

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

La enfermedad de Alzheimer, el Estudio de las monjas y la terapia de suplencia hormonal

ÁLVARO MONTERROSA CASTRO*

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es la más común de las causas de demencia, con el 50 a 70% de los casos, caracterizada por un deterioro continuo y progresivo de la función cognitiva, pensar, recordar y razonar, que puede llegar a ser tan severa que interfiera con las funciones individuales y sociales de la persona. Generalmente la enfermedad de Alzheimer aparece después de los 65 años de edad y es mucho más frecuente en mujeres que en varones. El estudio de las monjas ha realizado importantes aportes al conocimiento del comportamiento de la entidad. Aunque se conoce mucho sobre la manera en que los estrógenos actúan en el sistema nervioso central y de la importancia de existir dos tipos de receptores estrogénicos en este sistema, continúa siendo controversial, por la ausencia de ensayos clínicos adecuadamente diseñados, el papel de los estrógenos en la prevención y en el retardo en el progreso de la enfermedad de Alzheimer. No obstante, los estudios observacionales permiten concluir que la terapia de suplencia hormonal es una valiosa estrategia terapéutica que debe ser involucrada en el cuidado de mujeres post menopáusicas con factores de riesgo o cuadro de Alzheimer en fase de establecimiento.

Palabras clave: Terapia de suplencia hormonal. Enfermedad de Alzheimer. Estrógenos. Sistema nervioso central. Estudio de las monjas.

SUMMARY

The Alzheimer's disease is a common cause of dementia, in which of the cases are characterized by continuous and progressive deterioration of the cognitive function: to think, to remember and to reason, that can end up being so severe that it may interfere with the person's individual and social functions. Alzheimer's disease generally appears after 65 years of age and it is more frequent in women than in males. The Nun Study has offered important contributions to the knowledge of the disease. Although there is abundant information about the way estrogen act in the central nervous system and the importance having two estrogen receptors in the C.N.S. There is controversy about this action, due to the absence of appropriately designed clinical research studies, regarding the role of estrogens in the prevention and in slowing the progress of Alzheimer's diseases. Nevertheless, the observational studies indicate that estrogen replacement therapy is a valuable therapeutic strategy to be used in the care of postmenopausal women who have risk factors or have Alzheimer disease in progress.

Key words: Hormonal replacement therapy. Alzheimer's diseases. Estrogens. Central Nervous Systems. Nun Study.

Introducción

El desarrollo de las Neurociencias y los cada vez más acelerados avances tecnológicos en la investigación del cerebro, nos han permitido aprender mucho sobre la estructura y la función cerebral y sobre sus patologías. Los finales del siglo XX y los inicios del siglo XXI, prácticamente han venido a ser la edad de oro de la investigación sobre la enfermedad de Alzheimer¹⁻⁷.

Desde 1986, David Snowdon⁸⁻¹² de la Universidad de Kentucky, USA, estudia diversos aspectos relacionados con el envejecimiento y la Enfermedad de Alzheimer, en la comunidad religiosa católica de las Hermanas Enseñantes de Notre Dame. Por ser un grupo poblacional con antecedentes relativamente uniformes, practicar similares estilos de vida, conservar nuliparidad y ausencia del hábito de fumar, e incluso permanecer durante mucho tiempo bajo similares condiciones económicas, son un grupo ideal al estar en gran medida disminuidas las probabilidades de la presencia de factores de confusión. La investigación ya es reconocida universalmente como el Nun Study, Estudio de las Monjas, y el equipo de Snowdon ha presentado datos concretos sobre Enfermedad de Alzheimer, su evolución, las patrones de tipo histológico cerebral y su relación con el desarrollo cognitivo e intelectual¹³⁻²⁰.

Por su parte Francisco Lopera^{5, 21-27} y su equipo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, Colombia, ha realizado aportes científicos importantes para el conocimiento de las mutaciones genéticas presentes en la entidad, al identificar y estudiar el grupo familiar más grande del mundo con Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano. Este investigador ha ubicado a más de 26 familias de diferentes poblaciones del norte de Antioquia, Colombia, relacionadas entre sí por diversas características, apellidos similares, concentradas en una misma región geográfica y tener presencia de una mutación genética en el cromosoma 14, con cerca de 2000 herederos en quienes la patología se ha expresado clínicamente en promedio a los 46 años de edad²⁷.

Enfermedad de Alzheimer: aspectos generales

La Enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo, y causa frecuente de gran morbilidad en la ancianidad¹. En el año de 1907, el médico patólogo Alois Alzheimer describió por primera vez el cuadro clínico de la enfermedad que posteriormente llevaría su nombre⁵, estado mórbido que para la fecha, todavía es de causa desconocida²⁻⁴. El costo social, familiar y personal de la enfermedad de Alzheimer es tremendamente alto, y tiene importantes implicaciones emocionales para las pacientes, sus familias y para la sociedad en general; se incrementan a lo largo de los años en falla cerebral progresiva e incapacitante y en la declinación en las funciones intelectuales⁴.

