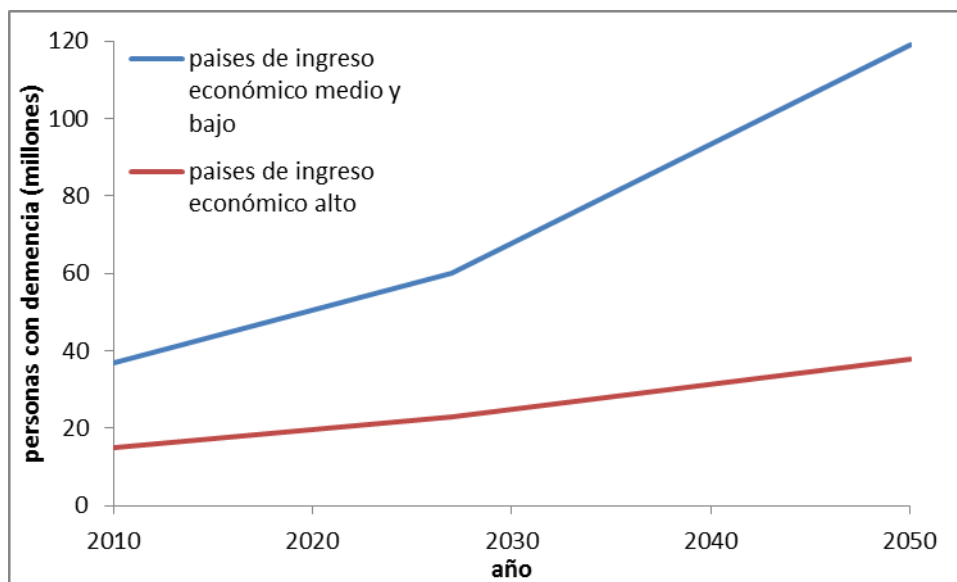


Figura 5. Nuevas estimaciones de demencia en el mundo (Reporte ADI, 2009).

Por otro lado, los datos de prevalencia disponibles en América Latina son escasos; sin embargo en las últimas décadas se han realizado diversos intentos para conocer la frecuencia de la demencia en esta región. En la Tabla

2 se presentan algunos datos con intervalos (dentro de paréntesis) de estudios de base poblacional correspondientes a la región latinoamericana, la prevalencia cruda y la prevalencia ajustada por edad y escolaridad, algoritmo de diagnóstico desarrollado por el grupo de investigación en demencia 10/66 validado transculturalmente en 25 países en desarrollo.

Tabla 2. Prevalencia de demencia en estudios de base poblacional latinoamericana

País (año)	Prevalencia cruda	Prevalencia ajustada
Uruguay (1997)	3.1 (2.5-3.8)	2.7 (2.6-2.7)
Chile (1997)	4.4 (3.6-5.3)	4.1 (4.1-4.2)
Brasil (2002)	7.1 (5.9-8.5)	7.1 (7.0-7.2)
Venezuela (2002)	13.1 (11.3-15.0)	12.2 (12.1-12.3)
Cuba (2005)	8.2 (7.7-8.5)	6.5 (6.4-6.5)
Brasil (2005)	2.0 (1.5- 2.7)	1.2 (1.7-1.8)
Perú (2007)	6.7 (5.5-8.1)	6.7 (6.7-6.8)
Brasil (2008)	8.8 (7.2-10.7)	8.1 (8.0-8.2)
México urbana (2008)	8.6 (6.8-10.4)	7.4 (5.9-8.2)
México rural (2008)	8.5 (6.7-10.3)	7.3 (5.7-9.0)
Venezuela	5.7 (4.7-6.8)	6.2 (4.9-7.4)
Republica Dominicana (2008)	11.7 (10.3-13.1)	9.8 (8.4-11.1)
Perú urbana (2008)	9.3 (7.7-11.0)	8.5 (6.2-10.8)
Perú rural (2008)	6.5 (4.4-8.6)	7.6 (5.0-10.3)
Cuba (2008)	10.8 (9.7-11.9)	12.6 (10.4-14.9)

(Kalaria *et al.*, 2008; Llibre *et al.*, 2008).

El único estudio de base poblacional realizado para la evaluación de la demencia en México indica que la prevalencia está en ancianos de bajo y mediano ingreso económico, de 8.6 y 8.5% para las áreas urbana y rural, respectivamente. Y al ajustarse por grupo de edad, sexo y área de residencia disminuye a 7.4 y 7.3%, respectivamente (Llibre *et al.*, 2008).

Es importante señalar que un buen número de estudios epidemiológicos para demencia se basan en diagnósticos clínicos presuntivos, o bien se han utilizado criterios simples para la elaboración del diagnóstico como el criterio del deterioro cognoscitivo, con base en una sola prueba de escrutinio cognitivo, como el mini examen de demencia mental (MMSE), siendo éste un criterio insuficiente para establecer el diagnóstico de demencia.

3.4. Aspectos generales

La etiología de la enfermedad es desconocida sin embargo, la enfermedad se clasifica en función a la edad en la que aparecen los síntomas o según la implicación genética.

Tabla 3. Clasificación de la enfermedad según sus características

Criterio	Características
Edad de inicio	<p>Inicio precoz o presenil: Comienza antes de los 65 años, es de curso más rápido y no es muy frecuente. Puede haber casos excepcionales de origen temprano a los 40 o 50 años y se suele asociar a casos hereditarios. Estos casos suponen un 1% del número total de enfermos de Alzheimer.</p> <p>Inicio tardío o senil: Aparece después de los 65 años, en la mayoría de los casos es esporádica, de curso lento y es la más frecuente.</p>
Implicación del factor genético	<p>Familiar o de causa genética: Se produce una alteración o mutación en tres genes: el gen de la Proteína Precursora Amiloide (APP) situado en el cromosoma 21, el gen de la Presenilina 1 (PS1) en el cromosoma 14 y el gen de la Presenilina 2 (PS2) en el cromosoma 1. Se heredan de forma dominante produciendo alteraciones similares en los descendientes que en la mayoría de los casos coinciden con la EA presenil (el 1% de los casos).</p> <p>Esporádica: Coincide generalmente con los casos de EA senil; comienza en personas mayores de 65 años y es el tipo más común (98%). No se conocen genes causales, estando implicados diversos factores genéticos de susceptibilidad.</p>

(PWC, 2014)

En la Tabla 4 se presentan algunos de los síntomas comúnmente experimentados por las personas con EA en cada una de las tres etapas del desarrollo de la EA.

Tabla 4. Síntomas comunes experimentados por las personas con síndrome de demencia

Etapa inicial	Etapa media	Última etapa
<p>Debido a que el inicio de la enfermedad es gradual, suele confundirse con los síntomas de la vejez.</p> <p>*El afectado se convierte en una persona olvidadiza, especialmente con respecto a las cosas que acaban de suceder.</p> <p>*Puede tener algunas dificultades con la comunicación.</p> <p>*Llega a perderse en lugares conocidos.</p> <p>*Pierde la noción del tiempo, incluyendo la hora, el día, mes, año y temporada.</p> <p>*Tiene dificultad para la toma de decisiones y el manejo de las finanzas personales.</p> <p>* Tiene dificultad para realizar las tareas del hogar complejas.</p> <p>*El estado de ánimo y la conducta: pueden llegar a ser menos activas y pierden el interés en actividades y pasatiempos.</p> <p>*Pueden mostrar cambios de humor, como la depresión o la ansiedad -puede reaccionar con enojo o en ocasiones agresivamente.</p>	<p>A medida que la enfermedad progresa, las limitaciones se hacen más claras y más restrictivas.</p> <p>*Olvida los acontecimientos recientes y los nombres de las personas.</p> <p>*Dificultad en comprender hora, fecha, lugar y eventos; puede llegar a sentirse perdido en casa y en la comunidad.</p> <p>*Dificultad creciente en la expresión y comprensión.</p> <p>*Necesita ayuda para ir al baño, lavarse y vestirse.</p> <p>*Incapacidad en diversas actividades como: comer, cocinar, limpiar o comprar.</p> <p>*No puede vivir solo.</p> <p>*Cambios de comportamiento como interrogatorios repetidos, errante, gritar, aferrarse, dormir perturbado, alucinaciones (ver o escuchar cosas que no existen).</p> <p>*Comportamiento inadecuado en el hogar o en la comunidad (por ejemplo: la desinhibición y la agresión).</p>	<p>La última etapa es de dependencia e inactividad casi total. Los trastornos de memoria son muy graves y el aspecto físico de la enfermedad se hace más evidente.</p> <p>*Inconsciente de tiempo y lugar.</p> <p>*Dificultad para comprender lo que sucede alrededor de ellos.</p> <p>*No reconoce parientes, amigos y objetos familiares.</p> <p>*Si no puede comer sin ayuda, pueden tener dificultades para tragar.</p> <p>*Necesidad de cuidado asistido (al bañarse e ir al baño).</p> <p>*Puede tener incontinencia.</p> <p>*Dificultad motora (incapaz de caminar o estar confinado a una silla de ruedas o en la cama).</p> <p>*Cambios de comportamiento, agresión y agitación verbal (patadas, golpes, gritos o gemidos).</p> <p>*No puede encontrar su camino alrededor de la casa.</p>

Fuente: World Health Organization (WHO) dementia report (Jotheeswaran, 2010).

3.5. Aspectos clínicos

Muchos expertos consideran que la EA, al igual que otras enfermedades crónicas comunes, se desarrolla como resultado de múltiples factores, derivada de una serie de cambios en el cerebro que pueden comenzar 20 o más años antes de que aparezcan los síntomas.

La EA se caracteriza clínicamente por el desarrollo de amnesia temprana y una disfunción ejecutiva, que con el tiempo se extiende en los dominios cognitivos,

que conducen a la incapacidad total y el desarrollo de la demencia en fase terminal (McKhann, 1984). Durante el inicio de la enfermedad, el individuo es capaz de funcionar normalmente a pesar de tener cambios en el cerebro. A este “desarrollo o continuidad” de la enfermedad, los médicos lo identifican como “Deterioro cognitivo leve” (DCL). Hacia el final de DCL, el daño y la muerte de las neuronas es tan significativa que el individuo muestra un evidente deterioro cognitivo, incluyendo síntomas como pérdida de la memoria o confusión en cuanto a tiempo o lugar.

Un cerebro adulto sano tiene 100 mil millones de neuronas, cada una con largas extensiones de ramificación, que permiten a las neuronas individuales formar conexiones con otras neuronas especializadas, tales conexiones son llamadas sinapsis, éstas permiten que las señales se transmitan rápidamente a través de los circuitos del cerebro, creando la base celular de los recuerdos, pensamientos, sensaciones, emociones, movimientos y habilidades.

Las principales características patológicas de la EA son la acumulación de la proteína beta amiloide fuera de las neuronas en el cerebro llamados placas beta-amiloide (β A) y la acumulación de una forma anormal de la proteína tau en el interior de las neuronas llamado nudos de tau como se muestra en la Figura 6 (Break, 1991; Mirra, 1991). Actualmente, hay pruebas que sugieren que la inflamación progresiva y el aumento del estrés oxidativo juegan un papel clave en el desarrollo temprano de este tipo de características patológicas. Estos mecanismos también han planteado que desempeñan un papel importante en la disfunción sináptica y en la pérdida de la integridad neuronal que puede preceder a la aparición de las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares en el cerebro de los individuos afectados (Boudrault, 2009).

