

Enfermedad de Alzheimer

Juan José Banegas-Juárez
Integrante de la Sociedad Universitaria de Neurociencias
Estudiante de quinto año de Medicina y Cirugía



La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia entre los adultos mayores. Es una enfermedad de compleja patogenia, a veces hereditaria, que se caracteriza desde el punto de vista anatómico por pérdida de neuronas y sinapsis y por la presencia de placas seniles y de degeneración neurofibrilar.

Clínicamente se expresa como una demencia de inicio insidioso y lentamente progresiva, que habitualmente comienza con fallas de la memoria reciente. El paciente termina postrado en cama, totalmente dependiente de quienes le rodean.¹



Esta es una patología de alta frecuencia que afecta principalmente a los adultos mayores de 65 años de edad. En Estados Unidos y Europa, las demencias tienen una prevalencia estimada de 1 a 5% en los mayores de 65 años, cifra que se va duplicando cada 4 años, hasta alcanzar una tasa de 30% a los 80 años.

PATOLOGIA

En la EA se observa una pérdida selectiva de neuronas en el hipocampo y la corteza. Los cerebros de los pacientes con EA muestran dos lesiones características: las placas seniles o de amiloide, que son extracelulares, y los ovillos neurofibrilares formados por proteína Tau hiperfosforilada, intracelulares.

De hecho, en los individuos con EA, la correlación entre la densidad de placas de amiloide y la severidad de la enfermedad es pobre. Por otro lado, si bien la aparición de los ovillos neurofibrilares muestra una correlación buena con el deterioro cognitivo, parece ser un evento más

tardío.²

Estrés Oxidativo en Alzheimer

La formación de radicales libres de oxígeno es fisiológico y se asocia a la respiración mitocondrial o a la respuesta inmune. En situaciones como el envejecimiento y procesos inflamatorios, este mecanismo de defensa pierde su eficiencia. El estrés oxidativo parece jugar un papel importante en la EA, aunque aún se discute si es un mecanismo causal o si sólo estaría envuelto en la propagación del daño.

El estrés oxidativo es especialmente importante en el Sistema Nervioso Central (SNC) debido a que el cerebro tiene un contenido alto de lípidos, incluyendo muchos ácidos grasos poli-insaturados factibles de ser oxidados; es importante hacer notar también su alto consumo de oxígeno. En un estudio realizado se encontró que pacientes con EA en estadios leve, moderado y avanzado, ya existe un estrés oxidativo superior que en personas sin la enfermedad.

La deposición de la proteína β -amiloide induce una respuesta inflamatoria local y la activación de la microglia; esta actividad se ve asociada directamente al proceso lesivo neuronal por ser una gran fuente de radicales libres de oxígeno, contribuyendo a aumentar el estrés oxidativo y sus efectos neurodegenerativos.³

Envejecimiento y Enfermedad de Alzheimer

La edad es el factor de riesgo más importante para la EA. La prevalencia de esta demencia aumenta en forma exponencial en la población de individuos mayores de 65 años. Este dato se debería tener permanentemente en cuenta si se quieren entender los procesos biológicos subyacentes a la EA, ya que existe una similitud importante entre esta y algunas alteraciones asociadas al envejecimiento. Se ha descrito que citoquinas pro-inflamatorias como interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral β (TNF- β) o sus receptores aumentan con la edad.

Exposición al Aluminio y Alzheimer

El aluminio (Al) es un metal ubicuo en el medio y el más abundante en la

corteza terrestre, apareciendo siempre combinado con otros elementos. Es liberado al medio por procesos naturales como erosión del suelo y erupciones volcánicas y por acciones antropogénicas. Las actividades industriales, como la fundición, son el origen principal de los vertidos al ambiente; sin embargo, el uso de aluminio también está extendido en la industria alimenticia y en el tratamiento del agua potable. La dosis semanal recomendada por la FAO para una persona adulta de 60 kilogramos de peso es de 420 mg/día.⁴

1.- Exposición por los alimentos:

La mayor parte de la ingesta de este elemento proviene de la alimentación a través de diferentes fuentes: el contenido natural del metal en los alimentos, el contenido del elemento en el agua para cocinar y beber y el uso de alimentos elaborados que contienen aluminio como sustancias conservantes y colorantes. La cantidad ingerida depende en gran medida del alimento, del tipo de procesado y envasado y del área geográfica en la que han crecido los vegetales. La preparación y almacenaje de alimentos en envases de aluminio puede aumentar su contenido, especialmente si se trata de alimentos ácidos, salados o

alcalinos. Los pacientes con enfermedad avanzada deben llevar una dieta y ciertas medidas básicas de alimentación para la adaptación de la enfermedad.⁵

2.- Exposición a través del agua de consumo:

El agua de consumo es purificada (para la mayoría de los pacientes), con sulfato de aluminio como coagulante, el cual ayuda a eliminar el color y la turbidez producida por las partículas suspendidas. El agua que principalmente es tratada por este proceso es la procedente de aguas superficiales, ya que presenta mayores cantidades de partículas en suspensión. La OMS estima que el aluminio contenido en el agua de consumo puede contribuir a aumentar la ingesta en 4,0 mg Al/ día.⁴

3.-Exposición laboral

Los trabajadores de la industria del aluminio (los trabajos de producción, fabricación y soldadura de aluminio) pueden estar expuestos a concentraciones importantes del mismo. Se ha sugerido que este grupo de trabajadores, los cuales presentan niveles de aluminio en suero y en orina ligeramente incrementados, podrían presentar una respuesta fisiológica

sistémica de absorción y eliminación de dicho elemento.

4.- Otros

Algunos autores consideran también como fuente de aluminio el aire, aunque la cantidad de las partículas es muy pequeña y éstas son de gran tamaño y no pasan el árbol bronquial, por esa razón no son una fuente importante de exposición. También se considera que algunos medicamentos que contienen aluminio, como los antiácidos y analgésicos, pueden aumentar su incorporación.

Variabilidad y Variantes de la Enfermedad de Alzheimer

Podemos señalar 6 formas: a) Curso rápido o lento, b) Formas esporádicas y hereditarias, c) Formas precoces o tardías, d) EA con alteraciones neuropsiquiátricas, e) Formas asimétricas, focales y atípicas y f) Formas mixtas.⁶

a. Curso rápido o lento. Varios factores influyen en la sobrevida de la AE, entre los que se encuentran la severidad de la demencia al momento de la consulta, un curso acelerado y consulta tardía, (aunque ésta última puede deberse a factores sociales). Otros indicadores de sobrevida breve son la aparición

precoz de signos extra piramidales o frontales, alteraciones de la marcha y caídas. También influye la edad de inicio; existen formas preseniles de evolución rápida, pero por razones médicas generales, en un paciente de 65 años se espera una sobrevida de 8,3 años; en otro de 90 sólo de 3,4 años. Según algunos estudios la mujer sobrevive más que el hombre.

b. Formas esporádicas y familiares. La EA es hereditaria en 1% de los casos. Hay 3 genes cuyas mutaciones pueden expresarse con el fenotipo EA: el gen de la proteína precursora del amiloide (PPA) en el cromosoma 21 (responsable de la asociación entre EA y síndrome de Down), el gen de la presenilina 1 (PS1) en el cromosoma 14 y el de la presenilina 2 (PS2) en el cromosoma 1. En estas mutaciones existe una sobreproducción de beta-amiloide, que se encuentra elevado en el plasma.

En la EA tardía (90 ó 95% de los casos), la historia familiar es un factor de riesgo, probablemente por herencia multifactorial poligénica. La degeneración neurofibrilar es importante en la EA, pero no se han encontrado mutaciones de proteína Tau como causa de ella. Esto permitiría

suponer que en su patogenia es más importante el beta-amiloide o que la degeneración neurofibrilar es un fenómeno más tardío.

c. EA senil y presenil. El límite arbitrario entre las formas seniles y preseniles son los 65 años; el origen de esta distinción tiene sólo razones históricas, ambas son EA. Sin embargo hay algunas diferencias. Las más importantes, clínicamente, son las consecuencias familiares. De hecho, si el paciente es añoso y tiene hijos adultos, éstos son capaces de enfrentar la situación; en uno de 50 ó 60 años sus hijos adolescentes serán incapaces de hacerlo.