Se considera que la Enfermedad de Alzheimer es de etiología probablemente multifactorial, y con un componente genético ya demostrados⁵. Se ha evidenciado que un alto porcentaje de pacientes presentan una mutación en un gen relacionado con la síntesis y el depósito en el Sistema Nervioso Central de una proteína conocida como APP, sustancia Precursora de la Proteína Amiloidea⁴⁻⁶. Esta mutación es autosómica dominante y está localizada en el cromosoma 21. Mutaciones en lugares genéticos específicos, el gen de la Presenilina 1 en el cromosoma 14, y el gen de la Presenilina 2 en el cromosoma 1, han sido considerados sobre todo en cuadros familiares y de inicio temprano^{1, 3, 5, 25-26}. En la población general, el más importante factor genético de susceptibilidad es el gen de la Apolipoproteína E (APOE). La presencia del alelo Epsilon (ε) 4 de APOE ha sido asociado con 1.5 a 2 veces, incremento en el riesgo de la Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano o tardío^{1, 3, 7}. Datos del estudio de las monjas¹³, después de estudios con Test cognitivos a 241 religiosas con edades comprendidas entre los 75 y los 98 años de edad, permite sugerir que el alelo Epsilon (ε) 4 de APOE puede ser considerado como una variable importante para llegar a predecir la función cognitiva cuando se alcancen edades avanzadas de ancianidad. También se ha considerado al gen de la α2-macroglobulina, como un gen de susceptibilidad⁵.

Entre los cambios patológicos microscópicos que están presentes en la Enfermedad de Alzheimer, se incluyen: la atrofia de la corteza cerebral _especialmente de la región del hipocampo, de los lóbulos temporales y frontales_, la presencia de las denominadas placas seniles argirófilas o placas amiloides y la degeneración neurofibrilar en ovillos con aspecto de algas^{24, 28-31}. Estos ovillos neurofibrilares están formados por proteína TAY anormalmente fosforilada y depositada en el interior de las células neuronales⁵. Las placas seniles difusas se suelen presentar relativamente temprano, y la progresión coincide con el deterioro en el área cognitiva, según se ha podido evidenciar en el estudio de las monjas¹⁴. Son también observados los depósitos del Beta-Amiloide en neuronas y en vasos sanguíneos cerebrales¹, así como la pérdida de las ramificaciones y sinapsis de las neuronas^{3, 30-32}. El grupo de Lopera²⁴ encontró, al someter a análisis por anatomía patológica a nueve cerebros de pacientes afectados con la Enfermedad de Alzheimer de tipo familiar y de inicio temprano, positivos para la mutación E280A - Presenilina -1, que en todos estaban presentes los cambios tradicionalmente descritos y ya relacionados con la enfermedad de Alzheimer.

En la Enfermedad de Alzheimer hay anomalías bioquímicas importantes, como la deficiencia de los sistemas de neurotransmisores específicos, especialmente de la acetilcolina debido a deficiencia de la Acetilcolintransferasa³³⁻³⁴. Existe una reducción notable del flujo sanguíneo, con disminución de la tasa de oxidación de la glucosa³³⁻³⁵, con lo cual se produce en consecuencia disminución en el número de neuronas y notable reducción del tamaño del cerebro³¹⁻³².

También hay deficiencias en el desempeño de los sistema Serotoninérgicos y Monoaminérgicos I.

La Enfermedad de Alzheimer viene a ser la forma más común de demencia en los ancianos, presentándose aproximadamente entre el 5 y el 10% de la población mayor de 65 años de edad³⁶, aunque algunas formas poco frecuentes de esta enfermedad se presentan antes de los 50 años, sobre todo entre parientes en primer grado y con evidencias de las alteraciones genéticas¹⁻³. El riesgo de la enfermedad se incrementa a medida que se avanza en la edad, y es así como a los 65 años el riesgo es del 10%, a los 75 años de edad del 20% y a los 85 años del 40 al 50%³¹⁻³².

El cuadro es más frecuente en mujeres que en varones, y tiende igualmente a ser mucho más severo en las mujeres que en los varones, lo cual en parte refleja la expectativa de vida más larga que tiene la mujer. Entre las mujeres afectadas de Enfermedad de Alzheimer son mucho más frecuentes los problemas psiquiátricos y de comportamiento, que entre los varones con el mismo padecimiento^{1-2, 35-36}.

En la Enfermedad de Alzheimer existen daño y muerte neuronal, dados por una combinación de factores condicionantes, entre los cuales podemos señalar: la presencia de radicales libres, los antecedentes de traumas cráneo - encefálicos, las infecciones, el consumo elevado de alcohol, las oleadas de calor, la deficiencia nutricional, los factores genéticos, la depresión y la historia familiar de Enfermedad de Alzheimer²⁶⁻²⁷. Por el hecho de tener un padre o hermano con este tipo de demencia senil, se aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad a más del doble^{2-5, 36}.

El estudio de las monjas es de las primeras investigaciones en que se evalúa la relación entre Enfermedad de Alzheimer y circulación cerebral. Establecen Snowdon et al¹¹ en un artículo publicado en JAMA en 1997, que la Enfermedad Cerebrovascular juega un papel importante en la determinación de la presencia y severidad de los síntomas clínicos de la Enfermedad de Alzheimer. Ellos¹¹ encontraron entre 61 monjas que tenían criterios neuropatológicos de demencia senil al estudio patológico del cerebro, aquellas que presentaban concomitantemente áreas de infarto cerebral, habían tenido muy pobre función cognitiva y alta presencia de demencia, comparadas con las que no tenían infartos cerebrales. En contraste, en 41 cerebros que no tenían criterios neuropatológicos de Enfermedad de Alzheimer, la presencia de infartos cerebrales fueron correlacionados sólo en la mitad de las monjas que tuvieron pobre función cognitiva y demencia.

