



**Nombre de los alumnos:**

**Elvin Caralampio Gómez Suárez**

**Karina Montserrat Méndez Lara**

**Nombre del profesor: Dra. Gabriela Roxana  
Aguilar Hernández**

**Nombre del trabajo: Resumen**

**Materia: Fisiopatología III**


**Grado: 4**

**Grupo: "C"**



# Índice:

	Paginas
➤ DEMENCIA.....	3
¿Qué es?.....	4
Síntomas y factores de riesgo.....	5
Causas.....	6-7
➤ ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	8
Datos clínicos.....	9-10
Tratamiento.....	11
Patología.....	12
Fisiopatología.....	13-33
➤ Caso clínico.....	34-42
➤ Bibliografía.....	43



# DEMENCIA



# ¿Qué es?

Declinación adquirida de la función intelectual, que causa pérdida de la independencia social.

Hay deterioro de la memoria y por lo menos otra área de la función cortical

- Lenguaje
- Cálculo
- Orientación espacial
- Toma de decisiones
- Juicio
- Razonamiento abstracto







## Síntomas

- Progresan a lo largo de meses a años
- Estado de alerta se preserva hasta etapas muy tardías de la enfermedad

## Fx de riesgo

- 5 a 20% de las personas de más de 65 años de edad
- Aumenta con la edad



## CUADRO 7-4 Principales causas de demencia

Enfermedad de Alzheimer (>50% de los casos)
Múltiples infartos cerebrales
Demencia con cuerpos de Lewy
Alcoholismo
Hidrocefalia con presión normal
Neoplasias primarias o metastásicas en el CNS
Demencia frontotemporal
Enfermedad de Parkinson
Enfermedad de Huntington
Enfermedad de Pick
Enfermedades por priones (p. ej., enfermedad de Creutzfeldt-Jakob)
Neurosífilis
Infección por HIV
Hipotiroidismo
Deficiencia de vitaminas B <sub>12</sub> , B <sub>6</sub> , B <sub>1</sub> o niacina
Meningitis crónica
Hematoma subdural



# Causas

Seudodemencia  
(por depresión)

Estado lagunar,  
enfermedad de  
Binswanger, encefalopatía  
aterosclerótica subcorti  
(infartos subcorticales)

Demencia  
multiinfarto  
(sobrevive por  
múltiples infartos)

Otras:  
• Intoxicación crónica por  
• fármacos  
• Alcoholismo

1

3

2

4





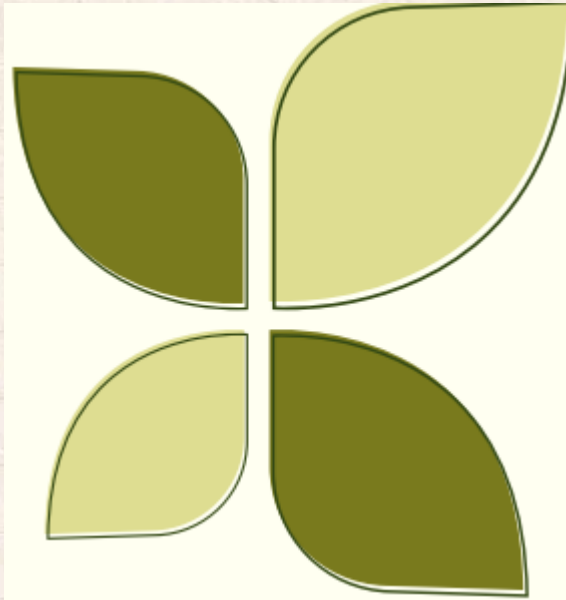
# ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



# Datos clínicos

## CAUSA MÁS FRECUENTE

Demencia (+ 50% de los casos)



## PROGRESIÓN

Evolución de 5 a 10 años

## ¿CÓMO EMPIEZA?

Deterioro del aprendizaje, y de la memoria reciente.

## DESENCADENA:

- Anomia
- Afasia
- Acalculia



- La desorientación espacial: Los px se pierdan con facilidad y las apraxias dan pie a dificultad para cocinar, limpiar y cuidar de sí mismo.
- Retropulsión
- En las etapas más tardías:
  1. Se pierde la cortesía social.
  2. Síntomas psiquiátricos (paranoia, alucinaciones e ideas delirantes).





# Tratamiento

1

Colinesterasa

- Donepezil
- Rivastigmina
- Galantamina

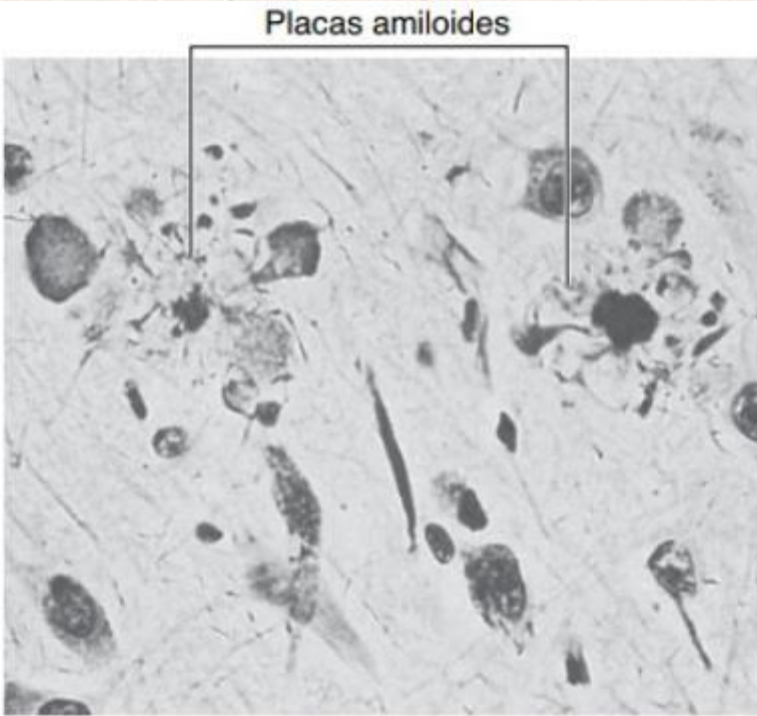


2

Px con enfermedad terminal están confinados al lecho y presentan mutismo e incontinencia




# Patología



**FIGURA 7-32** Placas de amiloide en la corteza cerebral en la enfermedad de Alzheimer.

- Placas neuríticas extracelulares en la corteza cerebral, en las paredes de vasos sanguíneos menínges y cerebrales
- Centro denso de material amiloide rodeado por neuritas distróficas, astrocitos reactivos y microglía
- Formación de marañas neurofibrilares intraneuronales, pérdida neuronal y sináptica, astrocitosis reactiva y proliferación de la microglía
- Cambios patológicos en el hipocampo, corteza entorrinal, corteza de asociación y la parte basal del prosencéfalo