Las formas hereditarias generalmente son preseniles y a veces de evolución rápida. Es discutible si el compromiso del lenguaje es más importante en las formas preseniles. Algunas formas preseniles hereditarias se asocian a mioclonías, paraparesia espástica, distonía y disartria.

d. Formas neuropsiquiátricas. En algunos pacientes destacan los síntomas neuropsiquiátricos. Algunos autores han encontrado apatía (72%), agitación (60%), ansiedad (48%), irritabilidad (42%), disforia (38%), conducta

motora aberrante (38%), desinhibición (36%), delirio lúcido (22%), alucinaciones (10%) y euforia (8%).

La depresión puede confundirse con apatía pero presenta vivencias de tristeza, desesperanza y desvalorización personal y no sólo pérdida de iniciativa. Se acompaña de quejas, negativismo, inquietud, agresividad y mayor deterioro cognitivo (que puede mejorar con el tratamiento). Por otra parte, la depresión sin EA puede asociarse a involución hipocámpica y deterioro cognitivo y es factor de riesgo de demencia. Las pseudo demencias depresivas, recuperadas con el tratamiento, años después pueden evolucionar hacia una demencia orgánica.

e. Formas asimétricas, focales y atípicas. En las formas asimétricas la involución predomina en un hemisferio; en las focales existe un defecto focal progresivo. También existen variantes frontales y posteriores y formas atípicas en que la EA simula otras afecciones.

Hay casos en que predominan los defectos visuoespaciales, que pueden ser los primeros síntomas⁷ por mayor

compromiso del hemisferio derecho; existen otros en que predominan defectos lingüísticos por mayor compromiso del hemisferio izquierdo.

En la atrofia cortical posterior destaca el compromiso precoz de las áreas posteriores. En una proporción variable se afectan las áreas o vías occípito-parietales y presentan simultagnosia, ataxia óptica y parálisis psíquica de la mirada; la lesión de las áreas occípito-temporales se expresa como alexia sin agrafia, agnosia visual y prosopagnosia. La mayoría de los casos autopsiados mostraba una EA.

f. Demencias mixtas. La EA puede asociarse a otras afecciones: vasculares, Enfermedad de Parkinson, Demencia por Cuerpos de Lewy difusos (DCL), Síndrome de Down y otras. La asociación de EA y lesiones vasculares es muy frecuente y puede influir en la sintomatología. Un paciente con EA puede sufrir una hemorragia o infarto cerebral, con agravación de su cuadro clínico. Por otra parte, en pacientes que tienen EA es frecuente encontrar en Tomografía Axial Computada (TAC) o Resonancia Magnética (RMN) una hipodensidad periventricular por microangiopatía isquémica y, a veces, infartos lacunares o incluso

territoriales. Estos pacientes suelen ser más viejos, con demencia más severa, pero con menos patología de EA. Sin considerar la angiopatía amiloidea, la mitad de los pacientes con EA clínica muestra en la autopsia lesiones vasculares de severidad variable: lagunas, leucoencefalopatía, infartos o hemorragias recientes o antiguas.

Los factores de riesgo vascular (hipertensión arterial no controlada, Diabetes Mellitus, dislipidemias, hiperhomocisteinemia) aumentan el riesgo de demencia. Los pacientes con el alelo ApoE4 tienen más riesgo de hipercolesterolemia y mayor producción de beta-amiloide; el uso de estatinas corrige la dislipidemia y favorecería la vía no amiloidogénica de la PPA. El aumento de beta amiloide en el plasma se ha asociado a lagunas y lesiones isquémicas de sustancia blanca, pero sólo en portadores de ApoE4, que tendría un rol patogénico en el daño vascular. La angiopatía amiloide (por beta-amiloide; existen otras por distintos péptidos) se asocia con frecuencia a EA familiar o esporádica. Puede expresarse como hemorragias o infartos córtico-subcorticales de pequeño tamaño, a veces recurrentes, que contribuyen a la demencia.

Diagnóstico precoz de Alzheimer

En primer lugar, si se tratara de una enfermedad de Alzheimer, se ha demostrado que los anticolinesterásicos pueden retrasar de modo significativo el deterioro cognitivo. Es cierto que ese retraso es transitorio y no se observa en todos los casos y, que a la larga, la enfermedad va a continuar su curso inexorable. Sin embargo, la eficacia de los fármacos es mayor en las etapas iniciales de la enfermedad y muchas personas se interesan en optar a esa posibilidad. Por otra parte, también se ha demostrado que los anticolinesterásicos pueden producir una mejoría en los trastornos conductuales de estos pacientes.