La Enfermedad de Alzheimer posee como característica, tener un inicio insidioso, con un deterioro progresivo del área cognitiva, con la presencia de confusión y olvido^{4, 31, 36}. Ello fue encontrado igualmente en el estudio de las monjas¹⁴. Es clásico que no se pueda identificar exactamente su comienzo, lo cual suele retardar tanto el diagnóstico como las diferen-

Tabla 1. Factores de riesgo y de protección para enfermedad de Alzheimer

Factores de Riesgo

- * Incremento de la edad.
- * Antecedente de familiares con Enfermedad de Alzheimer.
- * Mutación de genes específicos en cromosomas 1,14,21
- * E4- Alelo Apolipoproteína E.
- * Antecedentes familiares de Trisomías 21.
- * Genero Femenino.
- * Historia de episodios de depresión.
- * Antecedente de traumas craneoencefálicos.
- * Enfermedad del tiroides.
- * Bajo nivel educativo o falta de ejercicio mental.
- * Exposición a solventes y al aluminio.
- * Deficiencia de estrógenos o estados hipoestrogénicos.
- * Presencia de radicales libres.
- * Presencia de oleadas calor por tiempo prolongado.
- * Isquemia cerebral.

Factores de Protección

- * Terapia de Suplencia Hormonal.
- * Mantenimiento continuo de la actividad intelectual.
- * Uso prolongado de antioxidantes y AINES.

Paganini-Hill A, Henderson W⁵⁰.

tes estrategias terapéuticas⁴. La pérdida de la memoria, con la reducción en la habilidad para aprender y recordar nueva información, así como las alteraciones en el juicio, suelen ser los primeros signos^{3, 27}. Inicialmente también se pueden presentar dificultades para elegir las palabras, repetido olvido de los hechos o de las fechas importantes y del sitio en donde se dejan las pertenencias. Otra de las manifestaciones cardinales puede ser la desorientación en un lugar²⁷. Se debe tener presente que los síntomas por lo general suelen progresar lentamente, de cinco a quince años.

Con el tiempo, el lenguaje empeora debido a la cada vez mayor dificultad para encontrar las palabras, aún las de uso común, destruyéndose las habilidades del lenguaje, generándose limitaciones para hablar, entender y poder sostener una conversación²⁷. Se torna difícil o imposible la realización de los cálculos más sencillos, y las tareas más simples se dificultan. La orientación espacial se deteriora progresivamente; paulatinamente se olvida como usar los objetos comunes y la forma cotidiana de vestir, generándose severos problemas

de comportamiento y alteraciones de tipo psicológico. Al alcanzarse mayores niveles de severidad, se presentan manifestaciones focales como la afasia o la agafia. Algunas veces ocurren trastornos del humor, del comportamiento y de la personalidad, tales como depresión, apatía, agitación, irritabilidad, hostilidad, delirios y alucinaciones. Las pacientes cada vez presentan mayores dificultades para comunicarse, llegando eventualmente a estados de inconsciencia, no pudiendo reconocer a los miembros de la familia y haciéndose totalmente dependientes de aquellas personas que las cuidan³¹, 34-38.

Han sido reveladores los hallazgos alcanzados en el estudio de las monjas; un estudio a largo plazo, longitudinal, para valorar edad y Enfermedad de Alzheimer. En dicho estudio se ha observado que la disminución en la habilidad lingüística en edades tempranas está asociada a un mayor índice de demencia senil y muerte a edades más tempranas, que aquellas que tienen habilidad lingüística en la juventud^{8, 15}. Snowden et al⁸ evaluaron las autobiografías escritas al momento de ingresar a la orden religiosa, de 74 monjas, lo cual permitió medir objetivamente las habilidades cognitivas de las monjas cuando eran jóvenes y estaban en plenitud de sus facultades, con edad promedio de 23 años. Al fallecer las monjas, en promedio 62 años después de realizadas las autobiografías, y con edades entre 78 y 97 años de edad, sus cerebros fueron removidos para estudios neuropatológicos. La habilidad lingüística en las edades tempranas, fue medida por la densidad de las ideas, la cual fue medida por el número de ideas expresadas por cada 10 palabras escritas, lo que era un buen marcador del nivel educativo, el vocabulario y el conocimiento en general. La complejidad gramatical a su vez era indicador del buen funcionamiento de la memoria. El estudio de las monjas sustenta en tres publicaciones^{8, 15, 19}, que las religiosas que presentaron síntomas relacionados con demencia senil y tenían cambios patológicos compatibles con Enfermedad de Alzheimer, habían escrito relatos con baja densidad de ideas y escasa complejidad gramatical hacía más de medio siglo. Los investigadores sostienen que la densidad de ideas puede ser una forma acertada para llegar a predecir la enfermedad de Alzheimer. Snowden et al^{8, 19} aseveran que al leer los escritos de juventud de las monjas Enseñantes de Notre Dame, podría vaticinar, con un 80% de acierto quienes tendrían Enfermedad de Alzheimer unos 60 años más tarde. La baja habilidad lingüística en edades tempranas de la vida, puede reflejar un desarrollo neurológico y cognitivo subóptimo en edades futuras. Los investigadores encontraron que la densidad de ideas no está relacionada con la severidad de la aterosclerosis de las arterias mayores de la base cerebral, ni con la presencia de infartos cerebrales^{8, 11}.