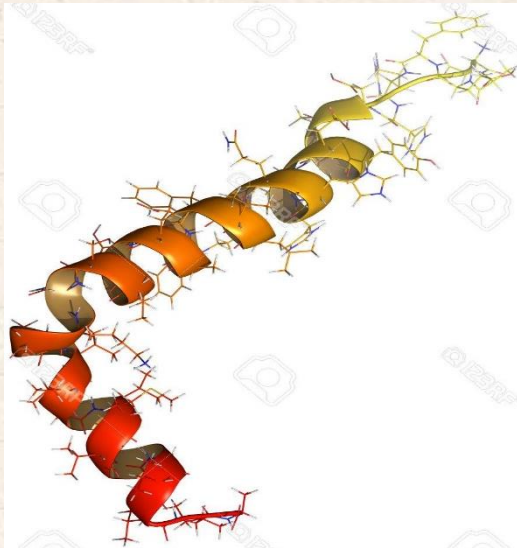




# Fisiopatología

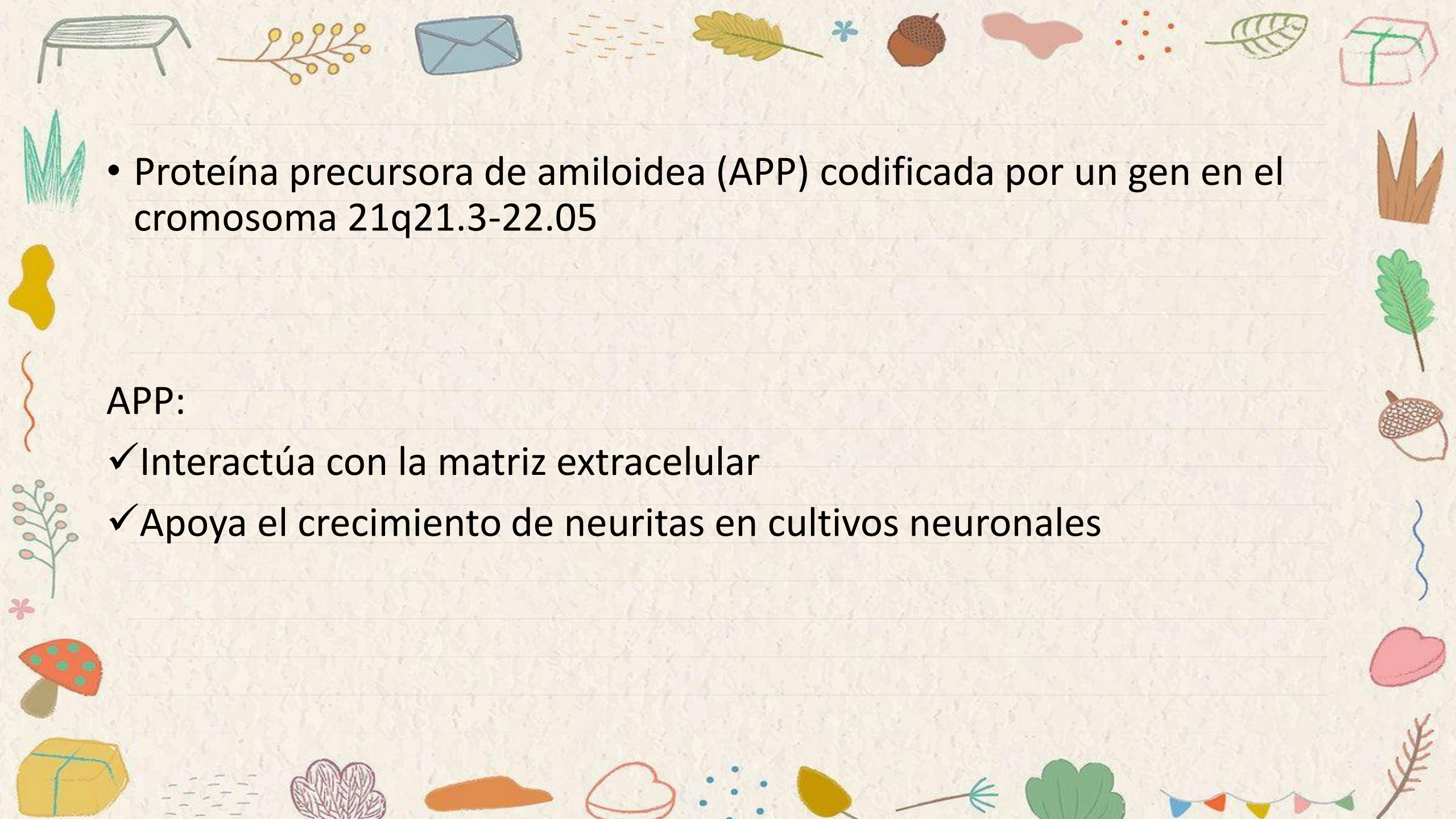


## A. Péptido $\beta$ amiloide ( $A\beta$ )



- Principal proteína en las placas neuríticas
- Derivada por proteólisis de una proteína de membrana
- Evidencia genética implica al  $A\beta$  en la patogenia de la enf. de Alzheimer



- 
- Proteína precursora de amiloidea (APP) codificada por un gen en el cromosoma 21q21.3-22.05

APP:

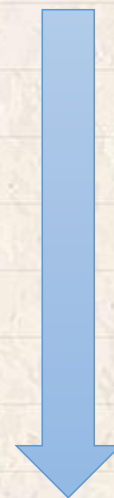
- ✓ Interactúa con la matriz extracelular
- ✓ Apoya el crecimiento de neuritas en cultivos neuronales



La mayoría de los px  
con trisomía 21



- Presenta cambios patológicos indistinguibles
- Sugiere tener una copia más del gen APP



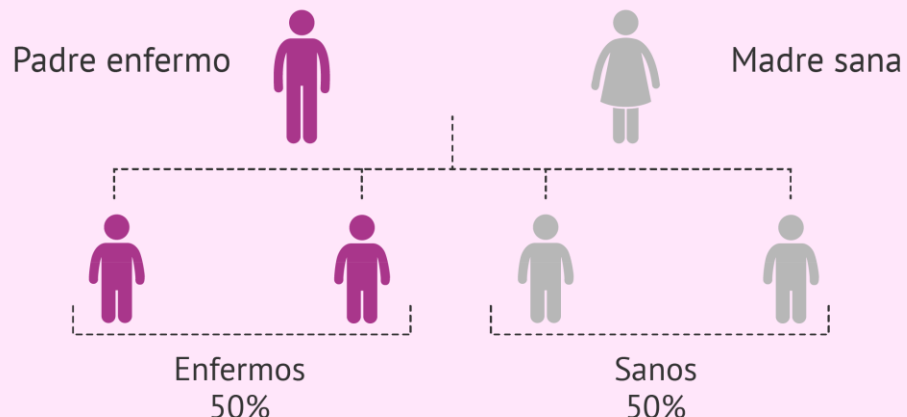
Incrementa el metabolismo de APP hacia A $\beta$



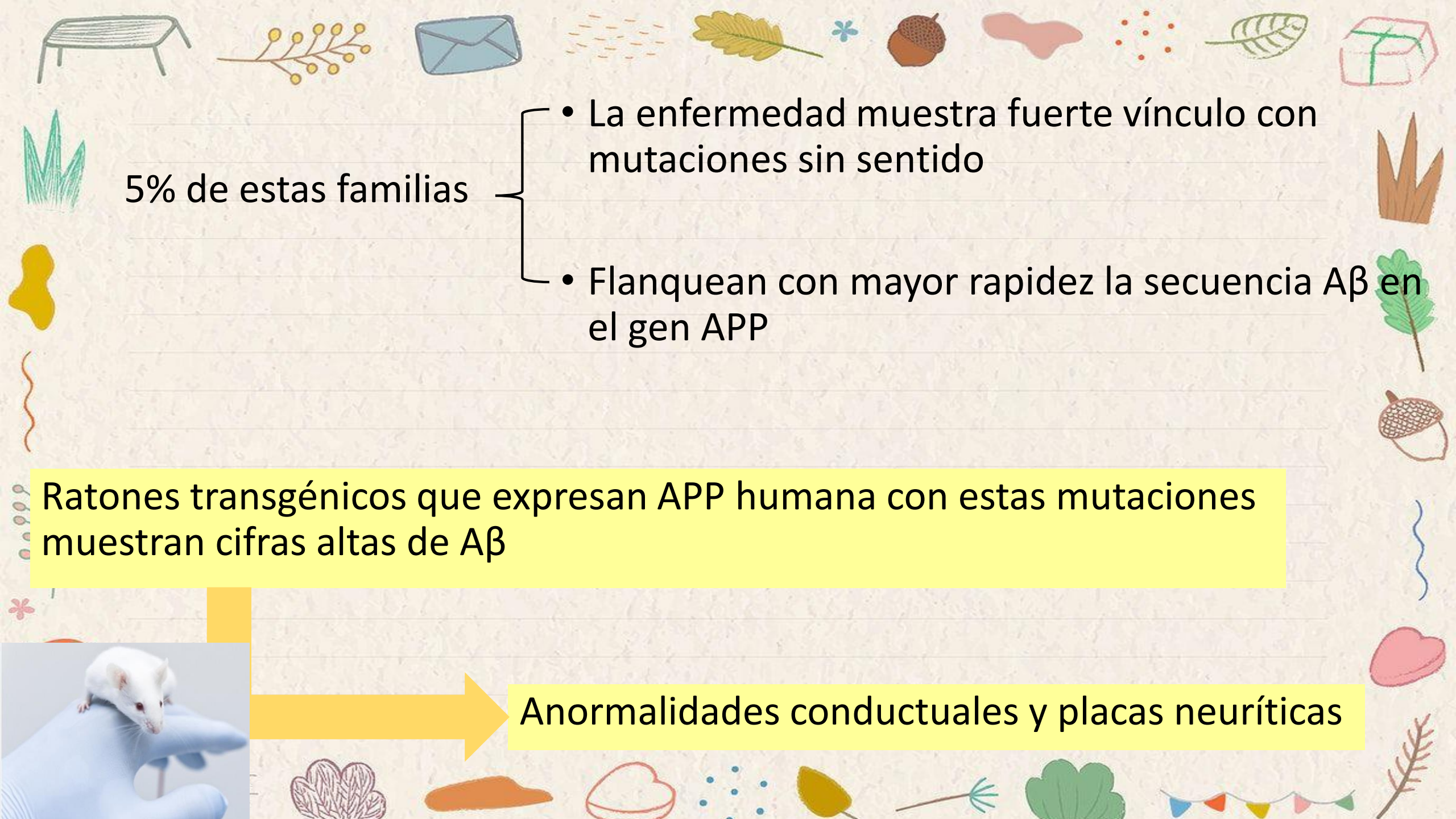


El 10% de los casos de enf. de Alzheimer

- Es familiar
- Inicio temprano
- Antes de los 65 años de edad
- Herencia autosómica dominante







5% de estas familias

- La enfermedad muestra fuerte vínculo con mutaciones sin sentido
- Flanquean con mayor rapidez la secuencia A $\beta$  en el gen APP

Ratones transgénicos que expresan APP humana con estas mutaciones muestran cifras altas de A $\beta$




Anormalidades conductuales y placas neuríticas





## Mutaciones de APP

- Dan aumento de la producción de todas las formas de A $\beta$
- Más en la forma de 42 aminoácidos larga
- A $\beta$ 42, que se autoagrega



