



ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



1.- DEFINICIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un proceso neurodegenerativo progresivo, en el que la persona afectada pierde la memoria reciente y las facultades intelectuales, presentando ansiedad, depresión, disminución de las capacidades cognitivas y de razonamiento, desorientación y finalmente demencia.

Actualmente en nuestra sociedad la EA es la causa más frecuente de demencia en las personas de edad avanzada, entendiéndose como “demencia” la alteración adquirida y prolongada de varias funciones cognitivas en un grado tal que dificulta o imposibilita la realización de las actividades normales del individuo.

Debido especialmente al aumento de esperanza de vida, la EA constituye un problema de salud pública de enormes proporciones, con una carga social y sobretodo familiar, devastadora.



2.- TIPOS DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Existen dos tipos de enfermedad de Alzheimer: la familiar y la esporádica.

- EA familiar:

La forma familiar, en la que existen múltiples miembros afectados de una misma familia, aparece de manera temprana, normalmente antes de los 65 años y se denomina “*early-onset*”. Es de evolución rápida y sigue un patrón de herencia monogénica de tipo autosómico dominante. Es una forma rara y representa entre el 1 y el 2.5 % de todos los casos.

- EA esporádica:

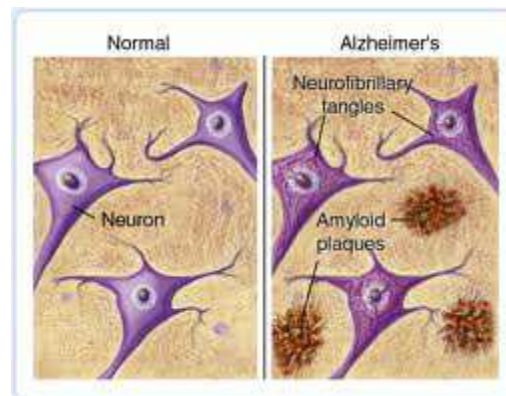
Denominada “*late-onset*”, aparece a partir de los 65 años y representa la gran mayoría de los casos de EA. Es una enfermedad multifactorial producida por la interacción de la actividad de varios genes y factores ambientales.

3.- ETIOPATOGENIA

La causa del deterioro neurológico producido en la EA es debida a tres cambios estructurales en el cerebro:

- **Placas de amiloide.** Aparecen entre las células nerviosas. Son conglomerados que incluyen proteína beta-amiloide, pedazos de neuronas degeneradas y otras células.

- **Ovillos neurofibrilares.** Son depósitos intracelulares formados por agregados aberrantes de una proteína denominada “Tau”. En la EA esta proteína está hiperfosforilada lo que provoca que adopte la forma de filamentos helicoidales que se agrupan formando ovillos.
- **Pérdida difusa de neuronas en el hipocampo y el neocórtex.**

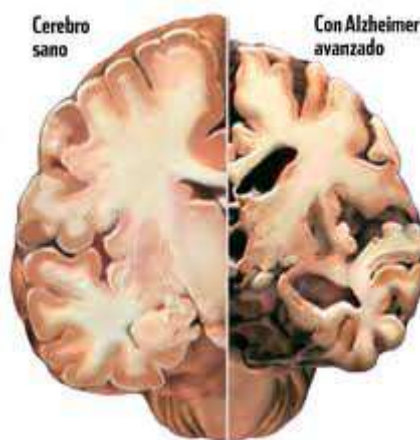


Los mecanismos que conducen a esta situación vienen influidos negativamente por factores de dos tipos:

- a) Factores genéticos:
 - Historia familiar positiva.
 - Mutaciones casuales: *gen de la proteína precursora de la beta amiloide (APP)*, *gen de la Presenilina (PS1)* y *Presenilina 2 (PS2)*.
 - Genotipo de la Apolipoproteína E: La *ApoE-e4* es un factor de riesgo.⁴⁰²¹
- b) Factores demográficos:
 - Edad: mayores de 65 años.
 - Género: el sexo femenino tiene mayor incidencia.
 - Nutricionales: las dietas hipercalóricas y ricas en ácidos grasos saturados, la excesiva ingesta de alcohol...

Sin embargo ninguno de estos factores es necesario ni suficiente por sí solo para causar la enfermedad. Probablemente la interacción compleja entre varios de ellos es lo que la provoca, sin descartar otros factores que nos son aún desconocidos.