En el estudio de las monjas^{8, 15, 19} también se evaluó el contenido emocional presente en los escritos autobiográficos realizados a edades tempranas, y el riesgo de Enfermedad de Alzheimer muchos años después. Aseveran los investigadores que la presencia de palabras que indican emociones positivas, como: amor, gratitud, esperanza, felicidad, satisfacción, predominaron en los textos de las monjas que terminaron viviendo

más tiempo. Y las monjas que en sus escritos de juventud habían expresado mayor número de emociones negativas, como: miedo, confusión, vergüenza, tristeza, tuvieron menos años de vida y tuvieron una frecuencia mayor de Enfermedad de Alzheimer.

De todos estos resultados se desprenden los siguientes interrogantes: ¿la mayor capacidad intelectual en la juventud, protege invariablemente contra la enfermedad de Alzheimer?. ¿La poca habilidad lingüística en la juventud, es ya un síntoma de alteraciones cerebrales que se expresan clínicamente como demencia senil en edades futuras?

Ante la sospecha de la entidad, debe realizarse una historia médica completa, precisando la existencia de antecedentes familiares de Alzheimer. La realización de la historia debe ser detallada en enfermedades psiquiátricas y neurológicas. Es importante un completo examen físico y neurológico, y adelantarse la aplicación de test que evalúen el estado mental; por ejemplo, el MMSE, Mini-Mental State Examination, prueba desarrollada por Marshall Folstein, consistente en aplicar treinta preguntas que evalúan la atención, el lenguaje, la memoria reciente, la orientación, la concentración y las habilidades visuales y/o espaciales³.

Si bien ninguna prueba de diagnóstico es suficientemente específica y sensible para detectar la Enfermedad de Alzheimer, algunas técnicas se han evaluado. Lopera et al²³ estudiaron pacientes con Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, que tenían la mutación E280A - Presenilina 1, residentes en Antioquia, Colombia, y establecen que en las evaluaciones realizadas por Imágenes por Resonancia Magnética, le encontraron valor a la fisura perihipocampal, y no a los infartos y a las hiperintensidades hipocampales. Señalan los investigadores²³ que la presencia de atrofia lobular y la ventriculomegalia son frecuentes en pacientes sintomáticos y están correlacionados con la gravedad del desorden.

Ya que se ha identificado que existe alteración en el sistema colinérgico, con deficiencia del neurotransmisor acetilcolina, y ya que ello está directamente relacionado con las distintas modificaciones fisiopatológicas, se han hecho intentos de tratamiento con sustancias como colina y lecitina, que aumentan los niveles cerebrales de acetilcolina, pero los resultados no han sido los esperados³. De tiempo atrás se han sugerido y se utilizan los Inhibidores de la Acetilcolinesterasa, los antioxidantes como la vitamina E, los Antiinflamatorios no Esteroides (AINEs) como el Ibuprofeno, el Acetil-L-Carnitina que estabiliza las membranas celulares, los agonistas muscarínicos y nicotínicos, los bloqueadores de los canales del calcio, la Ginkgo Biloba y los estrógenos^{4, 37-39}.

En el estudio de las monjas¹², no se observaron evidencias que llevaran a sustentar que los antioxidantes como la vitamina E y C, protejan contra las lesiones neuronales presentes en la Enfermedad de Alzheimer.

Para corroborar los estudios previos, Snowdon en el estudio de las monjas⁹ correlacionó en 30 religiosas de un mismo convento, con edades de 78 a 101 años, los niveles de folato sérico, un derivado del ácido fólico, con la presencia en estudio de tejido cerebral, de indicadores neuropatológicos de Enfermedad de Alzheimer, como atrofia cerebral en tres lóbulos de la neocorteza, frontal, temporal y parietal, con el número de placas seniles y ovillos neurofibrilares presentes. La relación entre bajos niveles de folato y presencia de Enfermedad de Alzheimer fue estadísticamente significativa $P=0.0006$. La atrofia fue específica para los bajos niveles de folato, ya que no estaban disminuidos ninguno de los otros 18 Nutrientes o marcadores nutricionales evaluados⁹. El folato tiende a contrarrestar a la homocisteína, sustancia que es dañina para las células cerebrales, y que a la vez está relacionada con enfermedad Cardiovascular. La abundancia de folato en la sangre disminuye la probabilidad de accidente cerebrovascular y protege a las neuronas de la destrucción directa de la homocisteína.

Tacrine y Donepezil, son los dos medicamentos aprobados por la FDA, para disminuir los síntomas cognitivos de la Enfermedad de Alzheimer. Ya que son Inhibidores de la Acetilcolinesterasa, e interfieren con la degradación de la acetilcolina. Estas dos sustancias son benéficas en algunas pacientes con Enfermedad de Alzheimer moderada o leve. No obstante, sus efectos son en términos generales modestos^{3, 38}.

El espacio para los estrógenos

Recientemente, y a partir de la evidencia de la presencia de receptores estrogénicos en el Sistema Nervioso Central⁴⁰, y de algunos estudios⁴¹⁻⁴² que señalan que los estrógenos reducen la severidad de la Enfermedad de Alzheimer entre 40 y 60%, se ha incrementado la investigación sobre el valor de la Terapia de Suplencia Hormonal en la prevención y tratamiento de este tipo de demencia senil¹⁻³. Los resultados son todavía enfrentados y controversiales, y los beneficios evidentes en algunos trabajos, no han sido universalmente corroborados, e incluso hay trabajos que niegan los efectos favorables que conlleva la terapia con estrógenos^{35, 41, 53}.