Promueve la formación de placa

A partir de células de la microglía

- A $\beta$  tóxico para neuronas en cultivo
- Estimula producción de citocinas





Aβ



Desencadena la liberación de glutamato



A partir de células gliales



Puede dañar neuronas



Por medio de excitotoxicidad



Enlaza la producción incrementada de Aβ

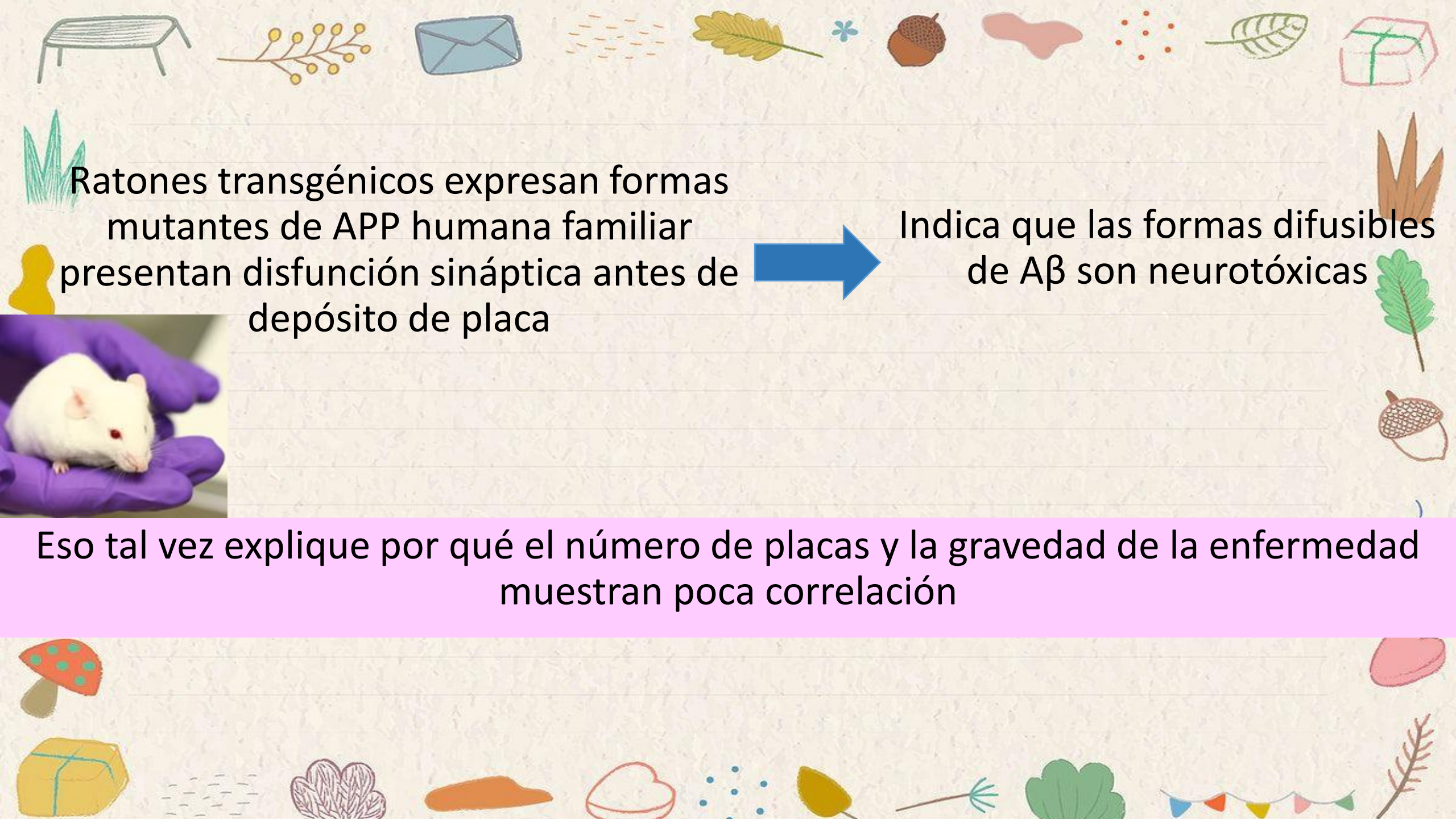


En particular Aβ42



Y sugiere que el Aβ da por resultado la neurodegeneración





Ratones transgénicos expresan formas mutantes de APP humana familiar presentan disfunción sináptica antes de depósito de placa



Indica que las formas difusibles de A $\beta$  son neurotóxicas



Eso tal vez explique por qué el número de placas y la gravedad de la enfermedad muestran poca correlación



## B. Presenilinas

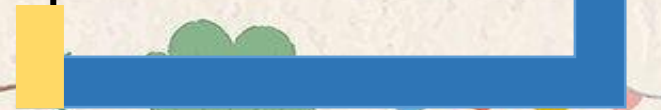
- Vías enzimáticas que regulan la formación de  $A\beta$

Proteasa anclada en la membrana BACE o enzima desdobladora de proteína precursora de amiloide  $\beta$  (BACE)

También conocida como beta-secretasa

Esta división genera un fragmento carboxilo terminal de 99 aminoácidos

Divide la APP en el amino terminal de la secuencia  $A\beta$





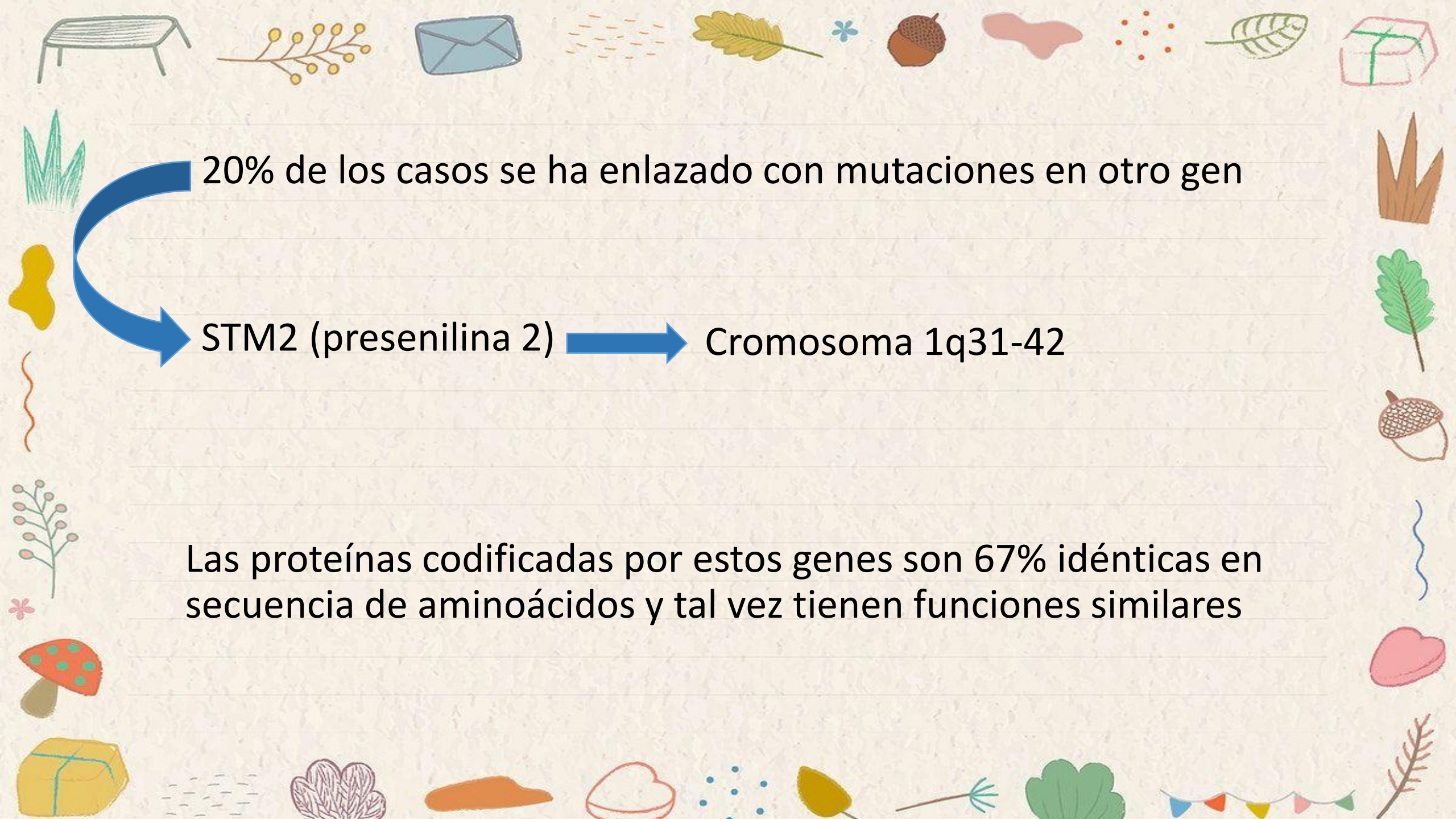
- Segunda actividad enzimática llamada  $\gamma$ -secretasa divide este fragmento para dar  $A\beta$