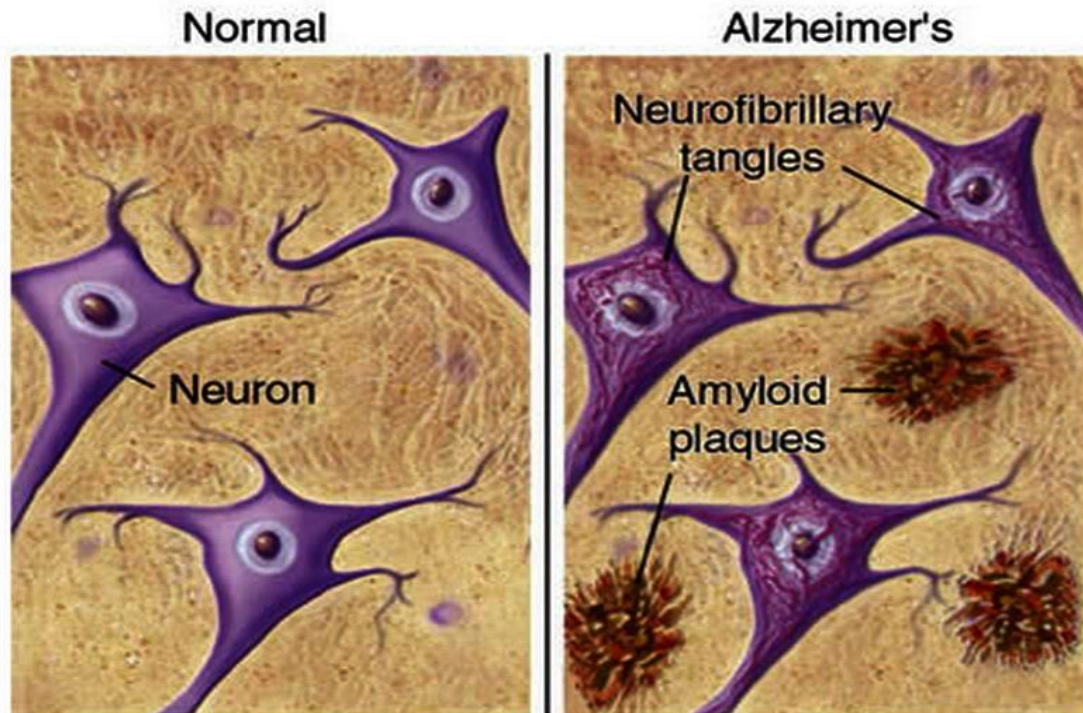


Figura 6. Comparación entre un cerebro humano sano y un cerebro humano con las principales características patológicas de EA. Las placas β -amiloide se encuentran situadas fuera de las neuronas del cerebro y los nudos de tau están situados en el interior de las neuronas (Vilchez, 2013).

Existe una proteína precursora de beta-amiloide (APP) que necesita ser procesada después de ser sintetizada, este procesamiento es importante porque la APP puede sufrir dos vías proteolíticas, liberando fragmentos casi idénticos a excepción de unos pocos aminoácidos. Sin embargo, estos aminoácidos de diferencia son capaces de desarrollar una de las patologías de mayor incidencia en el mundo, que es la EA.

La APP cuenta con tres enzimas proteolíticas principales, llamadas alfa, beta y gamma secretasas. Estas tres proteasas distinguen dos vías principales para su procesamiento. Una de estas vías es la responsable de la formación de los depósitos amiloides característicos en los cerebros de los afectados por la EA.

La vía no amiloidogénica comienza con la alfa secretasa, la cual realiza un corte en la parte extracelular de la APP a nivel del aminoácido 687, que libera una parte extracelular que es soluble y se denomina sAPP alfa (la s se debe a

su solubilidad). Los fragmentos liberados por la actividad alfa-secretasa no son patogénicos.

Pero la otra vía de procesamiento de la APP, es amiloidogénica y comienza con la beta-secretasa. La beta-secretasa realiza el corte en la APP a nivel del aminoácido 671, liberando de esta forma una porción extracelular de 16 aminoácidos más corta que la sAPPalfa, llamada sAPPbeta.

El segundo evento proteolítico en ambas vías es la actividad de la gamma-secretasa, la cual procesa el fragmento que queda anclado en la membrana a la altura de los aminoácidos 712, 714 o 715. En el caso de la vía no amiloidogénica, se libera el péptido p83, el cual es soluble y no parece tener una función importante. Pero en la vía amiloidogénica, el fragmento que queda anclado a la membrana es más pequeño y como resultado de la acción de la gamma-secretasa, se libera un péptido de 40, 42 o 43 aminoácidos, dependiendo del corte de esta enzima. Ese péptido es el beta-amiloide (βA), el cual es insoluble, patogénico y tiende a formar agregados.

Se considera que la acumulación de la placa beta-amiloide interfiere con la comunicación neuronal en la sinapsis y contribuye a la muerte celular. Los nudos de tau bloquean el transporte de nutrientes y otras moléculas esenciales en las neuronas y esto también puede contribuir a la muerte celular.

La única causa conocida de la enfermedad de Alzheimer es la mutación genética, un cambio anormal en la secuencia de pares químicos dentro de los genes. Un pequeño porcentaje de los casos con enfermedad de Alzheimer, probablemente menos del 1%, son causados por tres genes mutantes conocidos como: el gen de la proteína precursora de amiloide y los genes para las proteínas presenilina 1 y presenilina 2.

Investigadores de La Red de Alzheimer hereditario dominante (DIAN) han encontrado un patrón del cerebro que cambia en estos individuos. El patrón comienza con disminución de los niveles de βA en el líquido cefalorraquídeo (LCR, líquido que rodea el cerebro y la médula espinal). Esto seguido por un aumento en los niveles de la proteína tau en el LCR y el aumento de los niveles

de β A en el cerebro. A medida que la enfermedad progresa, la capacidad del cerebro para utilizar la glucosa (fuente principal de energía) disminuye. Esta disminución del metabolismo de la glucosa es seguida del deterioro de la memoria episódica, y un empeoramiento de las habilidades cognitivas llamado deterioro cognitivo global (Bateman, 2012).

3.6. Factores de riesgo en el desarrollo de la EA

Una vez que se diagnostica clínicamente, hay pocas perspectivas de mejorar el pronóstico de la enfermedad. Por lo tanto, para reducir el riesgo del deterioro cognitivo en los ancianos, se debe prestar más atención al posible impacto del estilo de vida y otros factores no-genéticos, por lo tanto, modificables. Existen factores ambientales que tienen un efecto sobre el desarrollo de la EA, el impacto de la dieta, las actividades físicas o algunas enfermedades como: la diabetes, la hipertensión, el tabaquismo, la obesidad y la dislipidemia se han considerado un riesgo de trauma cerebral, enfermedad cerebrovascular y vasculopatías (Blennow, 2006). Por otro lado un mayor nivel de educación, dieta rica en omega 3 y antioxidantes, actividad física de tipo aeróbico como: baile, ciclismo, natación, patinaje, caminar, entre otras o el realizar actividades recreativas pueden disminuir el riesgo de desarrollar EA. En la Tabla 5 se muestran los factores identificados como riesgo para la EA.

Tabla 5: Factores que modifican el riesgo de la EA.

Antecedentes	Efecto	Posible mecanismo
Enfermedad cardiovascular	Incrementa	Ubicación estratégica ↑ β A deposición
Tabaquismo	Incrementa	Efectos cerebrovasculares Estrés oxidativo
Hipertensión	Incrementa y disminuye	Enfermedad microvascular
Diabetes tipo II	Incrementa	Efectos cerebrovasculares La insulina y β A compiten por espacio
Obesidad	Incrementa	Incrementa el riesgo de diabetes tipo II
Lesión traumático cefálica	Incrementa	↑ β A y proteínas amiloideas precursoras de depósitos
Educación	Disminuye	Proporciona reserva cognitiva
Actividad recreativa	Disminuye	Mejora el metabolismo lipídico y la estimulación mental
Dieta mediterránea	Disminuye	Antioxidantes y anti-inflamatorios
Actividades físicas	Disminuye	Activa la plasticidad del cerebro, promueve la vascularización cerebral.

(Mayeux, 2012)

La calidad de la dieta es un factor de riesgo en el estilo de vida que contribuye a la EA y enfermedades crónicas degenerativas, en general. Entre los nutrientes de la dieta más estrechamente asociados con la función óptima del cerebro son los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI). El ácido docosahexaenoico (DHA; 22:06 ω -3) es particularmente importante por su participación en la formación y el desarrollo del cerebro, además de modular la función neuronal y regular los mecanismos del estrés oxidativo en los cerebros sanos y enfermos (Cunnane, 2009).

Como se mencionó anteriormente el desarrollo de la EA se ve influenciado por múltiples factores tales como el envejecimiento, la dieta, el estilo de vida y factores genéticos.

En la Figura 7 se muestra una propuesta de la secuencia de los acontecimientos en el desarrollo de la EA. Los factores dietéticos como el colesterol y DHA pueden influenciar el curso de EA a diferentes niveles, debido a que están involucrados en el cambio de la hemodinámica cerebral, depósito y eliminación de β A, disfunción neuronal y neurodegeneración neuronal en donde el colesterol aumenta la patología y el omega-3 la disminuye. La patología favorecida por el colesterol está señalada con el símbolo " Δ " dentro de la figura, mientras que el símbolo " ∇ " indica la patología que puede ser disminuida por el omega-3.

Por otro lado, el factor genético ApoE4 se encuentra fuertemente involucrado en el desarrollo de la EA siendo éste, el gen con mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Dentro del cerebro la apolipoproteína E (ApoE) es importante en la redistribución del colesterol y fosfolípidos durante el desarrollo, regeneración y plasticidad sináptica. Pero la isoforma ApoE4 está asociada con enfermedades cardiovasculares que son acontecimientos en el desarrollo de la enfermedad tales como la enfermedad de arteria coronaria, hipertensión, diabetes, obesidad

y aterosclerosis. Las patologías asociadas con la ApoE4 se indican subrayadas en la Figura 7.

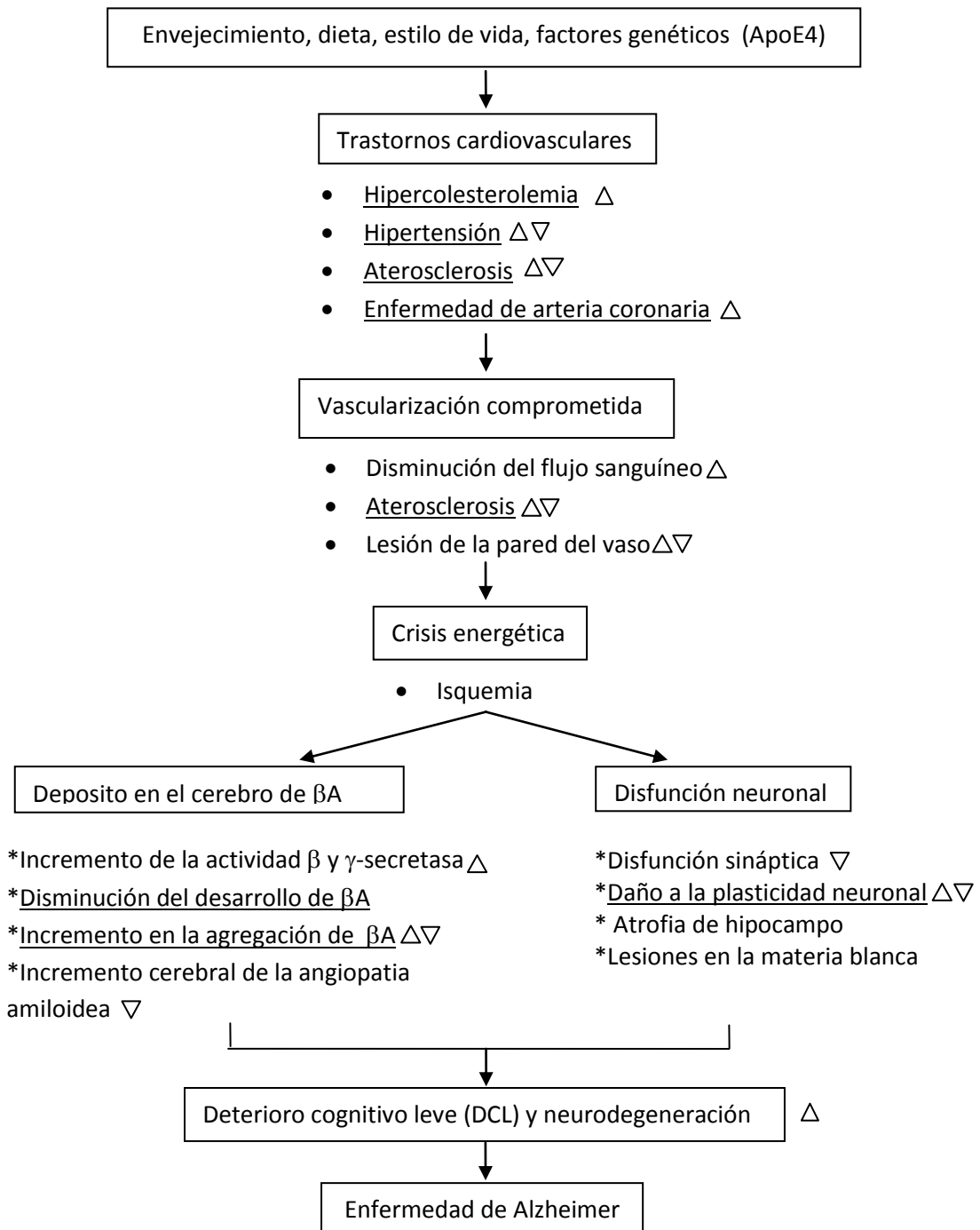


Figura 7. Secuencia de los acontecimientos en el desarrollo de la EA.