El papel que cumplen los estrógenos en las funciones cerebrales, es un campo amplio, fértil, apasionante para el estudio, y de gran interés hoy día. Diversos estudios^{3, 36-37, 40}, han demostrado que en todas las partes del cerebro, las neuronas tienen receptores nucleares específicos para estrógenos, siendo actualmente identificados receptores alfa y beta, ubicados especialmente en la pituitaria, el hipotálamo, el sistema límbico y el área amigdalina. Los receptores se pueden unir entre sí, dos alfa o dos beta, o un alfa y un beta, siendo la homodimerización y la heterodimerización, respectivamente. Todas las células cerebrales son sensibles a los estrógenos, y responden a ellos de una manera directa o indirecta, debido a que tienen receptores estrogénicos^{38, 41-43}. Este tipo de respuesta puede guardar o no relación con funciones reproductivas⁴⁰. La Tabla No. 2 presenta la distribución de los receptores estrogénicos en el Sistema Nervioso Central.

Tabla 2.
Localización de los receptores estrogénicos en el sistema nervioso central

Receptores alfa	Receptores beta
* Región telencefálica. * Rafe medio. * Hipotálamo. * Región caudal del tallo. * Núcleo arcuado. * Regiones CA-1 y CA-3. * Neuronas GnRH. * Astas dorsales.	* Núcleo geniculado. * Hipófisis anterior. * Ara preóptica. * Estría terminal. * Lactotropos. * Hipocampo. * Astas dorsales.

Barón G.40.

Durante la vida reproductiva, el flujo sanguíneo cerebral es mayor en las mujeres que en los varones de la misma edad; sin embargo, después de la menopausia, el flujo sanguíneo cerebral disminuye en las mujeres y se iguala al de los varones. Al disminuir los estrógenos después de la menopausia, las conexiones sinápticas se deterioran haciendo a las neuronas propensas a la degeneración y a la muerte celular. En el varón este proceso se desarrolla mucho más lentamente, ya que en el cerebro la testosterona puede ser aromatizada a estrógenos⁴³.

La Tabla No. 3 presenta los efectos de los estrógenos sobre el Sistema Nervioso Central.

Tabla 3. Efectos de los estrógenos sobre el sistema nervioso central

- * Es un antioxidante cerebral.
- * Tiene acción antiinflamatoria.
- * Incrementa el flujo sanguíneo cerebral.
- * Aumenta el canal de salida y la utilización de la glucosa.
- * Reduce la elevación de glucocorticoides.
- * Modula la actividad de factor de crecimiento de nervios.
- * Influye en varios sistemas neurotransmisores, incluyendo el sistema de la acetilcolina.
- * Promueve la formación de sinapsis.
- * Estimula una mayor densidad dendrítica y la extensión axonal.
- * Incrementa la memoria verbal.
- * , Estabiliza el centro termorregulador.
- * Incrementa la capacidad de conocimiento.
- * Disminuye el daño cerebral inducido por la isquemia.
- * Estimula favorable sobre el sistema inmune.
- * Efecto benéfico sobre coagulación, fibrinólisis y lípidos.

Paganini-Hill A, Henderson W⁵⁰.

Hay publicaciones^{4, 35-36, 41-44} que dan el suficiente y profundo soporte científico para aseverar los siguientes aspectos:

- * Los estrógenos incrementan la rata de degradación de la Monoaminoxidasa, enzima que cataboliza a la serotonina; por lo tanto se incrementan los niveles de serotonina.
- * Los estrógenos regulan el triptofano libre que circula en el cerebro.
- * Los estrógenos modulan favorablemente la actividad eléctrica en el hipotálamo.
- * Los estrógenos producen aumento notorio de la colina Acetiltransferasa.
- * Los estrógenos aumentan la actividad de tipo adrenérgica.
- * Los estrógenos ayudan a mantener algunos

aspectos principales que están relacionados con la función cognitiva.

* Los estrógenos tienen un efecto genómico, al actuar sobre los receptores intranucleares.

* Los estrógenos tienen un efecto no genómico, al actuar sobre receptores de membrana.

En resumen, se considera que los estrógenos son sustancias de tipo neurotróficas y neuroprotectoras, capaces de activar citoquinas como la Bcl-x y la proteína bcl-2, que disminuyen el daño ocasionado por lesiones isquémicas (40). Los estrógenos estimulan favorablemente el sistema cerebrovascular y se relacionan directa y eficazmente con los siguientes neurotransmisores cerebrales: la acetilcolina, el GABA, la dopamina, el glutamato, la noradrenalina, los péptidos opioides y la serotonina. Además los estrógenos potencialmente inhiben algunas proteínas que pudiesen ser importantes en la génesis de la enfermedad de Alzheimer, especialmente el beta-Amiloide, sustancia que en ésta patología se deposita dentro de las neuronas causando destrucción de ellas^{32-33, 35-36, 44-46}.

Phillips y Sherwin⁴¹ han realizado estudios sobre la función cognitiva en mujeres que habían sido sometidas a histerectomía abdominal total con salpingooforectomía bilateral, administrándole a un grupo terapia de suplencia hormonal y a otro grupo un placebo. A los tres meses las mujeres que recibían terapia de suplencia con estrógenos presentaban resultados significativamente mejores en pruebas de memoria inmediata o remota. La restitución estrogénica incrementa o conserva los aspectos relacionados con la memoria verbal². Ya que después de los 65 años de edad, la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer es tres veces mayor en mujeres que en varones; se puede considerar que los estrógenos tendrían alguna relación con el desarrollo o en la prevención de la enfermedad de Alzheimer^{38,42-44}.