Alrededor de 70% de los casos familiares de enfermedad de Alzheimer

Se ha enlazado con mutaciones sin sentido en el gen PS-1/S182

Codifica para una proteína con siete dominios transmembrana (presenilina 1) en el cromosoma 14q24.3





20% de los casos se ha enlazado con mutaciones en otro gen

STM2 (presenilina 2) → Cromosoma 1q31-42

Las proteínas codificadas por estos genes son 67% idénticas en secuencia de aminoácidos y tal vez tienen funciones similares



- Presenilinas son subunidades de la  $\gamma$ -secretasa

Ratones mutantes que carecen de una u otra presenilina muestran función disminuida de  $\gamma$ -secretasa

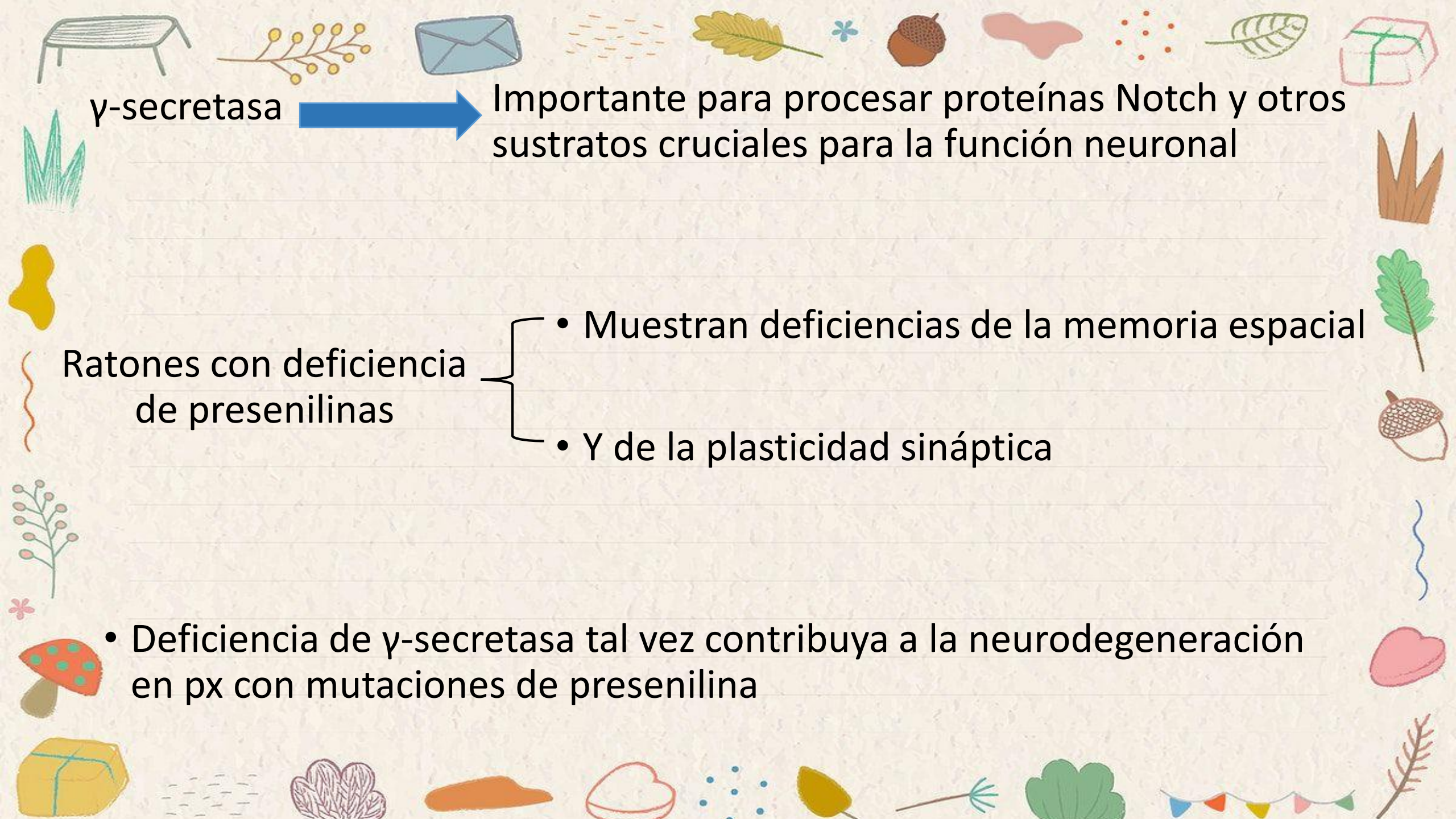


Mutaciones diseñadas

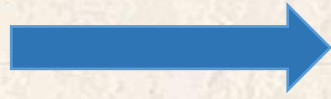
- ✓ Para inhibir la función de aspartil proteasa predicha de las presenilinas
- ✓ Eliminan la actividad de  $\gamma$ -secretasa

- Variantes mutantes de las presenilinas aumentan la producción de  $A\beta_{42}$





$\gamma$ -secretasa



Importante para procesar proteínas Notch y otros sustratos cruciales para la función neuronal

Ratones con deficiencia de presenilinas

- Muestran deficiencias de la memoria espacial
- Y de la plasticidad sináptica

- Deficiencia de  $\gamma$ -secretasa tal vez contribuya a la neurodegeneración en px con mutaciones de presenilina



## C. Apolipoproteína E

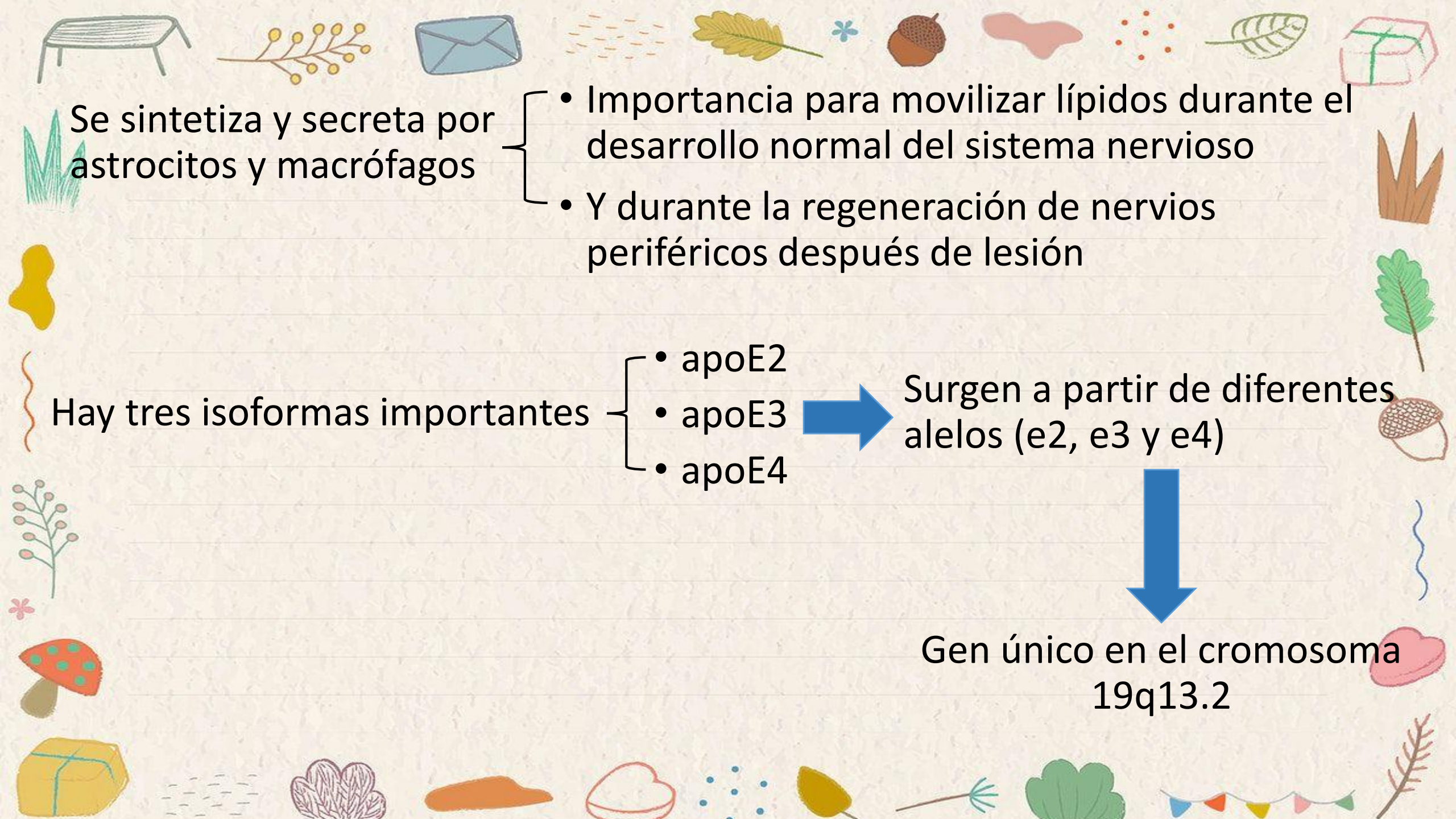
Mayoría de px con enfermedad de Alzheimer tiene más de 60 años de edad