Secuencia propuesta de los acontecimientos en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y los procesos en los que algunos factores pueden influir en el curso de la enfermedad. El efecto del colesterol se indica “Δ”, el del omega-3 se indica “▽” y las patologías asociadas al ApoE4 se indican subrayadas (Hooijmans, 2008).

3.7. Diagnóstico clínico

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer requiere una evaluación médica cuidadosa que incluye:

- Un historial médico completo
- Una evaluación del estado mental
- Un examen neurológico y físico
- Pruebas clínicas (como análisis de sangre y tomografías del cerebro) para descartar otras causas de síntomas similares a la demencia

Aunque la aparición de la enfermedad de Alzheimer no se puede detener o revertir, el diagnóstico temprano ofrece a la gente con demencia y a sus familias:

- Una mejor oportunidad de beneficiarse de un tratamiento.
- Mejorar y beneficiarse de una dieta balanceada con omegas 3 y antioxidantes.
- Tiempo para planear el futuro.
- Disminuir la ansiedad por problemas desconocidos.
- Mayores oportunidades de participar en estudios clínicos de medicamentos, para ayudar a que avance la investigación.
- La oportunidad de participar en las decisiones sobre el cuidado, el transporte, las opciones de vivienda y los asuntos legales y financieros.
- Tiempo para desarrollar una relación con los doctores y proveedores de cuidados.
- El beneficio de obtener servicios de cuidado y apoyo, haciendo más sencillo para ellos y sus familias el encaramiento a la enfermedad (Acosta, *et al.*, 2012).

3.8. Tratamientos

Ninguno de los tratamientos disponibles en la actualidad para la enfermedad de Alzheimer disminuye o detiene la muerte y mal funcionamiento de las neuronas que causan los síntomas de Alzheimer y hacen que la enfermedad llegue a ser letal.

Sin embargo, decenas de medicamentos y terapias dirigidas a retardar o detener la muerte de las neuronas y el mal funcionamiento de éstas se sigue estudiando en todo el mundo. La Food and Drug Administration de EE.UU. (FDA) ha aprobado cinco fármacos que mejoran temporalmente los síntomas de la EA mediante el aumento de neurotransmisores en el cerebro como la acetilcolina y el glutamato.

A pesar de la falta de terapias modificadoras de la enfermedad, hay estudios que demuestran que el manejo médico activo de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias pueden mejorar la calidad de vida en todas las etapas de la enfermedad tanto en las personas con demencia como en la de sus cuidadores (Vickrey, 2006; Voisin, 2009).

El manejo médico activo incluye (1) el uso adecuado de las opciones de tratamiento disponibles; (2) la gestión eficaz de condiciones coexistentes; (3) la coordinación de la atención entre los médicos, otros profesionales de la salud y los cuidadores; (4) la participación en actividades o programas de atención para adultos; y (5) la participación en grupos de apoyo y servicios de apoyo.

Los tratamientos para la EA se dividen en farmacológicos cognitivos, farmacológicos no cognitivos y en no farmacológicos (Figura 8), las cuales se diferencian del objetivo que éstas tengan.

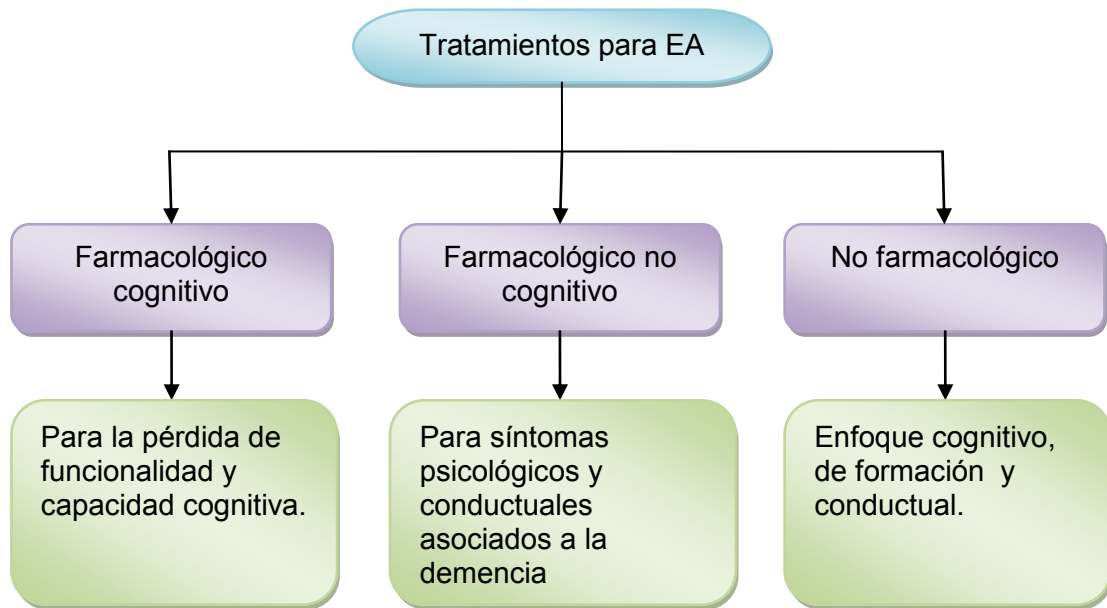


Figura 8. Tratamientos para EA.

3.8.1 Tratamientos farmacológicos para trastornos cognitivos.

a) Agentes colinérgicos

Los agentes colinérgicos tienen un papel importante en el desarrollo de la EA:

- 1) Estudios postmórtem de pacientes con EA muestran pérdida de neuronas colinérgicas en el séptum y núcleo basal de Meynert, disminución de la acetilcolintransferasa y de la acetilcolinesterasa y correlación entre estos cambios y el grado de deterioro cognitivo.
- 2) Las lesiones que afectan vías colinérgicas centrales y producen deterioro en el aprendizaje y la memoria, pueden ser revertidas con la administración de sustancias cuya acción asemeja a la de la acetilcolina.
- 3) Modular la memoria y el aprendizaje por medio de la neurotransmisión colinérgica.

A partir de los datos anteriores, surge la teoría de que incrementar la transmisión colinérgica central, resulta de utilidad en el tratamiento de la EA.

Esto podría lograrse utilizando precursores de la acetilcolina, con capacidad de inhibir las enzimas que la degradan (acetil o butirilcolinesterasa), o agonistas postsinápticos directos. Los fármacos clasificados dentro de esta categoría son:

- **Precursos de la acetilcolina (lecitina o colina)**

Su uso tenía como finalidad incrementar la síntesis de este neurotransmisor y estimular subsecuentemente el adecuado funcionamiento neuronal. Sin embargo, debido a que el sistema de captación de colina se encuentra habitualmente saturado en condiciones normales, el aumento de precursores extracelulares no aumenta la síntesis de colina o su liberación, excepto cuando existen condiciones en que se produce gran actividad colinérgica y existe una demanda aumentada del precursor; sin embargo esto resulta poco probable en las condiciones clínicas habituales de la EA.

- **Inhibidores de colinesterasas o agentes anticolinesterásicos (AChEI)**

Su uso inhibe la degradación de la acetilcolina a nivel del espacio sináptico y figuran hasta el momento, como los agentes de tratamiento más aceptados; éstos constituyen una opción terapéutica para la mayoría de los pacientes con EA (Acosta, *et al.*, 2012).

b) Agentes moduladores del glutamato

El aminoácido glutamato es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central y su interacción con receptores específicos en las membranas neuronales. Es responsable de múltiples funciones, como el movimiento, la cognición, la memoria y las habilidades (Gazulla, 2006).

Los agentes moduladores del glutamato, segundo mensajero que interviene en la EA, representa al neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso central. El neurotransmisor más sobresaliente es la memantina, que fue aprobada por la FDA en el 2003 para ser empleada en EA moderada a severa y actúa impidiendo la excitotoxicidad neuronal que provoca el exceso de glutamato en la neurodegeneración. Promueve la actividad fisiológica, al modular el receptor NMDH involucrado en mecanismos de aprendizaje y memoria (Acosta, *et al.*, 2012).

c) Factores neurotróficos

Los factores neurotróficos o neurotrofinas son pequeñas y versátiles proteínas que, en el cerebro normal y de forma fisiológica, mantienen la supervivencia y función de poblaciones neuronales específicas. En particular, el factor de crecimiento neural y el factor neurotrófico derivado del cerebro (NGF y BDNF, por sus siglas en inglés respectivamente) promueven la supervivencia de grupos neuronales importantes en EA, tales como los de las regiones del cerebro basal anterior, hipocampo y neocorteza (Acosta, *et al.*, 2012).

d) Cerebrolisina

Preparación peptídica, producida por la descomposición enzimática controlada y estandarizada de proteínas cerebrales purificadas. Este fármaco mejora el déficit de memoria en pacientes con EA leve a moderada (Acosta, *et al.*, 2012).

3.8.2 Tratamiento farmacológico de los trastornos no cognitivos en EA

Todas las demencias, que son condiciones definidas como síndromes neuropsiquiátricos adquiridos y caracterizados por una declinación de las capacidades cognitivas y de la autonomía, incluyen frecuentes trastornos conductuales y psicológicos, a los que se denominan “síntomas psicológicos y conductuales asociados a demencia” (SPCD). Los SPCD han sido descritos como “síntomas de trastornos de la percepción, del contenido del pensamiento, del ánimo y de la conducta, que frecuentemente ocurren en pacientes con demencia”. En la Tabla 6 se indican los trastornos cognitivos y los no cognitivos asociados a la EA.

Tabla 6. Trastornos cognitivos y no cognitivos

Trastornos cognitivos	Trastornos no cognitivos
Orientación	Humor y afectividad
Lenguaje	Vivencias delirantes
Memoria	Alucinaciones
Funciones ejecutivas	Personalidad
Atención	Psicomotricidad

(Acosta, 2012)

Numerosos estudios señalan que estas manifestaciones neuropsiquiátricas, más que los propios trastornos cognitivos, motivan la consulta inicial de las personas con demencia y por su dificultad para tratarlas y sobrellevarlas, constituyen el tipo de alteración que suelen arruinar la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.

Algunos de los medicamentos usados para el tratamiento de los trastornos no cognitivos se mencionan a continuación:

- ✓ Antidepresivos: Grupo heterogéneo de compuestos con un efecto terapéutico sobre la depresión, todos actúan aumentando la concentración de neurotransmisores en la sinapsis y sus efectos pueden tardar en aparecer entre dos y tres semanas.
- ✓ Anticonvulsivante: grupo de fármacos utilizados para el control de todas aquellas contracciones musculares involuntarias.
- ✓ Benzodiazepinas: grupo de fármacos llamados depresores del sistema nervioso central, que son agentes sedantes-hipnóticos. Las benzodiazepinas son usadas generalmente para una variedad de situaciones que incluyen: control de ataques, ansiedad, contra el alcoholismo, insomnio, como relajantes musculares, para desórdenes de pánico y como agentes pre-anestésicos.
- ✓ Antipsicóticos: grupos de fármacos que tienen la propiedad de reducir los síntomas perceptuales y cognitivos de la psicosis.
- ✓ Hipnóticos: fármacos que inducen a un sueño semejante al fisiológico, actúa sobre el sistema nervioso central de forma similar a los anestésicos generales.
- ✓ Antidemenciales procognitivos: grupo de fármacos utilizados para el tratamiento de diversas manifestaciones neuropsiquiátricas de pacientes con demencia (Acosta, *et al.*, 2012).