En segundo lugar, en las demencias iniciales el cuadro clínico se complica por las consecuencias de los errores de los pacientes y de quienes los rodean. En efecto, el paciente puede cometer errores en sus actividades habituales por las fallas de memoria o del juicio. Si no se ha diagnosticado la enfermedad estos errores suelen ser severamente criticados por sus familiares o compañeros de trabajo, causando conflictos interpersonales importantes. Además, los errores pueden significar accidentes y pérdidas

materiales de mayor o menor consideración. Estos conflictos y pérdidas pueden evitarse si se ha hecho el diagnóstico, seguido de una adecuada orientación familiar.

El tercer argumento para señalar la importancia del diagnóstico precoz es la existencia de afecciones demenciantes susceptibles de una terapia específica y eficaz. Aún cuando sean infrecuentes, el diagnóstico precoz de un tumor cerebral, de una encefalopatía portal, de un hipotiroidismo, una pseudo demencia depresiva y otras afecciones que en etapas iniciales pueden ser confundidas con una enfermedad de Alzheimer, puede tener gran importancia.

Finalmente, el diagnóstico precoz de una enfermedad cerebral progresiva, realizado antes de que la pérdida del juicio sea total, puede permitir que el paciente participe en las decisiones sobre su futuro. Esto significa respetar la autonomía de la persona enferma, autonomía que es uno de los pilares básicos de la bioética. Existen muchos casos en que la familia oculta el diagnóstico al paciente para evitarle la angustia de conocer el futuro; pero esta decisión no puede ser tomada antes de conocer el diagnóstico.⁸

Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

El tratamiento presente de la EA ha estado principalmente orientado a corregir la disrupción de la neurotransmisión. Dos neurotransmisores, la acetilcolina y el glutamato, están relacionados con la función de memoria y aprendizaje y han sido objeto de intervención farmacológica. Los propósitos de la terapia colinérgica se han orientado en disponer de precursores de la acetilcolina, al estimular con agonistas pre- y post-sinápticos o al inhibir las colinesterasas, destructoras de la acetilcolina.

Los Inhibidores de la Colinesterasa (AChEI), que inhiben la degradación de la acetilcolina a nivel del espacio sináptico, perduran hasta el día de hoy como las formas de tratamiento más



aceptadas. La primera de estas drogas utilizadas fue la tacrina. Este medicamento presentaba varios inconvenientes en su uso, como la frecuencia de la administración, que debe ser cada 6 h, la metabolización exclusivamente hepática, lo que conlleva interacciones medicamentosas y hepatotoxicidad, y además, frecuentes efectos adversos gastrointestinales. Tacrina actualmente está en desuso y se reservaría únicamente para los pacientes que no toleran ninguno de los nuevos AChEI.

La segunda generación de AChEI, orientada especialmente al tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer leve a moderada, incluye al donepezilo y la rivastigmina. El donepezilo se metaboliza en el hígado por las isoenzimas 2D6 y 3A4 del sistema citocromo P450, por lo que son relevantes algunas interacciones medicamentosas, debiendo usarse con precaución en insuficiencia hepática y renal. Como los principales efectos adversos son gastrointestinales, se aconseja administrarlo junto con las comidas.

El tercer AChEI aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento sintomático de la

enfermedad de Alzheimer fue la **rivastigmina**, droga que además inhibe la butirilcolinesterasa. Su metabolización no requiere del citocromo P450 y ocurre primariamente por la propia colinesterasa. Algunos autores concluyeron que la rivastigmina era beneficiosa en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada.

La galantamina, última droga anticolinesterásica aprobada por la FDA, posee un mecanismo de acción dual que consiste en la inhibición de acetilcolinesterasa y la modulación de un receptor nicotínico presináptico, lo que promovería una mayor liberación del neurotransmisor. El porcentaje de efectos adversos gastrointestinales fue similar al de los otros anticolinesterásicos con un beneficio terapéutico también comparable.

Los pacientes que responden logran mantenerse cercanos a la línea de base hasta por lo menos 12 a 18 meses de tratamiento, tanto en mediciones cognitivas como en no cognitivas. Se ha observado que aquellos individuos con inicio tardío del tratamiento suelen tener una respuesta inferior a aquellos con un inicio precoz. Algunos estudios

recientes sugieren que los AChEI pueden también tener, además de los efectos paliativos o sintomáticos, leves efectos enlentecedores de la progresión de la enfermedad.