- ✓ 50% de estos enfermos la isoforma e4 de la apolipoproteína E (apoE4)
- ✓ Se ha identificado como un factor de riesgo

apoE → Proteína de 34 kDa que media la unión de lipoproteínas al receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL)

↓  
Y la proteína vinculada con receptor de LDL (LRP)





Se sintetiza y secreta por astrocitos y macrófagos

- Importancia para movilizar lípidos durante el desarrollo normal del sistema nervioso
- Y durante la regeneración de nervios periféricos después de lesión

Hay tres isoformas importantes

- apoE2
- apoE3
- apoE4

Surgen a partir de diferentes alelos (e2, e3 y e4)

Gen único en el cromosoma 19q13.2

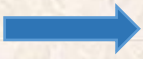




Alelo e3

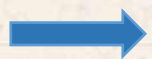
- Más frecuente
- Explica alrededor de 75% de los alelos

Alelo e2 y e4



De un 10 y 15%, de manera respectiva

Alelo e2

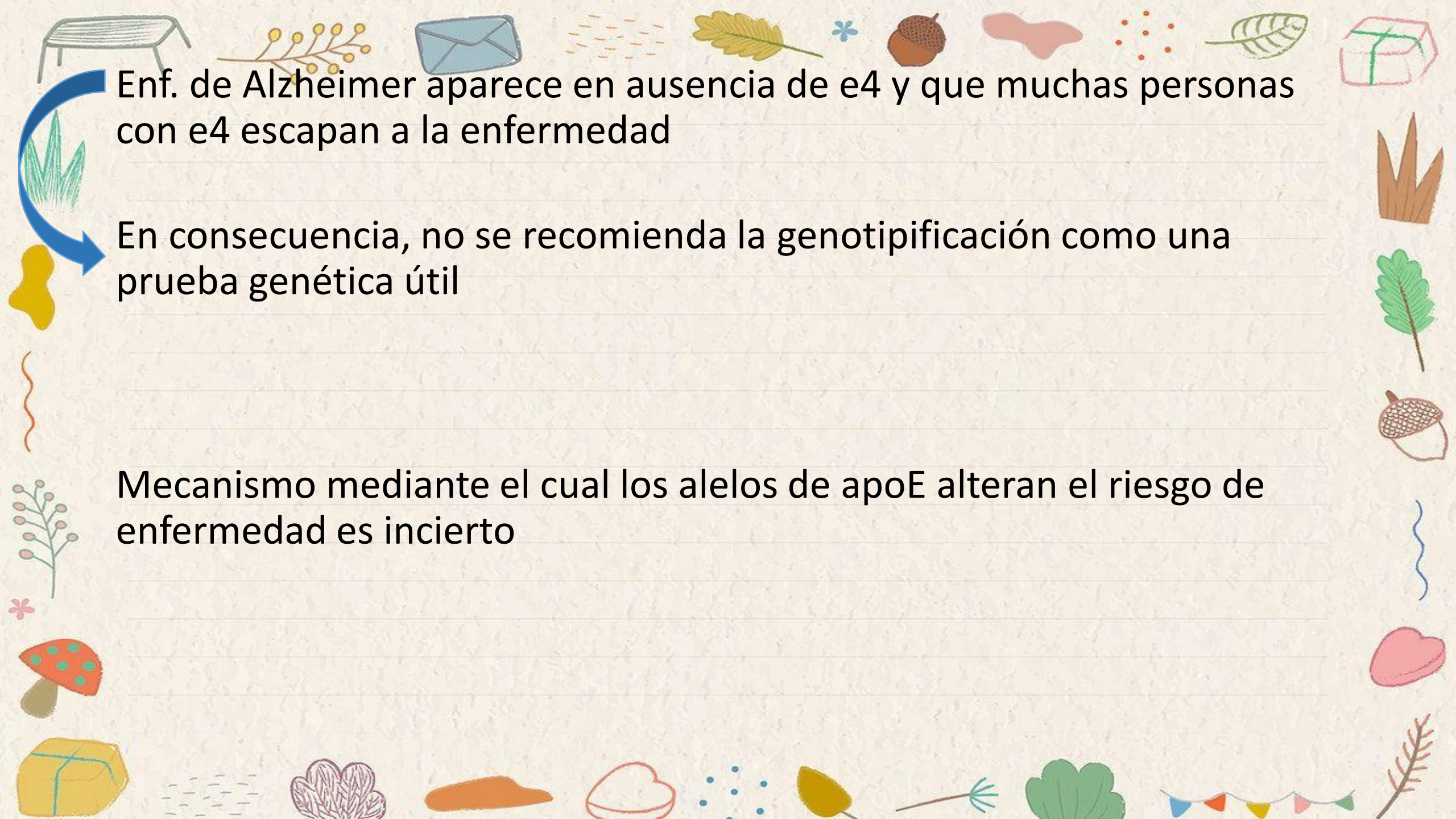


Herencia de e2 muestra vínculo con decremento del riesgo e inicio más tardío

Alelo e4

- Relaciona con incremento del riesgo
- Inicio más temprano de enfermedad de Alzheimer
- De inicio tardío tanto familiar como esporádica
- Relaciona con incremento del riesgo e inicio más temprano de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío tanto familiar como esporádica





Enf. de Alzheimer aparece en ausencia de e4 y que muchas personas con e4 escapan a la enfermedad

En consecuencia, no se recomienda la genotipificación como una prueba genética útil

Mecanismo mediante el cual los alelos de apoE alteran el riesgo de enfermedad es incierto