3.8.3 Tratamientos no farmacológicos

Las terapias no farmacológicas emplean enfoques distintos a los de la medicación, como:

- Entrenamiento cognitivo: aprendizaje o refuerzo de operaciones cognitivas específicas, como la asociación de nombres y caras a través de la elaboración de relaciones semánticas por parte del propio paciente.
- Entrenamiento en actividades de la vida diaria: Práctica guiada mediante la mínima ayuda necesaria, ofrecida de forma gradual (estímulo verbal, visual o físico) de alguna actividad diaria, con el fin de mantener la mayor autonomía posible en dicha actividad.
- Intervenciones conductuales: Actuaciones basadas en el análisis de los antecedentes y consecuencias de la conducta.
- Música: Utilización de la música para estimular capacidades cognitivas y mejorar el estado físico.
- Ejercicio físico: Ejecución guiada (mediante indicación verbal o por imitación) de ejercicio aerobio dirigido a mejorar la resistencia, la flexibilidad, el equilibrio y la coordinación.

El objetivo de estos tratamientos es mejorar la calidad de vida de las personas que padecen la EA y la de sus cuidadores.

Tanto las terapias no farmacológicas como las farmacológicas, han demostrado alterar el curso de la EA y se consolidan como una herramienta útil, versátil y potencialmente coste-efectiva, mejorando la calidad de vida de la persona enferma y la de sus cuidadores.

Algunos de los síntomas a los que están destinadas las terapias no farmacológicas son los de comportamiento como la depresión, la apatía, el vagabundeo, los trastornos del sueño, la agitación y la agresión.

Existe una carencia significativa de fondos para la investigación sistémica de terapias no farmacológicas y se espera que existan avances futuros en el campo que ofrezcan mejoras en las intervenciones terapéuticas, servicios y cuidados prestados a trastornos relacionados (Olazarán, 2010).

3.9. Lípidos

Como se mencionó anteriormente numerosos estudios epidemiológicos concluyeron la importante influencia de los riesgos modificables: los factores ambientales, el estilo de vida y especialmente la dieta. Dentro de los estudios epidemiológicos, clínicos, animales y celulares han descrito la influencia importante de los lípidos y el metabolismo, en la vulnerabilidad al deterioro cognitivo, así como en el inicio de la EA (Hooijmans, 2008; Florent, 2009).

Entre los lípidos se incluyen grasas y aceites, ceras y compuestos relacionados que se encuentran en los alimentos y en el cuerpo humano. Éstos están compuestos por triacilglicéridos que contienen una molécula de glicerol (un alcohol) y tres ácidos grasos. Desde el punto de vista químico, los ácidos grasos (AG) son cadenas de hidrocarburos que terminan en un grupo carboxilo en un extremo y en un grupo metilo en el otro. La forma más común de clasificar a los AG es:

- 1) Por su grado de saturación se dividen en saturados e insaturados (mono-insaturados y poli-insaturados)
- 2) Por la longitud de su cadena pueden ser clasificados como de cadena corta (4-6 carbonos), media (8-12 carbonos) o muy larga (20 o más carbonos).

De acuerdo a la posición del primer doble enlace de la cadena, denominado *omega*, contando a partir del extremo metilo, existen tres familias de AG poliinsaturados ω -3, ω -6 y ω -9. Algunos AG se clasifican como “ácidos grasos indispensables” (Tabla 7) porque no pueden ser sintetizados por el cuerpo humano y además son necesarios para funciones vitales, estos son los de las familias ω -6 y ω -3, conocidos comúnmente como omega-6 y omega-3.

Tabla 7. Nomenclatura de los ácidos grasos indispensables.

	Nombre sistemático	Abreviatura	Fórmula
Familia Ω-6:			
Linoleico	Cis-9,12,-octadecadienoico (LA)	18:2 Ω-6	C ₁₈ H ₃₂ O ₂
γ – linolénico	Cis-6,9,12–octadecatrienoico	18:3 Ω-6	C ₁₈ H ₃₀ O ₂
Familia Ω-3:			
α-linolénico	Cis-9,12,15-octadecatrienoico (ALA)	18:3 Ω-3	C ₁₈ H ₃₀ O ₂
EPA*	Cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico	20:5 Ω-3	C ₂₀ H ₃₀ O ₂
DPA*	Cis-7,10,13,16,19-docosapentaenoico	22:5 Ω-3	C ₂₂ H ₃₄ O ₂
DHA*	Cis-4,7,10,13,16,19- docosahexaenoico	22:6 Ω-3	C ₂₂ H ₃₂ O ₂

*Debido a las bajas concentraciones de biosíntesis de EPA, DHA y DPA a partir del α-linolénico, se recomienda que se ingieran de manera preformada. (Dupont, 1999).

3.9.1. Ácidos grasos omega-3 y sus fuentes

Los ácidos grasos omega-3 son lípidos poliinsaturados de cadena larga cuya fuente se origina en el entorno marino y el reino vegetal. Estos ácidos grasos no los sintetiza el cuerpo humano por lo que se denominan ácidos grasos indispensables y deben incorporarse a través de la dieta. Los pescados son la mayor fuente de EPA y DHA, mientras que los aceites vegetales provenientes de: la nuez, la semilla de soya, el lino o la canola y la linaza, contienen diferentes cantidades de α-linolénico (ALA), que el hígado transforma en un porcentaje de 5 a 15% de ácidos grasos omega-3 como el ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), siendo éste el de menor cantidad (Caballer, 2011). De esta manera la principal vía de aporte de EPA Y DHA de manera preformada, se hallan predominantemente en pescados y mariscos como: el salmón, la trucha arcoíris, el bacalao negro, la sardina, la caballa y el arenque (López, 2000). En la Tabla 8 se muestra los miligramos (mg) de omega-3 que se encuentran en 100 g de algunos alimentos mexicanos.

Tabla 8. Contenido de omega-3 de cadena larga en algunos alimentos mexicanos.

Pescados y mariscos	mg/100g	Otros alimentos	mg/100g
Salmón real*	> 2000	Ternera	20
Mejillones	950	Leche entera	0
Merluza	410	Aceites y untados vegetales	0
Atún enlatado	230	Pan regular	0
Pargo	220	Cereales, arroz y pasta	0
Alimentos enriquecidos	Varía	Frutas	0
Huevos	80	Verduras	0
Pavo	30		

Base de datos de ácidos grasos, RMIT University, Australia citado en www.iffco.net/es/system/files/DSPS4.pdf

La variación del contenido de ácidos grasos omega-3 de los alimentos marinos depende de la especie de pescado, el lugar y época de captura, así como el proceso industrial al que se someta.

El lugar y época de captura producen grandes cambios en el contenido de omega-3 del aceite aún cuando se trate del mismo pescado. Conforme la temperatura del agua disminuye, aumenta el grado de insaturación de los ácidos grasos en los tejidos para compensar la reducción de la fluidez de la membrana debida a la baja temperatura. Lo contrario ocurre en las regiones templadas, donde la temperatura del agua es mayor a 12 °C y el aceite obtenido después de procesar el pescado puede tener una reducción significativa del contenido de omega-3. Las condiciones para la conservación del pescado después de la captura y el posterior proceso industrial determinan el contenido final de ácidos grasos omega-3 en el aceite.

Existen también los alimentos enriquecidos con omega-3, por medio de la manipulación con algas, harinas de pescado o aceites de pescado en la alimentación animal para incrementar el contenido de ácidos grasos omega-3 como EPA y DHA en alimentos como el huevo, la leche y la carne. O bien, los alimentos enriquecidos con omega-3 como aceites, fórmulas infantiles, mayonesas, margarinas y aderezos (Castro-Gonzales 2002).

El contenido de ALA que se encuentra en los aceites vegetales se muestra en la siguiente tabla (ver Tabla 9).

Tabla 9. Contenido de ALA en aceites vegetales (g/100g)

Fuente	ALA (18:3 Ω-3)	Fuente	ALA (18:3 Ω-3)
Aceite linaza	53.3	Grosella negra, semilla	12-14
Aguacate	0.96	Grosella roja, semilla	29-31
Ajonjolí	0.3	Maíz	0.7-2.1
Algodón, semilla	0.2	Mostaza	5.9
Arroz integral	1.6	Nuez	10.4
Avena	1.79	Oliva	0.54-0.6
Canola	9.3-12.0	Palma	0.2
Cártamo	0.4	Soya	6.8-7.3
Coco	0.22	Soya hidrogenada	2.6
Cocoa, mantequilla	0.1	Soya lecitina	5.1
Colza	10.9	Tomate semilla	2.3
Girasol	0.09-0.19	Trigo	6.9
Grosella blanca, semilla	19-20	Uva, semilla	0.1

(Castro, 2002)

Dentro de las funciones de los omega 3, ALA y EPA, se encuentran el mantener sanos los vasos sanguíneos, la salud del corazón y el funcionamiento del cerebro por sus propiedades antiinflamatorias y anticoagulantes. Por otro lado, el DHA es esencial en el desarrollo y crecimiento del cerebro, repercutiendo de esta manera en la habilidad del aprendizaje. El 50% del DHA del cerebro se forma durante la etapa fetal; el restante se acumula en el primer año aproximadamente después del nacimiento.

Hay estudios que indican que la leche materna puede ser una fuente adecuada de DHA para los niños y que los niveles de DHA incrementan rápidamente al ingerir DHA preformado, como el que se encuentra en el pescado y en el aceite de pescado, el DHA está también involucrado en el desarrollo de la retina para una óptima agudeza visual, cabe señalar que la retina es el órgano con mayor concentración de DHA en el cuerpo. Algunos estudios mencionan que el DHA es la base en la elaboración del neuroprotector D1 (NPD1), el cual reduce la

producción de una de las proteínas dañinas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer. El NPD1 además de ser importante en la comunicación neuronal, las protege contra otros subproductos celulares dañinos, alarga la vida de las neuronas y reduce la inflamación, estos ciclos iniciales ocurren en la formación temprana de la EA. Esta sustancia es también importante en la comunicación entre las neuronas.

3.9.2. Ácidos grasos omega-3 y Alzheimer

Los ácidos grasos son elementos energéticos del organismo, modulan su metabolismo, síntesis y oxidación, por medio de una acción enzimática alostérica. Así los ácidos grasos omega-3 regulan las enzimas lipogénicas, las oxidativas mitocondriales y las glucogénicas.

Los ácidos grasos sirven como sustratos de energía y componentes esenciales de la membrana en la adecuada función de las neuronas y del cerebro. Los triglicéridos son el sustrato para el metabolismo de energía en los estados bajos de glucosa, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) son lípidos integrales de la membrana que mantienen la estructura y función de las membranas neuronales, proteínas asociadas a la membrana y complejos de proteínas.

Los ácidos grasos omega-3 se hallan en las membranas lipídicas neuronales en gran proporción, aportando estabilidad a las mismas y optimizando la comunicación sináptica (Jicha (b), 2010).

La importancia de las funciones a nivel cerebral de estos ácidos grasos parece tener sustento desde el punto de vista neurobiológico, especialmente en sus acciones como estabilizador de las membranas neuronales y, en consecuencia optimizando diversos sistemas de comunicación. Asimismo, los ácidos grasos omega-3 parecen tener una acción neuroprotectora (por mecanismos antiinflamatorios, antioxidantes, antiapoptóticos y cardioprotectores), participando también en la neurogénesis e incluso interviniendo positivamente en ciertos procesos neurodegenerativos (Caballer, 2011).

La incorporación de AGPI en las membranas neuronales disminuye la fracción de colesterol total, lo que ayuda a aumentar la fluidez de la membrana que es esencial para mantener las estructuras sinápticas. Como resultado de la incorporación de AGPI y el aumento de la fluidez de la membrana, puede aumentar el número y la afinidad de los receptores en la sinápsis y en la mejora de la neurotransmisión. Tal fluidez es importante para la plasticidad sináptica que es esencial en el aprendizaje, la memoria y otros procesos cognitivos complejos.