Desde un punto de vista clínico es importante discriminar los pacientes en los que se detectan mutaciones genéticas de elevada penetrancia, (mutaciones de APP, PS1 y PS2), de otros que presentan variantes de genes que se comportan como factores de riesgo (ApoE –e4). En el primer caso, la mutación aporta un diagnóstico etiológico al paciente, que puede aún ser presintomático, y sugiere consejo genético a la familia. En el segundo caso nos encontramos ante un rasgo de utilidad co-diagnóstica en un paciente con síntomas, pero que no permite realizar predicciones en un paciente asintomático.



4.- FASES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El curso de la enfermedad puede dividirse en tres estadios. Veamos sus características :

- Fase silente o fase preclínica: Apenas se observan evidencias en el comportamiento del individuo, pero en el córtex existe pérdida de neuronas y sinapsis. Su duración es desconocida, pero puede ser superior a diez años.
- Fase de deterioro cognitivo leve (DLC): Se extiende la neurodegeneración y el paciente experimenta cada vez mayores

dificultados en las áreas de memoria y atención, pero aún puede realizar con normalidad sus actividades habituales. Los pacientes pueden permanecer en esta fase cinco años o más.

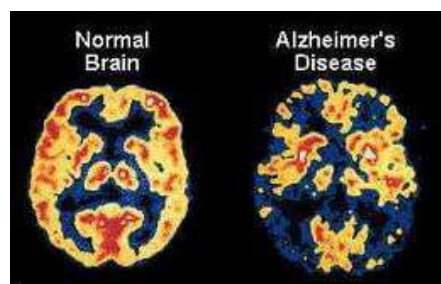
- Fase de demencia: El proceso patológico se disemina por los lóbulos temporales y parietales. El deterioro se acentúa con alteraciones severas de las áreas cognitivas, especialmente de la memoria y de la atención. Presentan también claras alteraciones psicopatológicas y de comportamiento.

5.- DIAGNÓSTICO

Actualmente, el diagnóstico definitivo sólo lo puede proporcionar la identificación “post mortem” en el cerebro de placas amiloides y ovillos neurofibrilares, junto con otros datos de deterioro neurológico típicos.

Sin embargo existen una serie de pruebas que pueden efectuarse al paciente y que nos proporcionan un acercamiento al diagnóstico con elevadas garantías de éxito:

- Una buena historia clínica es esencial. Debe incluir un interrogatorio, no sólo al paciente, sino también a sus familiares. El examen debe incluir tests neuropsicológicos adecuados para evaluar al paciente.
- Pruebas de imagen cerebral: la resonancia magnética (RMN) y la tomografía de emisión de positrones (PET) están más indicadas que el TAC o los scanners para el estudio de EA.

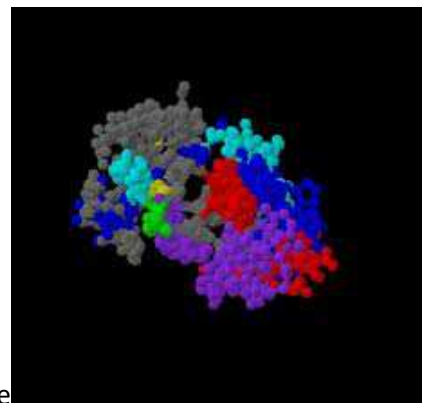


- Determinación de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo. Las proteínas principalmente estudiadas son la proteína beta-amiloide y la proteína Tau. Estas determinaciones merecen, por si solas, un apartado en esta revisión sobre EA.

6.- DETERMINACIÓN DE BETA AMILOIDE Y PROTEINA TAU EN EL LABORATORIO

De la etiopatogenia de la enfermedad se deduce la importancia de la cuantificación de los biomarcadores principalmente implicados:

- La proteína beta-amiloide estará disminuida en el LCR de los pacientes con EA debido a que se ha depositado en forma de placas en el parénquima cerebral.



Beta amiloide

- La proteína Tau, por el contrario, aumentará ya que habrá sido liberada al espacio extracelular a partir de neuronas en proceso degenerativo .



Crystal structure of GSK3β

Proteina Tau

Algunos investigadores usando tests comercializados para determinación de proteína amiloide (AB1-42), proteína Tau total (tTau) y proteína Tau fosforilada (pTau) indican unos valores “ilustrativos” que, junto con unos criterios determinados, ayudan al diagnóstico.