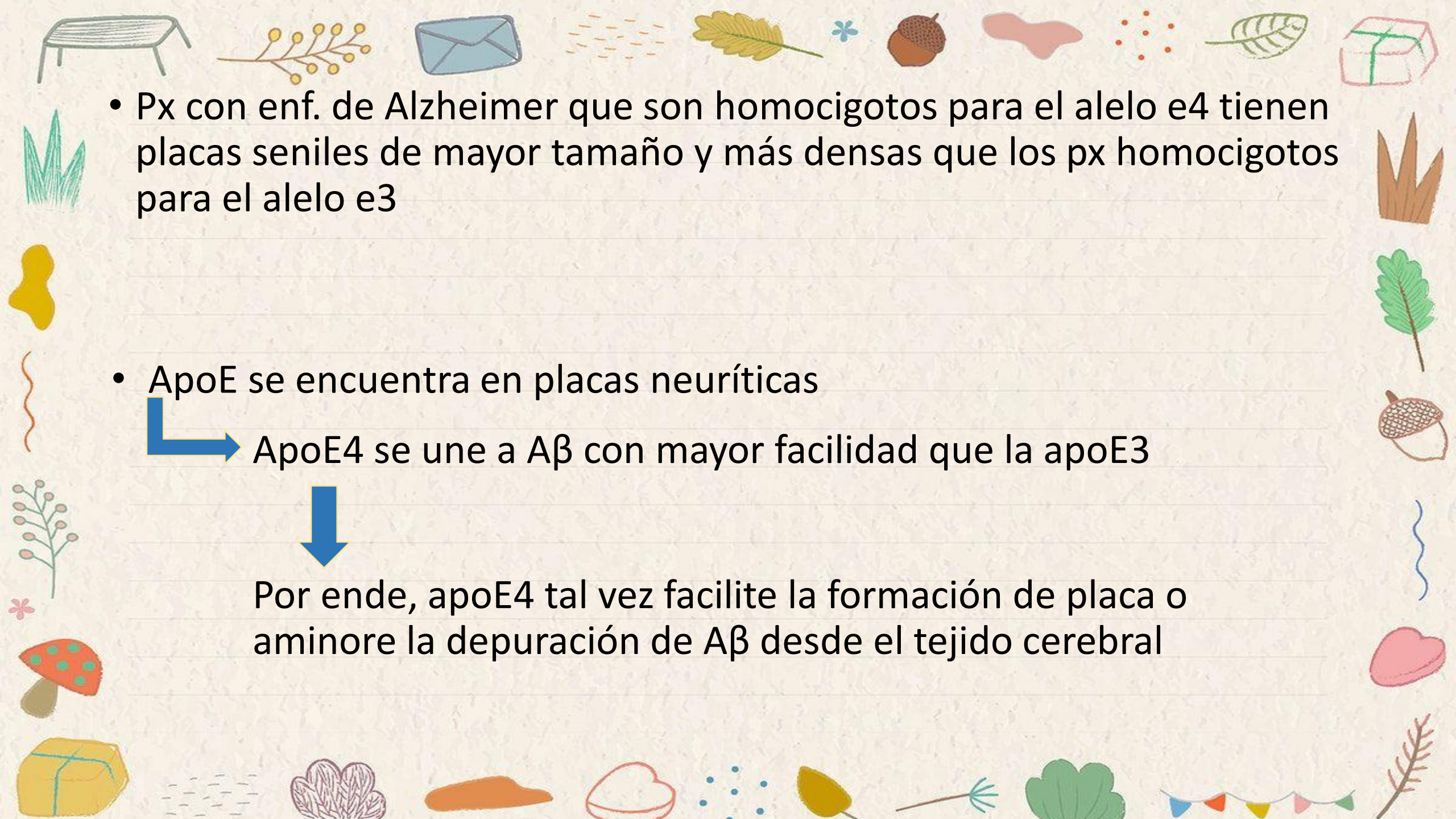
## En neuronas en cultivo

- ApoE3 aumenta el brote de neuritas

En presencia de lipoproteínas de muy baja densidad

- Mientras apoE4 inhibe el brote



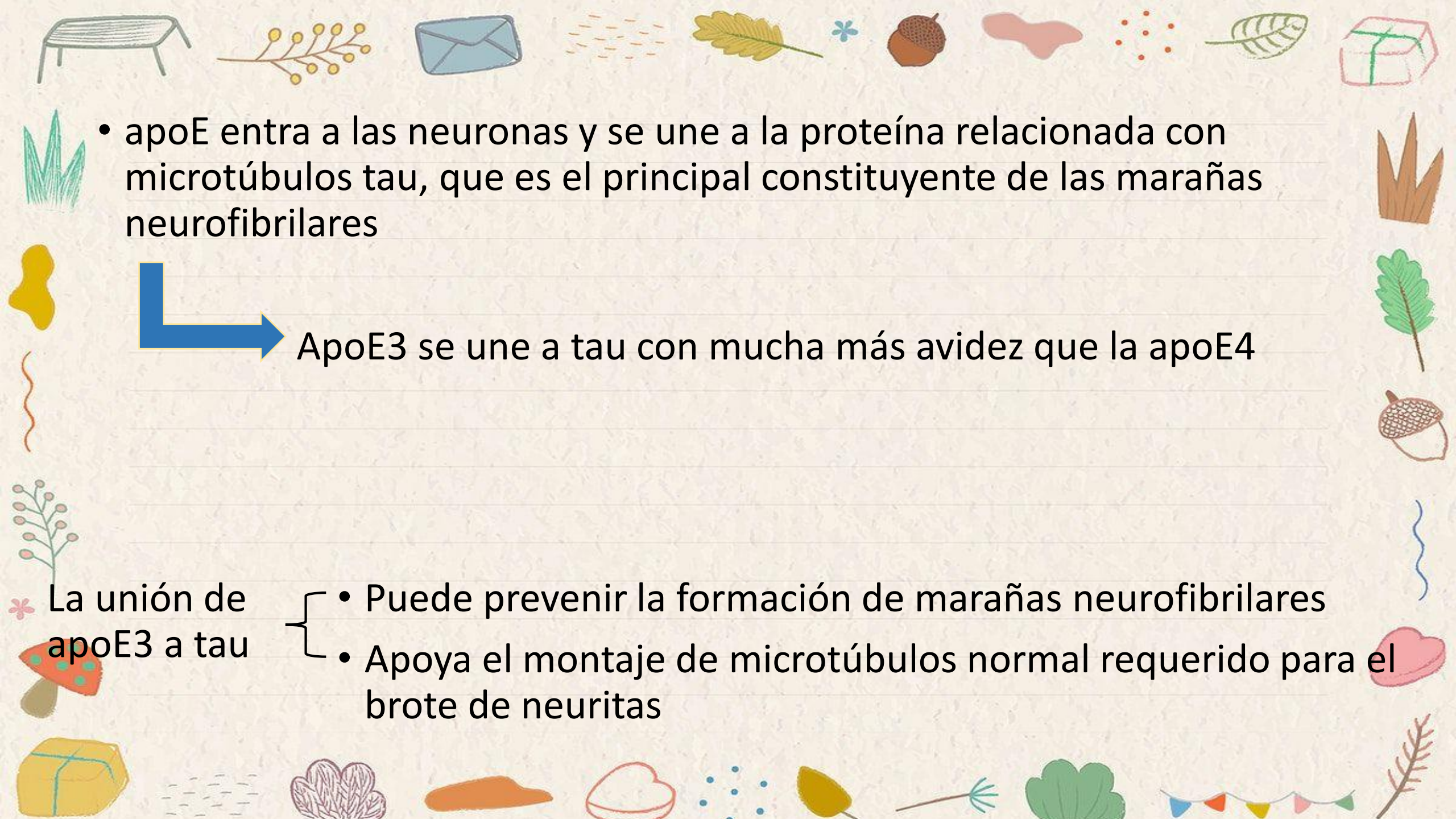
- 
- Px con enf. de Alzheimer que son homocigotos para el alelo e4 tienen placas seniles de mayor tamaño y más densas que los px homocigotos para el alelo e3

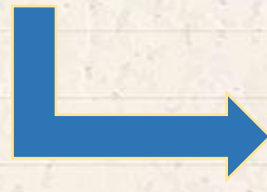
- ApoE se encuentra en placas neuríticas

↳ ApoE4 se une a A $\beta$  con mayor facilidad que la apoE3

↓  
Por ende, apoE4 tal vez facilite la formación de placa o aminore la depuración de A $\beta$  desde el tejido cerebral



- 
- apoE entra a las neuronas y se une a la proteína relacionada con microtúbulos tau, que es el principal constituyente de las marañas neurofibrilares



ApoE3 se une a tau con mucha más avidéz que la apoE4

La unión de apoE3 a tau

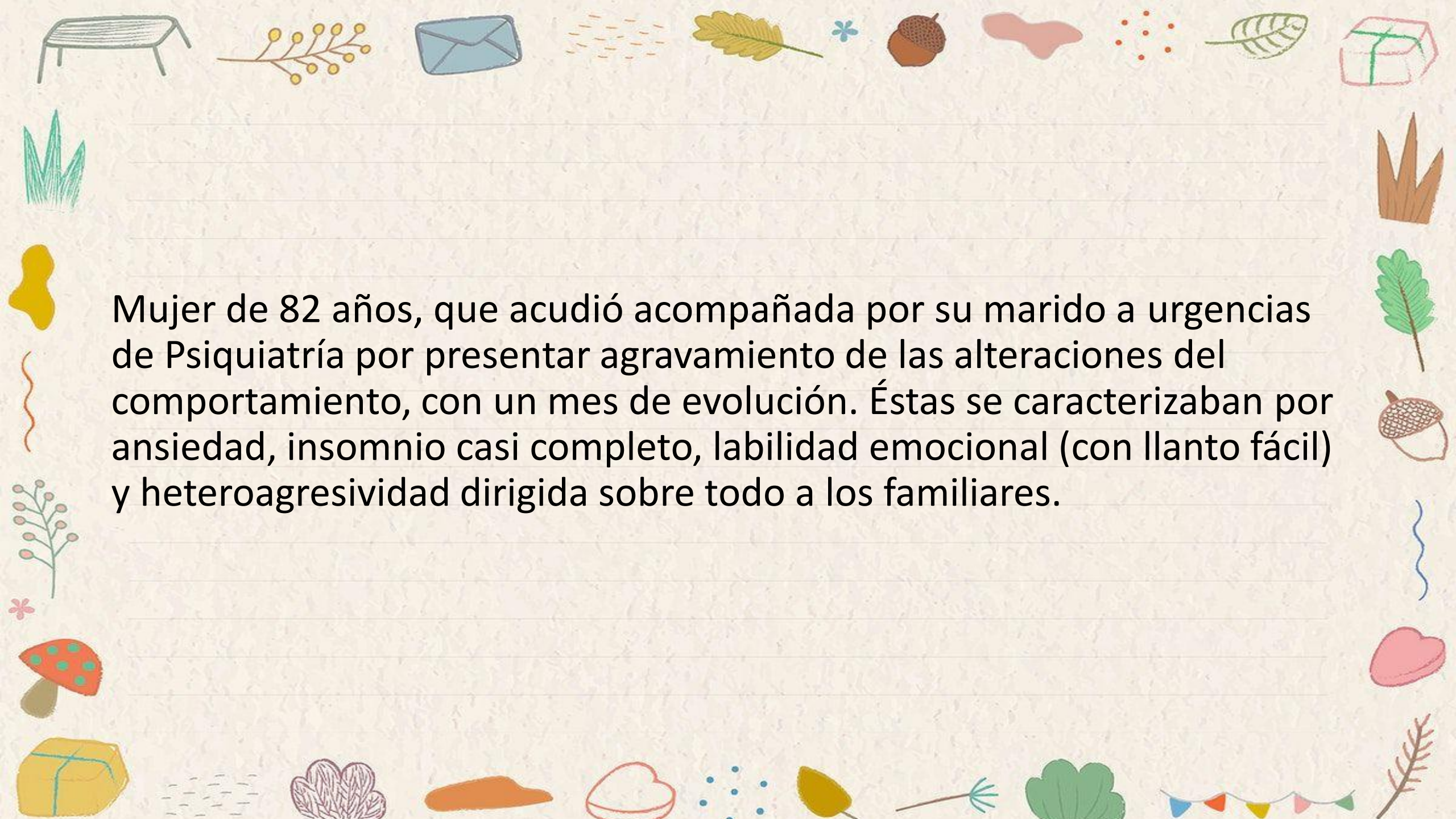
- Puede prevenir la formación de marañas neurofibrilares
- Apoya el montaje de microtúbulos normal requerido para el brote de neuritas





# CASO CLÍNICO





Mujer de 82 años, que acudió acompañada por su marido a urgencias de Psiquiatría por presentar agravamiento de las alteraciones del comportamiento, con un mes de evolución. Éstas se caracterizaban por ansiedad, insomnio casi completo, labilidad emocional (con llanto fácil) y heteroagresividad dirigida sobre todo a los familiares.