Los ácidos omega-3 pueden figurar como agentes protectores por su acción antiinflamatoria, y podrían influir favoreciendo una menor producción y acumulación del péptido tóxico β A de distintas maneras y posiblemente vías interrelacionadas (Lukiw, 2005; Ma, 2008).

En la Figura 9 se muestran diferentes vías en las que los AGPI omega-3 influyen para evitar los procesos amiloidogénicos a través de distintos mecanismos interrelacionados: a) la facilitación de la interacción de la α -secretasa con APP para producir fragmentos no tóxicos y evitar la formación de β A, b) proteger a la secuencia de reconocimiento esencial y un sitio de ruptura para la γ -secretasa intermembranal, c) que sirve como un buzón local para los radicales libres que reducen el aumento de la actividad enzimática de la γ -secretasa que puede ser inducida por el daño de los radicales libres al complejo proteico para la regulación de la función normal γ -secretasa, y d) la inhibición directa de la fibrilación y la formación de especies oligoméricas tóxicas de β A (Cole, 2009).

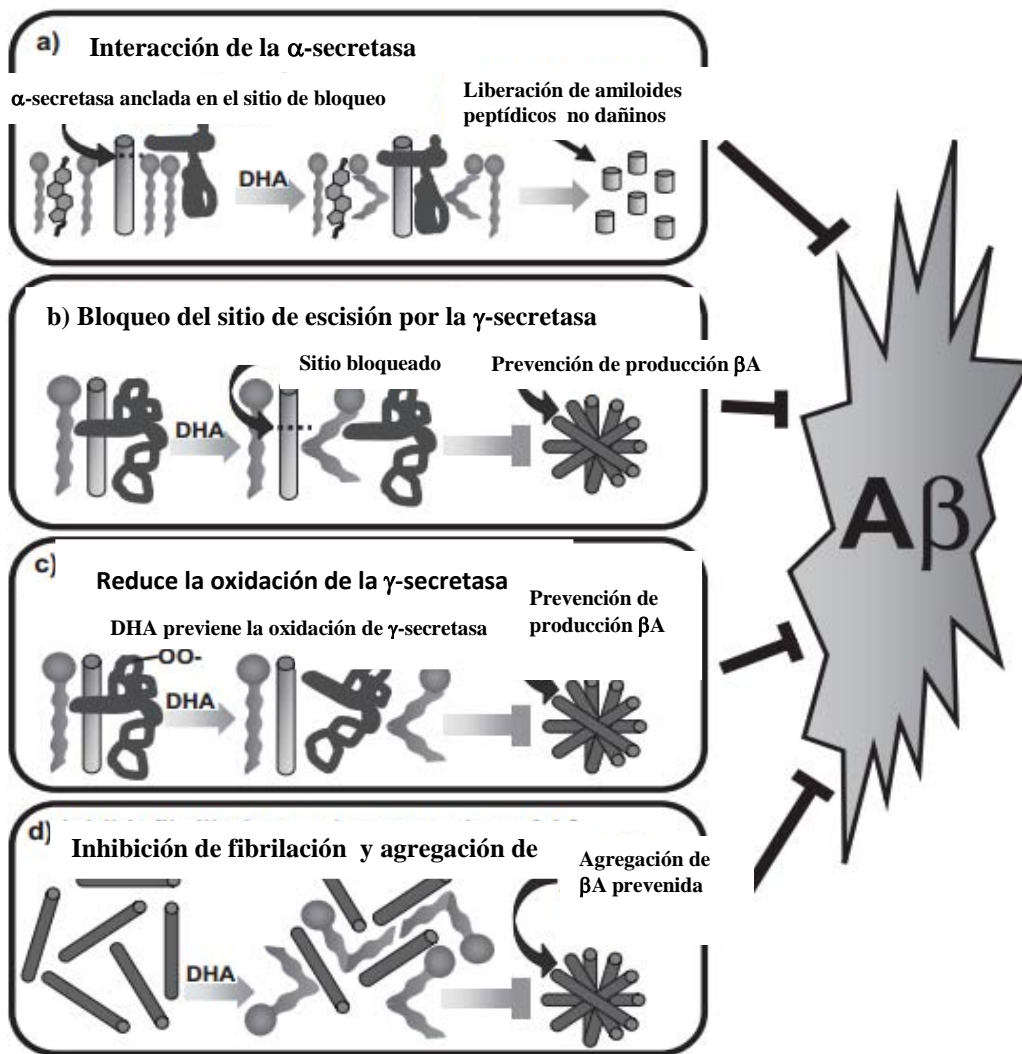


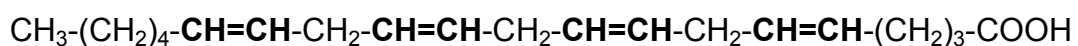
Figura 9. Influencia de los ácidos grasos omega-3 en la amiloidogénesis

3.9.3. Características químicas del ARA, EPA y DHA

Ácido araquidónico (ARA)

El ácido araquidónico (ARA, $C_{20:4}$ ω -6) es un ácido graso no indispensable porque el organismo lo puede sintetizar a partir del ácido linoleico, está formado por una cadena de 20 carbonos con cuatro dobles enlaces en las posiciones 5, 8, 11 y 14.

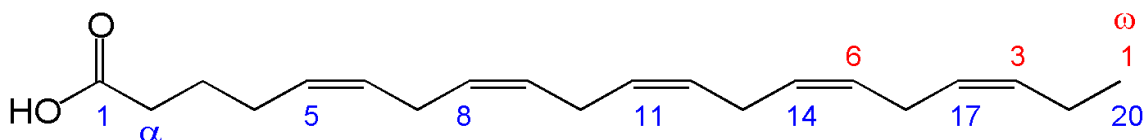
Su fórmula química estructural es:



La presencia de dobles enlaces ofrece a la molécula varios sitios potenciales de oxidación, enzimática y química, que junto con el posterior reordenamiento, permite la formación de diferentes lípidos con distintas actividades biológicas; el ácido araquidónico es, pues, precursor de diversas moléculas como los eicosaenoides.

Ácido eicosapentaenoico (EPA)

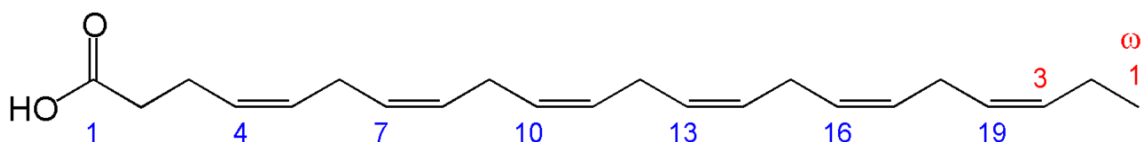
El ácido eicosapentaenoico (EPA, $C_{20:5}$ ω -3) es un ácido graso insaturado no indispensable que pertenece a la familia de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Nuestro organismo es capaz de sintetizarlo a través del ácido linolénico.



A través del EPA, nuestro cuerpo puede sintetizar otro ácido graso poliinsaturado de cadenas más larga, denominado como ácido docosahexaenoico.

Ácido docosahexaenoico (DHA)

El ácido docosahexaenoico (DHA, $C_{22:6}$ ω -3) es un ácido graso insaturado que pertenece a la familia de ácidos grasos poliinsaturados omega-3.



El DHA posee una estructura molecular muy particular debido al alto número de dobles enlaces que presenta. Su estructura espacial semeja un helicoide, similar al de las proteínas o al del DNA (pero de una hebra solamente) y su punto de fusión es muy bajo, inferior a -20 °C, por lo cual es un líquido bajo toda condición biológica. No se encuentra libre en la naturaleza, ya que forma

parte de los triglicéridos y de los fosfolípidos, moléculas que constituyen las estructuras de depósito y las membranas de las células, respectivamente.

3.9.4. Propiedades biológicas de los ácidos grasos omega-3

3.9.4.1 Funciones biológicas

Los efectos neuroprotectores inducidos por el DHA dependen en gran medida de su incorporación en los fosfolípidos de la membrana, dando lugar a la modificación del contenido lipídico y la posterior reorganización de la bicapa lipídica, incluyendo los canales, los receptores y las proteínas implicadas en la transducción de señales.

Varios autores han reportado la capacidad del DHA para disminuir la producción de β A como resultado de la distinta segregación o menor expresión de enzimas amiloidogénicas en varios modelos de EA *in vitro* e *in vivo*, mostrando así que los parámetros ambientales modificables, como la dieta puede modular el inicio de la EA mediante la reducción del peso relativo de la susceptibilidad genética.

Los mecanismos de acción por el cual podría reducir el riesgo del deterioro cognitivo o EA se describen a continuación.

3.9.4.2 Mecanismos de acción

a) Membranas neuronales

El DHA es el principal componente de las membranas neuronales donde ejerce un papel estructural funcional. El estado físico de la membrana neuronal es crítico en la transferencia de la información, por lo tanto, no debe ser ni tan rígido ni tan fluido para el cambio iónico entre el interior y el exterior de las paredes de la membrana (Crawford, 2006). El papel que tienen el DHA y el EPA en las membranas neuronales modula las propiedades del núcleo hidrofóbico de la bicapa membranal, confiriendo un alto grado de flexibilidad e interacción directa con las proteínas de la membrana, afectando de ese modo

en la velocidad de la conducción del impulso nervioso y por lo tanto a la correcta transducción de señales, la composición adecuada de ácidos grasos en la membrana influye en la actividad de los receptores, de los neurotransmisores y por lo tanto en su correcto funcionamiento (Cunnane, 2009).

Con la edad, los procesos enzimáticos encargados de la renovación de los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas neuronales van perdiendo eficacia y éstos están cada vez menos protegidos al daño por radicales libres de oxígeno.

La administración de suplementos de vitaminas como: vitaminas B6 y B12, retrasan el inicio del deterioro cognitivo y mejoran las funciones cerebrales porque están implicadas en la síntesis de neurotransmisores. La administración de suplementos de DHA produce un aumento de fosfatidilserina (PS) en la membrana neuronal, la PS se encuentra en la parte interna de las membranas celulares y es el principal fosfolípido que se forma endógenamente en el cerebro. La PS juega un papel importante en la fluidez e integridad de las membranas celulares como: la regulación del crecimiento, la integridad de las células, la traducción de señales y la comunicación celular. También está implicada en la secreción de los neurotransmisores y posee propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. El DHA es el sustrato preferido para la biosíntesis de PS (Little, 2007; Guo, 2007), en contraste, la acumulación de PS es menor durante la deficiencia de ácidos grasos omega-3 o cuando el DHA es sustituido por ácido docosapentaenoico (DPA) (Akbar, 2007).

La Figura 10 muestra con flechas de color verde los mecanismos de sobrevivencia neuronal debido a la suplementación de DHA mientras que los efectos nocivos se indican con flechas rojas. Mediante la incorporación de DHA y el posterior enriquecimiento de PS en la membrana celular, se ve favorecida la actividad de la serina-treonina kinasa (Akt), que es un receptor proteínico que tiene la capacidad de fosforilar a otras proteínas y a sí mismo, éste se transloca fácilmente y se acopla en la membrana neuronal a través de la unión PIP₃. La Akt es posterior y eficientemente fosforilada (p-Akt) desencadenando

vías de señalización neurotróficas y anti-apoptóticas. Esta señalización evita la etapa de activación a la producción de β A. Por otro lado, la proliferación y la diferenciación neuronal de las células madre son estimuladas por neurotrofinas, como el BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) que actúa a través de diversas vías de señalización pero especialmente por la ruta de Akt (Akbar, 2007).

En los efectos nocivos el aumento de la proteína β A promueve la formación de fibrillas y oligómeros neurotóxicos que pueden causar un daño oxidativo, un proceso inflamatorio, la perturbación del cito esqueleto, la disfunción sináptica y finalmente la apoptosis neuronal. Estos mecanismos favorecen la producción de proteína- τ , tromboxanos, prostaglandinas y caspasas que favorece los daños anteriormente mencionados (Cole, 2009).