Mayeux et al⁴⁷ midieron los niveles estrogénicos en 50 mujeres postmenopáusicas con enfermedad del Alzheimer que no tomaban terapia de suplencia hormonal, y los compararon con 93 controles que no tenían enfermedad de Alzheimer, ni tomaban terapia de suplencia hormonal, encontrando que las primeras tenían niveles de estradiol más bajos que los controles. Los niveles de estrona fueron también menores en las pacientes con Alzheimer, pero sin diferencia significativa. Es posible que la disminución en los niveles de Estradiol sea parte de la patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer, o que los bajos niveles de estrógenos puedan predisponer a este tipo de demencia senil.

Los estados hipoestrogénicos de la peri y pos-menopausia suelen cursar con oleadas de calor; las cuales además de la mala calidad de vida que producen, causan daño neuronal^{4, 28, 32}. Así, entre aquellas mujeres que presentan elevada frecuencia de oleadas de calor, existe una mayor incidencia de enfermedad de Alzheimer. La destrucción de las neuronas hace que las conexiones entre las células cerebrales se vayan disminuyendo^{37, 45}.

La disminución del tenor estrogénico causa disminución del triptofano y de la serotonina, con lo cual se presentan trastornos del sueño profundo. A su vez la elevación de la monoaminooxidasa conlleva a la reducción de la noradrenalina con la consiguiente disminución en la relación noradrenalina/adrenalina, lo cual genera déficit de sueño REM. Ambas vías de alteración del sueño, favorecen el incremento de los episodios depresivos⁴⁸.

Muchos estudios recientes^{3, 43-44, 49}, sugieren que el uso de los estrógenos después de la menopausia puede proteger a la mujer contra la enfermedad de Alzheimer o demorar su inicio. Se considera que la terapia estrogénica puede retardar de cinco a diez años el inicio de dicha patología, estableciendo por tanto una protección neuronal^{46, 48}. Si se sostiene que las pacientes que utilizan estrógenos tienen menor riesgo de Enfermedad de Alzheimer que aquellas que no lo usan, cuanto más temprano se utilice la terapia estrogénica después del diagnóstico, mejor será el pronóstico⁴⁵. En el II° Congreso Latinoamericano de Climaterio y Menopausia en 1998, Roberta Díaz señaló que los estrógenos equinos conjugados protegen a las neuronas contra la neurotoxicidad y contra los daños oxidativos. A partir de estudios sobre cultivos de neuronas, la misma investigadora asevera, que los estrógenos equinos conjugados tuvieron efectos neurotróficos potentes, mayores en las neuronas hipocámpicas que en las corticales. Además los estrógenos equinos conjugados tuvieron un efecto neuroprotector potente y eficaz contra la toxicidad inducida por el glutamato, los radicales libres y la sustancia Beta-Amiloide. Los estrógenos estimulan y fomentan en gran medida la regeneración axonal y la sinaptogénesis in vivo. Diversos estudios^{4, 41, 44} señalan que la terapia de suplencia hormonal, mejora tanto la función motora, como la sensorial en estudios experimentales.

Para una perspectiva más integral

Las estrategias terapéuticas no medicamentosas, son más importantes que los medicamentos en el manejo integral de la enfermedad de Alzheimer³. El ejercicio mental, con la puesta en práctica de la memoria disminuye en más de una tercera parte la posibilidad de Alzheimer; por tanto debemos estimular en la mujer postmenopáusica las actividades de tipo intelectual, y una actividad práctica e importante puede ser la lectura I-3. Santiago Palacios⁴⁹ señala que se debe recomendar a las mujeres en edad posmenopáusica, ejercer el hábito diario de la lectura, siendo el periódico una excelente oportunidad. La participación y las actividades a nivel social se correlacionan con una mejor calidad de vida y con un mantenimiento en ejercicio de las actividades mentales. Los juegos de mesa y la recreación con los juegos de cartas son recomendables⁴.

El estudio de las monjas^{8, 10, 13, 15, 19} ha permitido observar que las religiosas que se habían dedicado a ser maestras escolares durante toda su vida, tuvieron a edades avanzadas, pérdida de las funciones mentales en magnitud más modera-

da, que otras religiosas que se dedicaron a actividades de servicio. Esto apoya el concepto que estimular continuamente el cerebro con actividades intelectuales, ayuda a mantener las neuronas en condiciones más saludables.

Se debe tener en cuenta que si bien la Terapia de Suplencia Hormonal no mejora los cuadros de depresión mayor, sí suele mejorar el bienestar de la paciente⁴⁶. Un año de uso de terapia de suplencia hormonal implica una protección del 40% contra la enfermedad de Alzheimer, mientras que 5 años de empleo favorecen una protección del 60%⁵⁰. Paganinni⁵⁰ cita el trabajo observacional de Kawas y colaboradores⁵¹, donde ellos identificaron 34 casos de enfermedad de Alzheimer entre 472 mujeres de mayor edad, las cuales participaron en el estudio longitudinal de Baltimore sobre el envejecimiento. Estas mujeres fueron observadas por 16 años, y establecen los autores que el riesgo relativo de Enfermedad de Alzheimer entre las mujeres que alguna vez fueron usuarias de terapia de suplencia hormonal en forma oral o transdérmica, al compararlas con mujeres que nunca las usaron, se redujo a más de la mitad. Gonazzani y Gambacciani⁵² en reciente revisión indicaron que hay estudios que señalan que la terapia de suplencia hormonal está asociada con un bajo riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Señalan también⁵² que los estrógenos pueden regresar, al menos en parte, los síntomas relacionados con ésta patología. El efecto de la Progesterona y de los diferentes progestágenos en la función cognoscitiva y en la enfermedad de Alzheimer, son desconocidos. Los mismos autores⁵² finalizan sugiriendo que la prevención de la enfermedad de Alzheimer puede llegar a ser una de las mayores indicaciones de la terapia de suplencia hormonal.