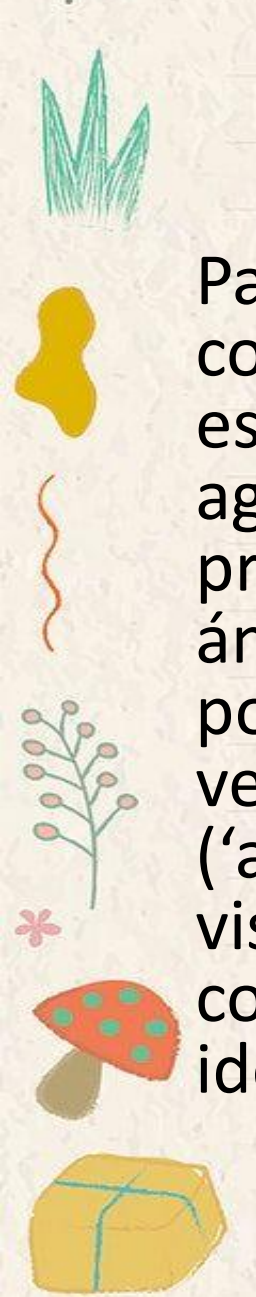
# Antecedentes médicos

Se incluían hipertensión arterial (HTA) de grado leve diagnosticada hacía 30 años, controlada con medicación y dieta; diabetes mellitus no insulino dependiente, detectada hacía 20 años y controlada con medicación; fibrilación auricular crónica, medicada con un digitálico hacía 20 años e hipocoagulada con warfarina; infarto agudo de miocardio (IAM), hacía 10 años y actualmente con angorestable, sin insuficiencia cardíaca; traumatismo craneoencefálico (TCE) hacía 10 meses, con múltiples focos de hemorragia intracraneal; y neoplasia de la mama derecha, con mastectomía hacía dos años. Sin historia familiar de enfermedad mental o psiquiátrica ni de enfermedad neurológica previa.





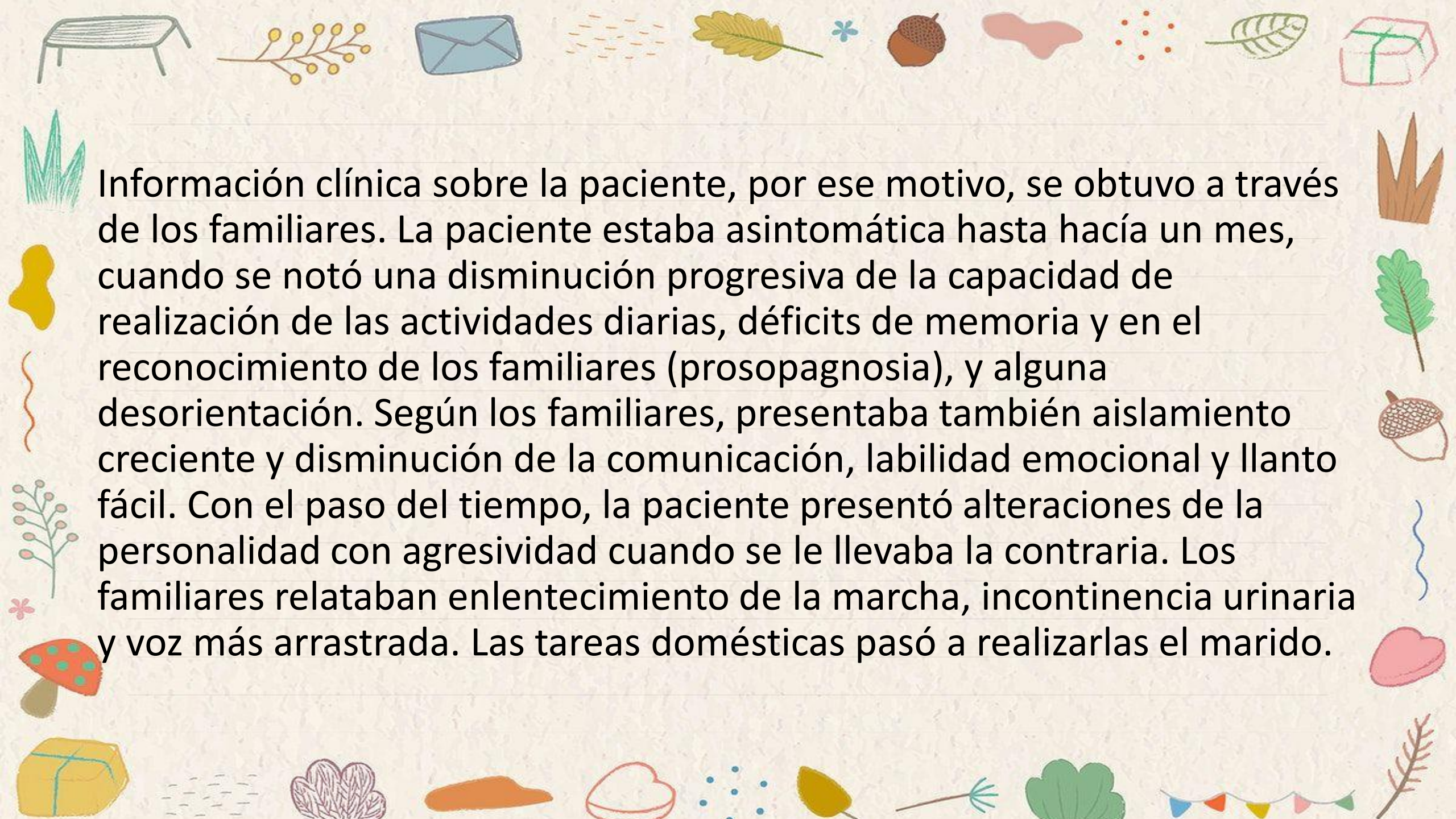
# Examen de estado mental



Paciente se presentaba vestida con ropa andrajosa, vigil, poco colaboradora, confusa y parcialmente desorientada en tiempo y espacio, con un comportamiento y actitud inadecuados y hetero agresividad verbal y física dirigida tanto a los familiares como a los profesionales de la salud. Afecto conservado, a pesar de un estado de ánimo ansioso y sub depresivo, y labilidad emocional (caracterizada por llanto fácil). Discurso coherente y lógico, pobre de contenido y a veces místico. Presentaba ideas delirantes paranoides y de perjuicio ('andan por ahí personas para robarme...') y actividad alucinatoria visual ('vi varios hombres allí en casa que querían tener relaciones conmigo...'). La paciente no presentaba insight ni juicio crítico para las ideas delirantes ni para su situación clínica.