En la figura 10 los mecanismos esenciales y vías que conducen a la apoptosis neuronal tras la exposición de oligómeros β A se indican con flechas rojas, mientras que los efectos nocivos se encuentran en cajas de color rojo. Por el contrario, los mecanismos de supervivencia neuronal debido a la suplementación de DHA en la membrana sináptica en DHA se indican con flechas de color verde, dando lugar a resultados beneficiosos descritos en cajas verdes. Acciones inhibitorias son señalados por el signo "-", mientras que la activación de un mecanismo se expresa por el signo "+" (Oster, 2010).

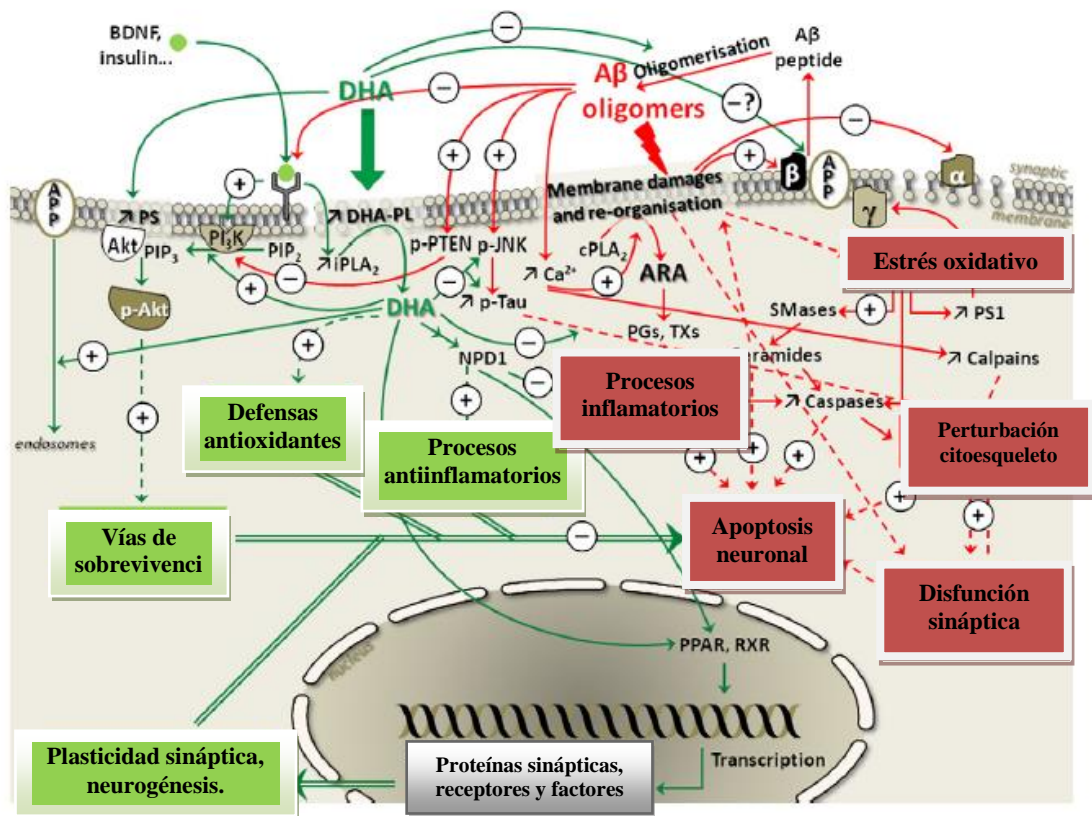


Figura 10. Inducción de mecanismos moleculares por DHA implicados en la protección contra β A.

b) Beta amiloides (β A)

Existen varios estudios *in vitro* e *in vivo* que sugieren una relación directa de los efectos del DHA en la formación de β A. El DHA ejerce un efecto protector contra los signos neuropatológicos de EA, incluyendo la formación de β A, la pérdida de marcadores sinápticos e hiperfosforilación de la proteína tau (Calon, 2007). El mediador derivado de DHA, neuroprotectina D1 (NPD1) se forma en los cerebros de pacientes con EA, así como en las células neuronales humanas en cultivo. En éstas, el DHA atenúa la secreción de β A, un efecto acompañado por la formación de NPD1. El NPD1 es un neuroprotector que promueve la supervivencia de las células cerebrales a través de la inducción de programas de expresión de genes antiapoptóticos y neuroprotectores que suprimen la neurotoxicidad inducida por el péptido AB42. Como se muestra en la Figura 10, la formación de NPD1 se lleva a cabo dentro de las neuronas a partir del DHA, esta síntesis está regulada fuertemente por el estado redox de

las neuronas. El aumento del estrés oxidativo causado por la exposición de β A, regula la actividad de la fosfolipasa A₂ para generar NPD1, que ejerce un poderoso mecanismo de retroalimentación negativa para controlar el estrés oxidativo excesivo. Las acciones de DHA y NPD1 incluyen la regulación positiva de las proteínas anti-apoptóticas y la inhibición de las proteínas pro-inflamatorias y pro-apoptóticas que pueden contribuir a la lesión neuronal y la destrucción en enfermedades degenerativas como la EA.

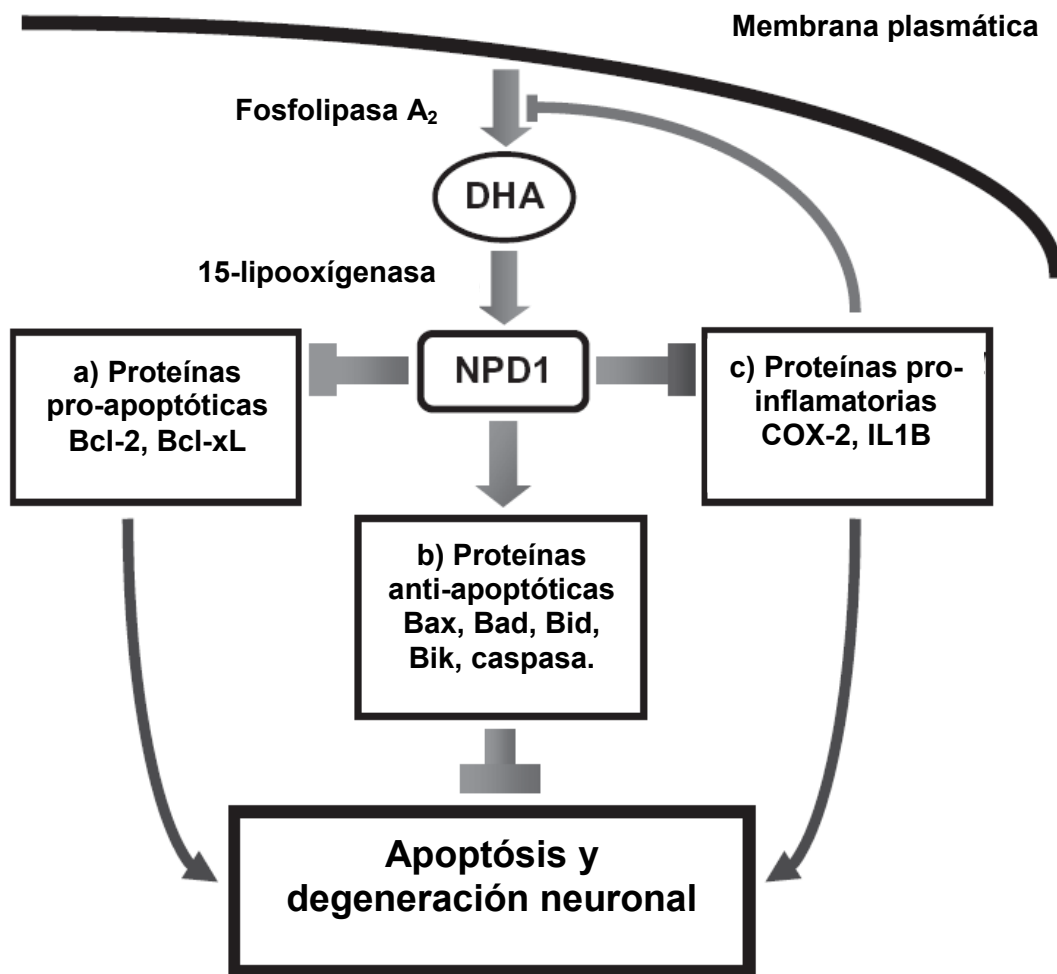


Figura 11. Formación y efectos de la NPD1. La fosfolipasa A₂ lipoxigenasa forma a la neuroproteína D1 (NPD1) a partir del DHA ligado a la membrana. Algunos efectos del NPD1 son a) regulación de rutas de señalización pro-apoptóticas, b) regulación positiva de la familia Bcl-2 de proteínas anti-apoptóticas, c) inhibición de la ciclo-oxigenasa mediada por la producción de eicosanoides inflamatorios. (Jicha (b), 2010)

c) Propiedades anti-inflamatorias

Los AGPI de cadena larga son componentes dietarios que participan en múltiples procesos fisiológicos, donde cumplen un rol estructural en los fosfolípidos de las membranas celulares y son sustratos para la síntesis de diversos mediadores fisiológicos.

La inflamación juega un papel principal en el desarrollo y progresión de EA. La acumulación de β A en EA se acompaña de una respuesta inflamatoria resultante de la activación de la microglia (células representantes del sistema inmunológico del SNC) y el reclutamiento de los astrocitos (principales células gliales que asumen un elevado número de funciones en la actividad nerviosa), induciendo la expresión de citoquinas proinflamatorias (Solfrizzi, 2006; Florent-Bechard, 2009). Las cuales estimulan la síntesis de citoquinas β A y la formación de amiloides, desencadenando un círculo vicioso de la inflamación con una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno por el incremento de las citoquinas del cerebro, el estrés oxidativo y por lo tanto el riesgo de la neurodegeneración. Una inflamación sistémica aguda transitoria también aumenta la vulnerabilidad del cerebro a la enfermedad neurodegenerativa (Cunningham, 2009; Solfrizzi, 2006).

Los AGPI de cadena larga son vistos como moduladores potentes de la inflamación. La mayoría de los mediadores formados a partir de EPA y DHA (leucotrienos, resolvinas, NPD1) son anti-inflamatorios, mientras que los formados a partir de los ácidos grasos omega-6, ácido araquidónico (ARA) por ejemplo, son en su mayoría pro-inflamatoria (Schmitz, 2008; Bazan, 2007).

El ARA al ser un componente de la estructura de las membranas celulares, es liberado desde los fosfolípidos por la activación de la enzima fosfolipasa A_2 durante las primeras etapas de un proceso inflamatorio. Posteriormente, un grupo de enzimas conocidas como lipooxigenasas y ciclooxigenasas metabolizan al AA generando eicosanoides bioactivos, entre los que se encuentran las prostaglandinas, leucotrienos y trom-boxanos. El ARA tiene dos vías distintas de acción, la primera vía involucra a las ciclooxigenasas, las que

convierten al ARA en el tromboxano A_2 (TXA₂) y en varias prostaglandinas (Holinstat, *et al.* 2011). Es importante destacar que existen dos isoenzimas distintas de la ciclooxigenasa: la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La COX-1 se expresa como componente constitutivo en la mayoría de las células; la COX-2 es inducible en diferentes tipos de células y su expresión se incrementa por diversos estímulos (Serhan, 2008; Calder, 2006). Entre las prostaglandinas derivadas del ARA, la prostaglandina E₂ (PGE₂), es un potente mediador de la inflamación, el dolor, la fiebre y del aumento de la permeabilidad vascular (Sampath, 2005). La segunda vía del ARA involucra la enzima 5-lipoxigenasa y la formación de distintos leucotrienos, entre los que destacan el leucotrieno B₄ (LTB₄), el leucotrieno C₄ y el leucotrieno D₄, los cuales son potentes agentes pro-inflamatorios que aumentan la permeabilidad vascular, la actividad de las células inmunes, y estimulan la liberación de citoquinas inflamatorias.