El segundo neurotransmisor directamente intervenido en la enfermedad de Alzheimer ha sido el glutamato. La memantina, recientemente aprobada por la FDA como la única droga para ser utilizada en enfermedad de Alzheimer moderada a severa, actúa a través de la neuromodulación del glutamato.⁹ Esta droga impide, por una parte, la excitotoxicidad neuronal que provoca el exceso crónico de glutamato; así mismo promueve su actividad fisiológica en el receptor NMDA, vinculado a mecanismos de aprendizaje. Es un medicamento de vida media corta, que experimenta escasa metabolización hepática, tiene mínima interacción con el sistema citocromo P450 y su excreción fundamentalmente es renal, lo que exige cierta precaución en pacientes con insuficiencia renal. En un ensayo randomizado, doble ciego controlado con placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa, el grupo tratado con memantina mostró significativo

enlentecimiento en la tasa de declinación funcional y también en la cognitiva. El problema más frecuente con el tratamiento es la falta de adherencia por parte del paciente. Algunos estudios han propuesto evitar la polifarmacia, usar fármacos de vida media larga y ajustar el esquema de tratamiento al paciente.¹⁰

Bibliografía

1. Donoso A. (2003). **La Enfermedad de Alzheimer**. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.* nov. 2003, vol.41 supl.2, Pág. 13-22. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272003041200003&lng=es&nrm=iso].
2. von Bernhardt R. (2005). **Mecanismos Neurobiológicos de la Enfermedad de Alzheimer**. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.* jun. 2005, vol.43, no.2, Pág. 123-132. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272005000200005&lng=es&nrm=iso].
3. Zafrilla P, Morillas J, Mulero J, Xandri JM, Santo E, Caravaca G. (2007) **Estrés Oxidativo en Enfermos de Alzheimer en Diferentes Estadios de la Enfermedad**. *Nutr. Hosp.* Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S02126112004000700060&lng=es&nrm=iso].
4. Suay LL, Ballester DF. (2002). **Revisión de los Estudios Sobre Exposición al Aluminio y Enfermedad de Alzheimer**. *Rev. Esp. Salud Pública.* 2002 Dic; 76(6): Pág. 645-658. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-7272002000600002&lng=es&nrm=iso].
5. Botella JJ, Ferrero MI. (2004). **La Alimentación del Enfermo de Alzheimer en el Ámbito Familiar**. *Nutr. Hosp.* 2004 Mayo; 19(3): Pág. 154-159. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112004000300006&lng=es&nrm=iso].
6. Donoso A, Behrens MI. (2005) **Variabilidad y Variantes de La Enfermedad de Alzheimer**. *Rev. méd. Chile.* abr. 2005, vol.133, no.4, Pág. 477-482. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000400013&lng=es&nrm=iso].
7. Asensio VM, Torreblanca B, Martínez S, Calvo MJ, Rodríguez R. (2006). **Síntomas Visuales Como Primera Manifestación de la Enfermedad de Alzheimer**. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2006 Mar; 81(3): Pág. 169-172. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912006000300010&lng=es&nrm=iso].
8. Fuentes, Patricio, Donoso, Archibaldo. (2001). **Diagnóstico Precoz de la Enfermedad de Alzheimer**. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.* 2001 Oct. 39(4), Pág. 367-367. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272001000400015&lng=es&nrm=iso].
9. Fuentes P, Slachevsky A. (2005). **Enfermedad de Alzheimer: Actualización en Terapia Farmacológica**. *Rev. méd. Chile.* feb. 2005, vol.133, no.2, Pág. 224-230. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-8872005000200012&lng=es&nrm=iso].
10. Prado M, Cáceres A, Hernández N, Mendoza R, Ozaeta N, Sáenz I et al. (2006). **Auditoría Clínica de la Administración de Fármacos en una Residencia de Personas Mayores Enfermas de Alzheimer y Otras Demencias Neurodegenerativas**. *Gerokomos Madr.*, Ed. impr. 2006 Mar; 17(1): Pág. 38-42. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2006000100004&lng=es&nrm=iso].