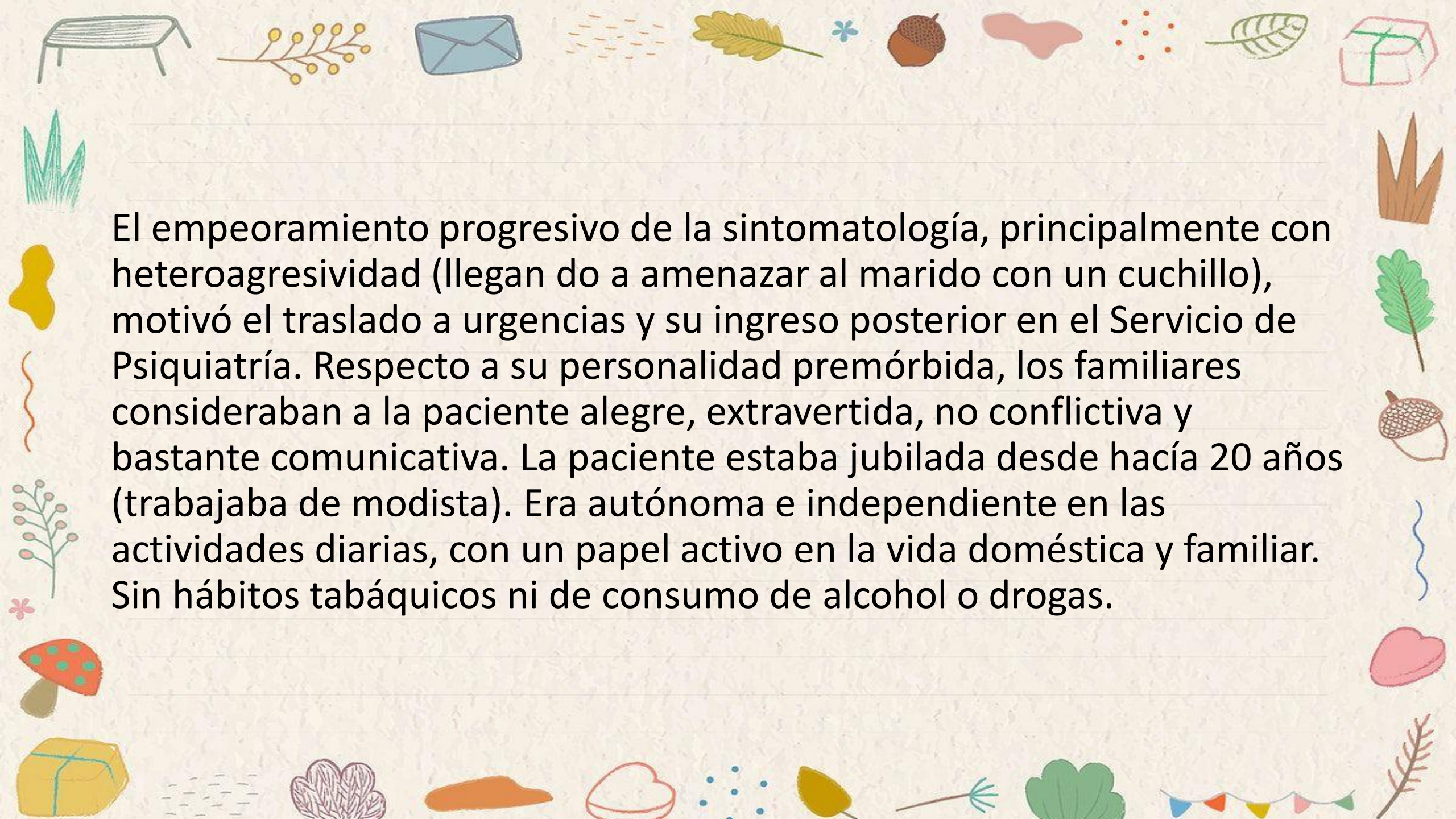






Información clínica sobre la paciente, por ese motivo, se obtuvo a través de los familiares. La paciente estaba asintomática hasta hacía un mes, cuando se notó una disminución progresiva de la capacidad de realización de las actividades diarias, déficits de memoria y en el reconocimiento de los familiares (prosopagnosia), y alguna desorientación. Según los familiares, presentaba también aislamiento creciente y disminución de la comunicación, labilidad emocional y llanto fácil. Con el paso del tiempo, la paciente presentó alteraciones de la personalidad con agresividad cuando se le llevaba la contraria. Los familiares relataban enlentecimiento de la marcha, incontinencia urinaria y voz más arrastrada. Las tareas domésticas pasó a realizarlas el marido.





El empeoramiento progresivo de la sintomatología, principalmente con heteroagresividad (llegan do a amenazar al marido con un cuchillo), motivó el traslado a urgencias y su ingreso posterior en el Servicio de Psiquiatría. Respecto a su personalidad premórbida, los familiares consideraban a la paciente alegre, extravertida, no conflictiva y bastante comunicativa. La paciente estaba jubilada desde hacía 20 años (trabajaba de modista). Era autónoma e independiente en las actividades diarias, con un papel activo en la vida doméstica y familiar. Sin hábitos tabáquicos ni de consumo de alcohol o drogas.






# Examen físico

Se encontraba hemodinámicamente estable y apirética, sin quejas cardiorrespiratorias, gastrointestinales, urinarias u otras.

Neurológicamente se mostraba apática, con escasa iniciativa verbal y motora, y marcha lenta, sin desequilibrios. Ligeramente disártrica. Sin fasciculaciones, ni alteraciones de los reflejos osteotendinosos profundos o de los pares craneales.

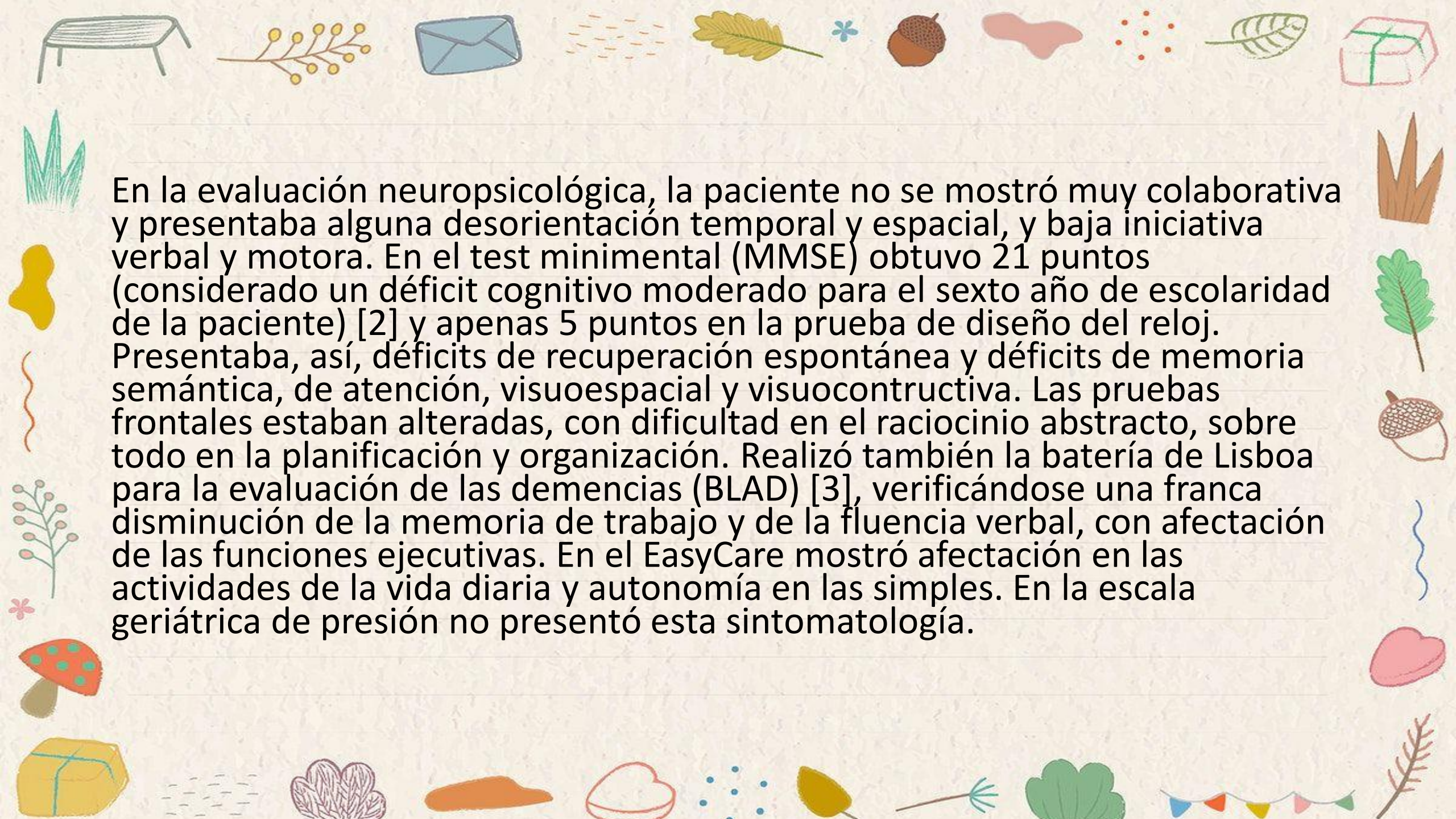




# Diagnostico

Se realizó un hemograma completo, ionograma, función renal, función hepática, función tiroidea, ácido fólico, vitamina B12, proteína C reactiva y análisis sumario de orina tipo II, con resultados dentro de la normalidad. El estudio de la coagulación estaba dentro de los parámetros normales, teniendo en cuenta el control con warfarina. Los marcadores del virus de inmunodeficiencia humana, de hepatitis B y C y de sífilis eran normales, así como el rastreo de drogas/alcoholemia. Radiografía de tórax y electroencefalograma sin alteraciones relevantes. La tomografía computarizada (TC) cerebral mostró lesiones secuelas córtico-subcorticales en las fosas temporales, con mayor extensión a la derecha, atrofia córtico sub cortical, leucoencefalopatía isquémica frontal y parietal, y señales difusas de aterosclerosis vertebrobasilar y carotídea.





En la evaluación neuropsicológica, la paciente no se mostró muy colaborativa y presentaba alguna desorientación temporal y espacial, y baja iniciativa verbal y motora. En el test minimal (MMSE) obtuvo 21 puntos (considerado un déficit cognitivo moderado para el sexto año de escolaridad de la paciente) [2] y apenas 5 puntos en la prueba de diseño del reloj. Presentaba, así, déficits de recuperación espontánea y déficits de memoria semántica, de atención, visuoespacial y visuoconstructiva. Las pruebas frontales estaban alteradas, con dificultad en el raciocinio abstracto, sobre todo en la planificación y organización. Realizó también la batería de Lisboa para la evaluación de las demencias (BLAD) [3], verificándose una franca disminución de la memoria de trabajo y de la fluencia verbal, con afectación de las funciones ejecutivas. En el EasyCare mostró afectación en las actividades de la vida diaria y autonomía en las simples. En la escala geriátrica de presión no presentó esta sintomatología.





# Bibliografía:

- Hammer, Gary D, and Stephen J Mcphee.  
Fisiopatología de La Enfermedad: Una Introducción a  
La Medicina Clínica. México, D.F., Mc Graw Hill, 2019.