En los humanos y en animales las dietas ricas en EPA y DHA aumentan la proporción de estos ácidos grasos en las membranas celulares, particularmente en los linfocitos lo cual, además de reducir el contenido de ARA en las membranas de estas células por un efecto de competencia, disminuye la generación de los productos pro-inflamatorios derivados del AGPI omega-6.

d) Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es causado por un desequilibrio entre la formación y degradación de especies reactivas de oxígeno y la disminución del mecanismo de protección antioxidante. El estrés oxidativo excesivo estimula múltiples vías de señalización en el SNC que entonces participan en los procesos patofisiológicos que conducen de un daño celular a la muerte celular (Steele M, 2007).

El cerebro es particularmente susceptible al estrés oxidativo debido a que, por un lado, tiene un alto contenido fácilmente oxidable de AGPI de cadena larga, en particular DHA y ARA, y por otro lado, porque la función mitocondrial provee al cerebro de los requerimientos normales de energía a través del consumo de

glucosa y este proceso está asociado con una producción relativamente alta de radicales libres (Floyd, 2002).

En EA, la acumulación de β A se asocia con una mayor producción de radicales libres y un aumento de peróxidos lipídicos en el cerebro. En muestras de cerebro post mortem de pacientes con EA, el daño oxidativo se puede observar en la forma de lípidos oxidados, proteínas y ADN. Un daño oxidativo importante también se ha observado en los sujetos con DCL, sugiriendo un papel temprano de estrés oxidativo (Choi, 2004).

La administración de DHA ejerce una actividad antioxidante mediante el aumento de la actividad de la glutatión reductasa, la disminución de la acumulación de radicales peróxido lipídicos y las especies reactivas de oxígeno en la corteza y el hipocampo de ratas modelo de EA (Hashimoto, 2002).

La glutatión reductasa transfiere electrones del NADPH al glutatión oxidado reduciéndolo a glutatión, durante las reacciones catalizadas por la glutatión reductasa el glutatión no es consumido, pero es reciclado y así puede ser utilizado para cuando se requiera.

El glutatión además de tener importantes funciones como antioxidante, es esencial para la proliferación celular y tiene un papel importante en la apoptosis, ya que la disminución de la cantidad de glutatión afecta su funcionalidad de antioxidante y permite la activación de las caspasas y la progresión de los mecanismos de apoptosis (Franco, 2009).

3.10. Requerimiento nutricional e ingesta recomendada de AGPI omega-3

El Comité de Food and Nutrition Board-National Research Council de Estados Unidos define Ingesta recomendable como: “Niveles de ingestas de nutrientes esenciales que sobre las bases de conocimientos científicos, se juzgan adecuados para mantener los requisitos nutricionales de prácticamente todas las personas sanas”

Mientras que en México se define de acuerdo a la NOM-051 como el resultado de la suma de dos desviaciones típicas al promedio de los requerimientos a las necesidades de 97.5% de los individuos en la población.

En el caso de los omega-3, ALA, EPA y DHA, un intervalo aceptable de distribución de macronutrientos (AMDR) para una dieta saludable es de 0.250 g a 2.0 g. Para los varones adultos y las mujeres adultas no embarazadas ni lactantes se recomiendan 0.250 g diarios de EPA más DHA, siendo insuficiente la evidencia para establecer una ingesta mínima de EPA o DHA por separado, se deben consumir ambos. Para las mujeres embarazadas o lactantes se establece una ingesta mínima para una salud óptima y un adecuado desarrollo del feto y el lactante de 0.3 g diarios de EPA más DHA, de los cuales al menos 0.2 g diarios deben corresponder al DHA (Tabla 10).

Tabla 10. Ingesta mínima recomendada de EPA y DHA

	Ingesta mínima de EPA y DHA (g/día)
Varones adultos y mujeres adultas no embarazadas ni lactantes.	0.250
Mujeres embarazadas y lactantes.	0.3

(FAO y FINUT, 2010)

El valor superior de AMDR (U-AMDR) para la ingesta de EPA+DHA se establece en 2 g diarios debido a las evidencias experimentales que indican que los suplementos altos de AGPI de cadena larga pueden incrementar la peroxidación lipídica y reducir la producción de citoquinas. Sin embargo, la Comisión de Expertos de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT) reconoce que valores más altos de consumo, tales como 3 g diarios, reducen otros riesgos cardiovasculares y no producen efectos adversos a corto o intermedio plazo en ensayos aleatorios, y que algunos individuos en poblaciones con un gran consumo de animales marinos ingieren cantidades mayores sin evidencia aparente de efectos perjudiciales (FAO y FINUT, 2010).

Existen nueve estudios epidemiológicos que confirman que el incremento en la ingesta diaria de pescado está asociada con la reducción del riesgo para el decline cognitivo o la demencia, dichos estudios se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Estudios en los que la ingesta de pescado reduce el riesgo de EA

Estudio	Población	Métodos	Hallazgos	Otros
Kalmijn <i>et al.</i> , 1997	Zutphen, N=476 hombres, 64 a 89 años	Historial dietético, MMSE	La ingesta de pescado reduce el deterioro en 153 hombres, pero los omega-3 no están asociados con 3 años de deterioro cognitivo.	El consumo de pescado está inversamente correlacionado con la disminución Cog. (OR ajustada = 0,45; p = 0,09); el ácido linoleico aumentó el riesgo.
Kalmijn <i>et al.</i> , 1997	Rotterdam, N=5386, 55+ años	Historial dietético, demencia	Ingesta alta en pescados, reduce el riesgo en demencia y en EA	Las grasas saturadas y el colesterol incrementan el riesgo.
Morris <i>et al.</i> , 2003	Chicago, N=815 intacta, 65 a 94 años	Historial dietético, 2.3 años de seguimiento examen para EA	En 131/815 EA desarrollados, el 60% disminuyó el riesgo de EA con el consumo de pescado	El DHA está asociado con un riesgo bajo en EA, el EPA no.
Kalmijn <i>et al.</i> , 2004	Zutphen N=2614, 45 a 70 años	Historial dietético, evaluación cognitiva	La ingesta alta en omega-3 reduce el riesgo del deterioro cognitivo.	El colesterol y grasa saturada, aumentó el riesgo.
Morris <i>et al.</i> , 2005	Chicago, N=3718 65+, promedio 74 años	Historial dietético, evaluación cognitiva	El consumo de pescado está asociado con una reducción cognitiva, descenso en 6 años.	No hay una asociación clara con el consumo de omega-3
Huang <i>et al.</i> , 2005	Boston	Historial dietético, Demencia/ EA	El consumo de pescado reduce el riesgo de EA en un 41% y la demencia en un 28%.	La reducción del riesgo no se dio en casos con ApoE4
Nurk <i>et al.</i> , 2007	Norway, N=2031, 70 a 74 años	Historial dietético, evaluación cognitiva	Menos que 10 g / día la ingesta de pescado produce un pobre rendimiento Cog.	La función Cog mejoró con una dosis de 75g de pescado/d.
Barberger Gateau <i>et al.</i> , 2007	Francia, N=8085, no demencia, 65+ años	Historial dietético, 4 años de seguimiento. Demencia/EA	En 281 casos de demencia (183 EA) el consumo de pescado la redujo (HR = 0,46) y EA (HR = 0,65).	El consumo de pescado da una protección para la EA no dependiente del ApoE4 (HR = 0,60).
Van Gelder <i>et al.</i> , 2007	Zutphen, (N=210, hombres 70 a 89 años)	Historial dietético, 5 años de seguimiento, MMSE	400 mg/día de DHA+EPA está asociadas con la reducción del deterioro.	Efecto dependiente de la dosis

Abreviaciones: Cog, cognitivo; DHA, ácido docosahexanoico; EPA, ácido eicosapentaenoico; HR, cociente de riesgo; MMSE, miniexamen de estado mental; OR, probabilidad; Sat, saturado. (Cole, 2009)

Varios de los estudios anteriores mostraron una disminución de riesgo en la demencia en un 40 a 50%, mostrando así la protección de los ácidos grasos omega-3. Sin embargo, la participación de factores genéticos o de otro omega-3 como el ALA, disminuyen las funciones biológicas del DHA ocasionando que en sujetos con un factor de riesgo genético para la EA no se encuentre ningún

efecto. Algunos autores estiman una ingesta diaria de 180 mg por día, sin embargo la cantidad necesaria aún no se ha establecido.

Otros estudios como los mostrados en la Tabla 12 reportan que no se encontraron cambios en personas con EA a las que se les suplementó con DHA, ARA, EPA o aceite de maíz como placebo, a diferentes dosis y duración del tratamiento.

Tabla 12. Estudios en ancianos con EA que no mostraron cambios en el deterioro después del tratamiento con AGPI.

Referencia	Estado cognitivo	N	Edad (años)	Suplemento	Dosis (g/día)	Duración (meses)	Resultados
Kotani <i>et al.</i>	EA	8	67	DHA+ARA ^a	0.24	3	Sin cambio
Freund-Levi <i>et al.</i>	EA	89	73	DHA+EPA	1.7+0.6	12	Sin cambio ^b
Chiu <i>et al.</i>	EA	10	70-81	DHA+EPA	0.7+1.1	6	Sin cambio
Chiu <i>et al.</i>	EA	13	70-81	P(aceite de maíz)	1.8	6	Sin cambio
Boston <i>et al.</i>	EA	19	81	Etilo-EPA	1	3	Sin cambio

ARA: ácido araquidónico; DHA; ácido docosahexaenoico, EPA; ácido eicosapentaenoico, P: placebo.

^a En proporciones desconocidas

^b Excepto en sujetos con puntuaciones >27 en el MMSE (Cunnane, *et al*, 2009)

De acuerdo con los resultados mostrados en la Tabla 12 se considera que los efectos benéficos de la suplementación con DHA existe cuando el deterioro cognitivo es leve y que la suplementación del DHA puede no necesariamente ser recomendada cuando el deterioro es severo por su posible contribución a los procesos degenerativos en el cerebro relacionados con peróxidos lípidicos. O bien, que el grupo de estudio posea el gen ApoE4, gen que compromete el efecto de los omega-3 en no reducir el riesgo de progresión hacia formas graves del deterioro cognitivo (Cunnane, *et al*, 2009).

Existen otros ensayos clínicos en donde a 204 pacientes con EA moderada, la suplementación con DHA y EPA (para una dosis total de 1720 mg de DHA / EPA

600 mg) durante 6 meses (OmegAD Estudio) no retrasa la tasa de deterioro cognitivo, pero, en un grupo de 32 pacientes con el EA leve, la suplementación de ácidos grasos omega-3 frenaron el descenso en las puntuaciones del MMSE. Por otro lado, los sujetos en el grupo placebo (aceite de oliva) con pacientes con EA muy leve, también mostraron una disminución del deterioro estadísticamente significativa cuando fueron cambiados al tratamiento entre los 6 y 12 meses, lo que sugiere que AGPI omega-3 puede tener un beneficio de progresión lenta para la enfermedad en DCL o EA muy leve. Además, esta suplementación no dio lugar a efectos marcados sobre los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con EA leve a moderada excepto por posibles efectos positivos en síntomas depresivos y síntomas de agitación (Freund-Levi, 2006).

El efecto del ácido araquidónico (ARA) y DHA (240 mg / día) después de una suplementación de 90 días a DCL, lesiones cerebrales, o EA mostraron una mejora significativa de la memoria inmediata, en la puntuación de atención para los pacientes con DCL, y una mejora significativa de los recuerdos inmediatos y retardados para pacientes con daños cerebrales (Kotani, 2006). Finalmente, los resultados preliminares de un estudio de 24 semanas, aleatorizado, doble-ciego con placebo controlado en 23 participantes con EA leve o moderada y 23 con DCL aleatorizados para recibir AGPI omega-3 1,8 g/día o placebo (aceite de oliva), sugirió que su suplementación puede mejorar la función clínica en relación con el placebo. Los niveles de EPA en la membrana de los eritrocitos está asociado con funciones cognitivas en estos pacientes (Chiu, 2008). Sin embargo, en un análisis secundario, los participantes con deterioro cognitivo leve mostraron una mayor mejoría de la función cognitiva que aquellos con EA asociado con la administración de AGPI omega-3 (Chiu, 2008), informando que la administración de suplementos de AGPI podrían ser más eficaces en la cognición en personas con EA muy leve (Freund-Levi, 2006) o DCL (Kotani, 2006).