No obstante, y también recientemente, Mulnard et al⁵³ encontraron que la terapia de suplencia hormonal aparentemente no disminuye la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Ellos⁵³ evaluaron 97 mujeres histerectomizadas, afectadas de enfermedad de Alzheimer en estadios leve o moderado, administrándole durante doce meses a un grupo: 0.625 mgs diarios de estrógenos equinos conjugados, a otro grupo 1.25 mgs diarios de estrógenos equinos conjugados y placebo a un tercer grupo. Sostienen que los estrógenos no promovieron mejoría cognitiva como ha sido aseverado en otros estudios, por lo tanto sugieren se realicen más evaluaciones.

La administración concomitante de estrógenos más la Tacrina, puede llevar a una ligera mejoría en la enfermedad de Alzheimer, una vez establecida. Ningún fármaco disponible actualmente promete ser la cura para la enfermedad de Alzheimer, y todos solo pueden suministrar alivio a los síntomas y por períodos limitados³.

La enfermedad de Alzheimer es una entidad degenerativa, de tipo progresiva, donde es importante el aspecto preventivo. El Alzheimer familiar viene a ser un importante modelo de heterogeneidad genética, en el cual diferentes mutaciones

en distintos genes pueden conducir al mismo cuadro fenotípico, al producirse similares alteraciones en las redes de las neuronas, e idéntica repercusión adversa sobre los neurotransmisores⁵.

No existe a la fecha, una acción curativa, y los únicos aspectos directamente relacionados con la prevención, son mantenerse en actividad intelectual^{8, 10, 13, 15} y probablemente el uso de estrógenos como parte de la terapia de suplencia hormonal^{1, 4, 52}.

El estudio de las monjas continúa, y éstas religiosas católicas, maestras escolares retiradas y pertenecientes a la orden de las Hermanas Enseñantes de Notre Dame, al participar aportando toda la información de su vida y donando además su cerebro, para el estudio a largo plazo sobre Enfermedad de Alzheimer, están enseñándonos a conocer detalles de este tipo de demencia senil, y a establecer estrategias para llegar a predecir tempranamente la aparición de las lesiones, e incluso potencialmente llegar a establecer pautas para la prevención de la enfermedad, accionar que puede ser mucho más fácil y económico que intentar la búsqueda de la curación^{8, 14, 15, 19}.

La protección real que ejercen los estrógenos se precizarán con el Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), que es un estudio en desarrollo, con seguimiento a varios años, que en el futuro presentará las evidencias de la relación enfermedad de Alzheimer y terapia de suplencia hormonal⁴⁹.

Bibliografía

1. Van Duijin CM. Hormone replacement therapy and Alzheimer's disease. *Maturitas* 1999; 31: 201-205.
2. Sherwin BB. Estrogen and memory in healthy elderly women and in women with Alzheimer's disease. *Menopause Review* 1998; 3(2): 20-26.
3. Reiman ER, Caselli RJ. Alzheimer's disease. *Maturitas* 1999; 31: 185-200.
4. Monterrosa A. Terapia de Suplencia Hormonal: Beneficios, componentes y riesgos. *Medicas UIS*. 1999; 13(3): 142-149.
5. Lopera F. Enfermedad de Alzheimer: Genética y fisiología. *Rev Col de Menop*. 1999; 5 (2): 123.
6. Stephson J. Researches find evidence of a new gene for late onset Alzheimer's disease. *JAMA* 1997; 227: 775-792.
7. Seshadri S, Drachman DA, Lippa CF. Apolipoprotein Eε4 allele and the lifetime risk of Alzheimer's disease. What physicians know and what they should know. *Arch Neurol* 1995; 52: 1074-1079.
8. Snowdon DA, Greiner LH, Markesbery WR. Linguistic ability in early life and the neuropathology of Alzheimer's disease and cerebrovascular diseases. Findings from the Nun Study. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 903: 34-38.
9. Snowdon DA, Tully CL, Smith CD, et al. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer diseases. Findings from the Nun Study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(4): 993-998.
10. Snowdon DA. Aging and Alzheimer's diseases: lessons from the Nun Study. *Gerontologist* 1997; 37 (2): 150-156.
11. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer diseases: The Nun Study. *JAMA* 1997; 277 (10): 813-817.
12. Snowdon DA, Gros MD, Butler SM. Antioxidants and reduce functional capacity in the elderly: findings from the Nun Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1996; 51(1): 10-16.
13. Riley KP, Snowdon DA, Saunders AM, et al. Cognitive function and Apolipoprotein E in very old adults: Findings from the Nun Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2000; 55 (2): 69-75.
14. Wolf DS, Gearing M, Snowdon DA. Progression of regional neuropathology in Alzheimer diseases and normal elderly: findings from the Nun Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13(4): 226-231.
15. Greiner PA, Snowdon DA, Greiner LH. The relationship of self rated function and self rated health to concurrent functional ability, functional decline, and mortality: findings from the Nun Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1996; 51(5): 234-241.
16. Boosalis MG, Snowdon DA, Tully CL, et al. Acute phase response and plasma carotenoid concentrations in older women: Findings from the Nun Study. *Nutrition* 1996; 12 (7): 475-478.
17. Butler SM, Snowdon DA. Trends in mortality in older women: findings from the Nun Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1996; 51(4): 201-208.
18. Buttlar SM, Ashford JW, Snowdon DA. Age, educations and changes in the Minimental state exam scores of older women: findings from the Nun Study. *J Am Geriatric Soc* 1996; 44(6): 675-781.
19. Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, et al. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer disease in