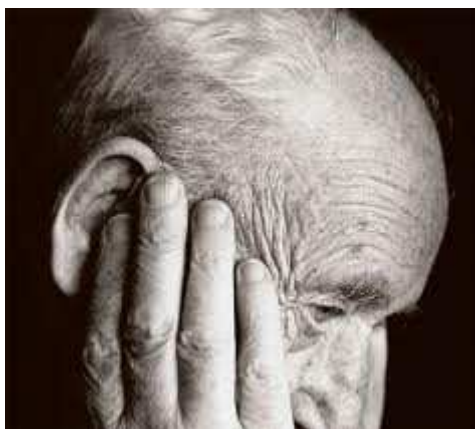
Valores de corte para el diagnóstico de EA:

- * AB1- 42 < 500 pg/mL
- * tTau > 350 pg/mL
- * pTau > 60 pg/mL

El perfil característico de EA implicaría que los tres marcadores cumplieran los resultados anteriores, dato comprobado en un 80 % de pacientes a los que sea efectuado el estudio post- mortem.

Si ninguno de los tres marcadores cumple los valores antes descritos tenemos el perfil de una persona sana.

El problema radica en los pacientes cuyos resultados no permiten incluirlos en ninguno de los dos perfiles descritos, ya que se sabe que estas proteínas presentan valores alterados en otras enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la “Enfermedad de Creutzfeldt Jakob”, la “Demencia con cuerpos de Lewy” y la “Enfermedad de Lyme” . Además puede ocurrir que varias enfermedades similares se superpongan en un mismo enfermo.



A todo ello hay que añadir que no hay un acuerdo entre los diferentes laboratorios fabricantes de estos kits en cuanto a su estandarización, con lo que los resultados de los distintos centros no son superponibles.

Además existen factores pre-analíticos que provocan variaciones en los resultados tales como el tipo de tubo, el tiempo y condiciones de almacenamiento de las muestras, sin olvidar que las punciones lumbares a veces son traumáticas, con presencia de hemorragia, lo que obliga a desechar los primeros ml de LCR extraído y a centrifugar rápidamente la muestra para evitar interferencias.

5.- CONCLUSIONES

Aunque existen una gran cantidad de nuevos fármacos en fase de experimentación clínica, los tratamientos farmacológicos de que disponemos sólo contribuyen a aliviar los síntomas en las primeras fases de la enfermedad y disminuyen la intensidad de los trastornos de conducta, pero no son capaces de detener el progreso de la EA.

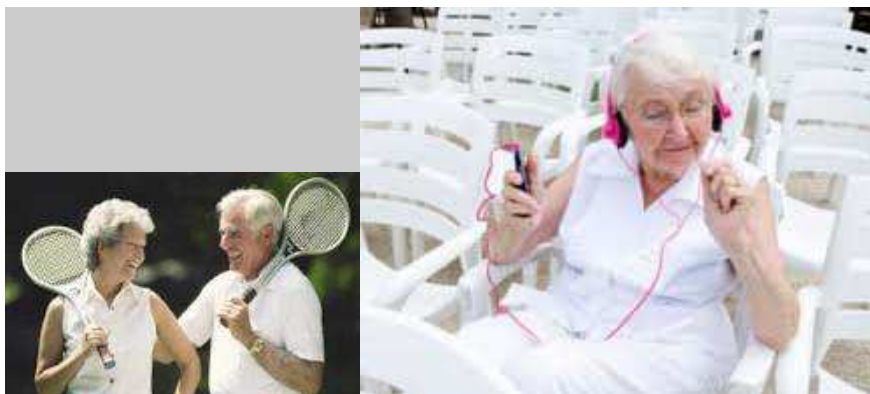


Por otra parte, hay evidencias de que la toxicidad de la proteína amiloide está mediada por la inflamación en el cerebro. El Ibuprofeno, y otros antiinflamatorios no esteroideos de uso común, se postulan como posibles fármacos protectores en las primeras etapas de la enfermedad.

Los programas de estimulación cognitiva, especialmente en los comienzos de la EA, sí parecen tener efectos positivos y se trabaja mucho en su evaluación.



Por todo lo expuesto anteriormente, la prevención pasa a ser un objetivo primordial en el estudio de la EA. Los hábitos de vida saludables pueden contribuir a disminuir su incidencia: dieta sana, no fumar, no beber alcohol en exceso, ejercicio físico moderado y regular...



En cuanto a posibles determinaciones en el laboratorio para ayudar al diagnóstico de la enfermedad, se espera estandarizar adecuadamente los biomarcadores descritos, a la vez que se avanza en el estudio de otras pruebas que se efectúen en sangre u orina, mucho más fáciles de obtener que el LCR.

El uso de patrones genéticos (fingerprint) a través de la tecnología de los microarrays, podrá permitir detectar mutaciones en grupos de genes relacionados con la EA, pero su estudio está todavía en fases iniciales.