4. CONCLUSIONES

- La EA es un trastorno neurológico que provoca el mal funcionamiento y la muerte de las células nerviosas ocasionando la pérdida de las capacidades cognitivas, como pensar, razonar, recordar, tomar decisiones y llevar a cabo tareas cotidianas.
- La EA es una enfermedad de carácter irreversible y falta de tratamiento curativo, representa un 50 a 60% de las demencias reportadas y afecta a aproximadamente a un 5 a 8% de la población de alrededor de 65 años de edad de un 15 a 20% a las de 75 años y de un 25 a 50% a la población de más de 85 años.
- Los países con mayor incidencia son, Finlandia, Estados Unidos, Canadá, Alaska, Australia, Chile, España y Reino Unido; mientras que en los países con menor incidencia se encuentra Japón y Rusia. México se encuentra con una incidencia intermedia con un índice de mortalidad de 2.9 al igual que Argentina, China e India.
- La EA tiene como características patológicas la acumulación de la proteína beta-amiloide fuera de las neuronas del cerebro y la acumulación de una forma anormal de la proteína tau en el interior de las neuronas.
- El DHA y el EPA son ácidos grasos indispensables, es decir se deben consumir de manera preformada y se hallan predominantemente en pescados y mariscos como: salmón, trucha arcoíris, bacalao, sardina, caballa y el arenque. Sin embargo, también pueden ser sintetizadas pequeñas cantidades de estos ácidos grasos a partir del ALA que se encuentra en aceites vegetales como la nuez, la semilla de soya, el lino o la canola y la linaza.
- La incorporación de los ácidos grasos omega-3, especialmente DHA y EPA, en la dieta puede tener múltiples beneficios en la salud, particularmente en la prevención del desarrollo de la EA como un factor modificable o ambiental y en la disminución del deterioro cognitivo leve como coadyuvante dependiente del tiempo de consumo y dosis. El DHA tiene propiedades neuroprotectoras tales como: propiedades antiapoptóticas, antiinflamatorias y precursoras de moléculas neuroprotectoras.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acosta D, Brusco L, Fuentes P, Guerra M, Mena R, Nitrini R, Trujillo Z, Ventura R. La enfermedad de alzheimer, Diagnostico y tratamiento: una perspectiva latinoamericana 2012:64-78.

ADI (Alzheimer's Disease International), 2009, Report, (en línea, disponible en www.alz.co.uk/research/files/worldAlzheimerReport; accesado en mayo 2014)

Akbar M, Calderon F, Wen Z, Kim H Y. Neuronal specific increase of phosphatidylserine by docosahexaenoic acid. *Journal of molecular neuroscience* 2007;33: 67-73.

Anonym, Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer Dement.* 2009;5(3):234-270.

Bateman RG, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AF, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367:795–804.

Bazan NG. Omega -3 fatty acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2007;10:136-41.

Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006;368:387–403.

Boudrault C, Bazinet RP, Ma DW. Experimental models and mechanisms underlying the protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem.* 2009;20(1):1–10.

Break H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991;82(4):239–259.

Caballer GJ, Los acidos grasos omega-3 en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Alzheimer. Real Invest Demenc.* 2011;49:12-18.

CastroGMI, Ácidos grasos omega 3: Beneficios y Fuentes. *Interciencia* 2002; 27(3):128-136

Calder PC. n-3 Polyunsaturated fatty acid, inflammation, and inflammatory disease. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(suppl 6):1505S-19S.

Calon F, Cole G. Neuroprotective action of omega-3 polyunsaturated fatty acids against neurodegenerative diseases: evidence from animal studies. *Prostaglandins Leukotr Ess Fatty Acids* 2007;77:287-93.

Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME, Stewart R, Huang SY. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double blind placebo-controlled study. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry* 2008;32: 1538–1544.

Choi J, Levey AI, Weintraub ST, Rees HD, Gearing M, Chin LS, et al. Oxidative modifications and down-regulation of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 associated with idiopathic Parkinson's and Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2004;279:13256-64

Cole GM, Ma QL, Frautschy SA. Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;81(2–3):213–221.

Crawford MA. Docosahexaenoic acid in neuronal signaling systems. *Nutr Health* 2006;18:263-76

Cunnane SC, Plourde M, Pifferi F, Begin M, Feart C, Barberger-Gateau P. Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Progress in lipid research* 2009;48(5):239–256.

Cunningham C, Champion S, Lunnon K, Murray CL, Woods JF, Deacon RM, et al. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. *Biological psychiatry* 2009;65:304-12.

Dupont J. Fats and oils. En Sadler M (Ed). Encyclopedia of Human Nutrition Academic Press, USA 1999;719-729.FAO y FINUT, Grasas y ácidos grasos en nutrición humana. Consulta de expertos 2010, ISSN 1014-2916:63-64.

Ferri, C.P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P.R., Rimmer, E., y Sczuzfca M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 2005;366 (9503): 2112-2117.

Florent-Bécharde S, C. Desbène, P. Garcia, A. Allouche, I. Youssef, M.C. Escanyé, V. Koziel, M. Hanse, C. Malaplate-Armand, C. Stenger, B. Kriem, F.T. Yen-Potin, J.L. Olivier, T. Pillot, T. Oster. The essential role of lipids in Alzheimer's disease, Biochimie 2009;91:804–809.

Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging. Implication for therapeutics of neurodegenerative diseases. Neurobiol Aging 2002;23:795-807.

Franco R, Cidlowski JA. Apoptosis and glutathione: beyond an antioxidant. Cell Death Differ 2009;16:1303-1314.

Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxälv n-Irving G, Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund LO, Palmblad J. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD Study: a randomized double-blind trial. Archive neurological 2006;63: 1402–1408.

Gazulla J, Cavero-Nagore M, Glutamato y enfermedad de Alzheimer, Revista Neurologica, 2006, 42(7):427-432.

Guo M., Stockert L., Akbar M., Kim H. I., Neuronal specific increase of phosphatidylserine by docosahexaenoic acid, J. Mol. Neurosci. 2007;33: 67-73.

Hashimoto, M., et al. . Docosahexaenoic acid provides protection from impairment of learning ability in Alzheimer disease model rats. J. Neurochem. 2002;81: 1084-1091.

Holinstat M, Boutaud O, Apopa PL, Vesci J, Bala M, Oates JA, Hamm HE. Protease-activated receptor signaling in platelets activates cytosolic

phospholipase A₂ differently for cyclooxygenase-1 and 12-lipoxygenase catalysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:435-42.

Hooijmans CR, Kiliaan AJ. Fatty acids, lipid metabolism and Alzheimer pathology. *European Journal of Pharmacology* 2008;585(1):176–196.

Jicha GA (a), Carr SA. Conceptual evolution in Alzheimer's Disease: Implication for Understanding the Clinical Phenotype of Progressive Neurodegenerative Disease. *J Alzheimer Dis.* 2010;19(1):253-272.

Jicha GA (b), Markesbery WR. Omega-3fatty acids: potential role in the management of early Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging.* 2010;7(5):45-61.

Jotheeswaran AT, Williams JD, Prince MJ. The predictive validity of the 10/66 dementia diagnosis in Chennai, India: a 3-year follow-up study of cases identified at baseline. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 2010, 24(3):296-302.

Kalaria, R.N., Maestre, G.E., Arizaga, R., Friedland, R.P., Galasko, D., Hall, K., Luchsinger, J.A., Ogunniyi, A., Perry, E.K., Potocnik, F., Prince, M., Stewart, R., Wimo, A., Zhang, Z.X. y Antuono, P. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurology*, 2008;7 (9), pp. 812-826.

Kotani, S., Sakaguchi, E., Warashina, S., Matsukawa, N., Ishikura, Y., Kiso, Y., Sakakibara, M., Yoshimoto, T., Guo, J., Yamashima, T. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci. Res.* 2006;56: 159–164.

Llibre Rodríguez, J.J., Ferri, C.P., Acosta, D., Guerra, M., Huang, Y., Jacob, K.S., Krishnamoorthy, E.S., Salas, A., Sosa, A.L., Acosta, I., Dewey, M.E., Gaona, C., Jotheeswaran, A.T., Li, S., Rodríguez, D., Rodríguez, G., Kumar, P.S., Valhuerdi, A. y Prince, M. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet*, 2008; 372 (9637), pp. 464-474.

Li Q, Wang M, Tan L, Wang C, Ma J, Li N, et al. Docosahexaenoic acid changes lipid composition and IL-2 receptor signaling in membrane rafts. *J Lipid Res* 2005; 46: 1904-13.

Little SJ, Lynch MA, Manku M, Nicolaou A. Docosahexaenoic acid-induced changes in phospholipids in cortex of young and aged rats: a lipidomic analyses, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2007;77: 155-162.

López A, García Moroto F. Plants as 'chemical factories' for the production of polyunsaturated fatty acids. *Biotechnology Advance* 2000;18:481-497.

Lukiw WJ, Cui JG, Marcheselli VL, Bodker M, Botkjaer A, Gotlinger K, et al. A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J Clin Invest*, 2005;115(10):2774-83.

Ma QL , Yang F, Calon F, Ubeda OJ, Hansen JE, Weisbart RH, ET AL. P21-activated kinase-aberrant activation and translocation in Alzheimer disease pathogenesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(20):14132-43.

Mayeux R., Stern Y. *Epidemiology of Alzheimer Disease*. Cold Spring Harbor Perspective Medicine 2012;2:a006239.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katsman R, Price D, Standlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer disease: report of the NINCDSADRA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease *Neurology* 1984;34(7):939–944.

Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease *Neurology*. 1991;41(4):479–486.

NeuroSinu2011. Enfermedad de Alzheimer (en línea, disponible en www.neurosину2011.wikispaces.com/Enf.+Alzheimer, accesado en septiembre del 2014).

Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, del Ser T, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: A systematic review of efficacy. *Dementia Geriatry Cognitive Disorders* 2010;30:161–78.

Oster T, Pillot T. Docosahexaenoic acid and synaptic protection in Alzheimer's disease mice. *Biochimica et Biophysica Acta* 2010;1801:791-798.

PWC. Estado del arte de la enfermedad de Alzheimer en España Madrid: pwc, 2014 (en línea, disponible en static.correofarmaceutico.com/docs/2013/06/18/in_al.pdf; accesado en junio 2014).

RMIT University Australia, Base de datos de ácidos grasos (en línea, disponible en www.iffco.net/es/system/files/DPSP4.pdf; accesado en septiembre 2014).

Ruiz. 100 años de enfermedad de Alzheimer. Alois Alzheimer: su vida y su obra. *Alzheimer. Real Invest Demenc.* 2007;35:12-22.

Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu Rev Nutr* 2005;25:317-40.

Schmitz G, Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog Lipid Res* 2008;47:147-55.

Serhan CN, Chiang N. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. *Br J Pharmacol* 2008;153 Suppl 1:S200-15.

Solfrizzi V., D'Introno A. Colacicco AM, Capurso C, Todarello O, Pellicani V, et al. Circulating biomarkers of cognitive decline and dementia. *Clin Chim Acta* 2006;364:91-112.

Sperling RA. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):280-292.

Steele M, Stuchbury G, Munch G. The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. *Exp Gerontol* 2007;42:28-36.

Vickrey BG, Mittman BS, Connor KI, Pearson ML, Della Penna RD, Ganiats TG, et al. The effect of a disease management intervention on quality and outcomes of dementia care: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2006; 145(10):713-26.

Vilchez C. Hacia la cura del Alzheimer 2013 (en línea, disponible en www.carlosvilcheznavamueel.com/hacia-la-cura-del-alzheimer; accesado en septiembre 2014).

Villapando BJM. Demencias en D´Hyver C y Gutierrez Robledo LM. Geriátría 2006:371-390.

Voisin T, Vellas B. Diagnosis and treatment of patients with severe Alzheimer’s disease. *Drugs Aging* 2009;26(2):135–44.

World Health Organisation (WHO). Base de datos, (en línea, disponible en www.worldliffeexpectancy.com 2011; accesado en septiembre 2014).

Ziegler-Graham K et al. Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer disease incidence rates. *Alzheimer and Dementia*, 2008, 4(5):316-323.