- late life. Findings from the Nun Study. *JAMA* 1996; 275(7): 528-532.
20. m Tully C, Snowdon DA, Markkesbery WR. Serum zinc, senile plaques and neurofibrillary tangles: findings from the Nun Study. *Neuroreport* 1995; 13(6): 2105-2108.
 - 21 Rosselli MC, Ardila AC, Moreno Sc, et al. Cognitive decline in patients with familial Alzheimer's diseases associated with E280a presenilin-1 mutations: a longitudinal study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22(4): 483-495.
 22. Toro F, Lopera F, Ossa J, et al. Detection of antibodies to beta amyloid in carriers of E280 A mutation in the presenilin-1 gene. *Rev Neurol* 1999; 29(12): 1104-1107.
 23. Lopera F, Tobón N, Arcos-Burgos M, et al. Imagen characterizations of Alzheimer's diseases associated with the E280a PS1 mutation. *Rev Neurol* 1999; 29 (1): 6-12.
 24. Duque-Castaño A, Roldán MI, Arango- Viana JC, et al. Neuropathological findings in early onset Alzheimer's disease. E280a PSI mutation. *Rev Neurol* 1999; 29(1): 16.
 25. Gómez Isla T, Growdon WB, McNamara MJ, et al. The impact of different presenilin 1 and presenilin 2 mutations on amyloid deposition, neurofibrillary changes and neuronal loss in the familiar Alzheimer's diseases brain: evidence for other phenotype modifying factor. *Brain* 1999; 122(9): 1709-1719.
 26. Vélez Pardo C, Jiménez del Río M, Lopera F. Familiar Alzheimer disease. Oxidative stress, beta amyloid, presenilins and cell death. *Gen Pharmacol* 1998; 31(5): 675-681.
 27. Lopera F, Ardila A, Martínez A, et al. Clinical features of early onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280 Apresenilin -1 mutation. *JAMA* 1997; 277(10): 793-799.
 28. Braak H, Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease: pre clinical and clinical stage, *Acta Neurol Scand* 1996; suppl 165: 3_12.
 29. Terry RD, Masliah E, Slamon DP, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991; 30: 572-580.
 30. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-White ET, et al. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's Disease. *Neurology* 1992; 42: 631-639.
 31. Fratiglioni L, Viitanen M, Von Straus E, et al. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's diseases : incidence data from the Kungsholmen project, Stockholm. *Neurology* 1997; 47: 132-138.
 32. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: A central role for amyloid. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53: 438-447.
 33. Probst A, Langui D, Ulrich J. Alzheimer's disease : A description of the structural lesions. *Brain Pathol* 1991; 1: 229-239.
 34. Bullido MJ, Artiga MJ, Recuero M., et al. A polymorphism in the regulatory region of APOE associated with risk for Alzheimer's dementia. *Nat Genet* 1998; 18: 69-71.
 35. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer's disease. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2213-2217.
 36. Henderson VW. The Epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48(suppl 7): 27s-35s.
 37. Tang M-X., Jacobs D, Sten Y, et al. Effect on oestrogen during menopause on risk and age onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-432.
 38. Rogers SL, Doody R, Mohs R, et al. E2020 produces both clinical global and cognitive test improvement in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease: Results of the 30 week phase III trial. *Neurology* 1996; 46: 217-222.
 39. Andersen K, Launer LC, Ott A, et al. Do non-steroid anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1441-1443.
 40. Barón G. Implicaciones funcionales de la localización de dos tipos de receptores de estrógenos en el cerebro. *Rev Col de Menop* 2000; 6(2): 156-163.
 41. Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1991; 17: 485_495.
 42. Speroff L. Mood, cognition and dementia: Effects of postmenopausal Hormone therapy. *Contemporary OB/GYN* 1998; 4_26.
 43. Genazzani AR, Spinett R, Gallo R, et al. Menopause and the central nervous system: intervention option. *Maturitas* 1999; 31: 103-110.
 44. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiology* 1994;

- 140: 256-261.
45. Ikehara R. Estrogen and Alzheimer's disease: A review and update. *Prim Care Update OB/GYN* 1997; 4: 228-233.
 46. Kampen DL, Sherwin BB. Estrogen use and verbal memory in healthy postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 979-983.
 47. Mayeux R, et al. Low Estradiol levels seen in women with Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 54: 833-837.
 48. Birge SJ. Maintaining mental health with hormone replacement therapy. *Eur Menopause J.* 1996; 3: 164-169.
 49. Palacios S. Current perspectives on the benefits of HRT in menopausal women. *Maturitas* 1999; 33: S1-S13.
 50. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen in the treatment and prevention of Alzheimer's disease. *International Journal of Pharmaceutical Compounding* 1998; 2(1): 26-38.
 51. Kawas C, Resnik S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's Disease: the Baltimore longitudinal study of aging. *Neurology* 1997; 48: 1517-1521.
 52. Genazzani AR, Gambacciani M. Hormone replacement therapy: the perspective for the 21st century. *Maturitas* 1999; 32: 11-17.
 53. Mulnard R, et al. Estrogen Therapy does not appear to slow the progression of Alzheimer's disease. *JAMA* 2000; 283: 1007-1015.