

CAPÍTULO 9: BASES FISIOPATOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Dra. Mabel Valsecia - Dr. Arnaldo Luis Fernandez

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer es un proceso neurodegenerativo multisistémico descubierto por Alois Alzheimer en 1906, además de principal causa de demencia senil (60-70%) y tercer problema de salud en occidente -detrás de los accidentes cardiovasculares y el cáncer- se ha convertido en el paradigma de investigación científica en los programas de neurociencias de muchos países desarrollados. Esta devastadora enfermedad muestra una prevalencia del 310% en mayores de 65 años y supera al 25% después de los 85 años con una incidencia del 1-2% en la población general.

La enfermedad de Alzheimer (EA) o demencia degenerativa primaria destaca entre sus síntomas trastornos de la memoria y otras áreas cognitivas, cambios conductuales, funcionales y de la personalidad.

La Argentina junto con China es uno de los países en desarrollo con mayor expectativa de vida (cerca a los 73-75 años) y con población mayor de 60 años que asciende al 12,5%. Por ende debemos considerar que esta enfermedad será una realidad cada vez más frecuente de observar en nuestro medio.

Si bien es un proceso degenerativo, existen otras causas de demencias como las vasculares, infecciosas, inmunológicas y metabólicas, endócrinas, etc. con las cuales es preciso hacer un diagnóstico diferencial. Uno de cada nueve individuos mayor de 60 años y de cada 5 mayor de 85 años padecen un cuadro demencial, el 55-60% de los mismos corresponde a un deterioro demencial degenerativo primario tipo Alzheimer.

Esto nos habla de la importancia de realizar un diagnóstico temprano para poder ofrecer al paciente geriátrico una terapéutica oportuna, con base fisiopatológica.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia y mortalidad

La prevalencia de la demencia moderada-severa es del 5% y la leve del 10% en personas mayores de 65 años, La variabilidad de las prevalencias en los diferentes estudios se

explica por los diferentes criterios diagnósticos de demencia, metodología epidemiológica, y estructura etaria de las poblaciones. Aunque la circunstancia que modifica de manera muy aparente la prevalencia es el criterio diagnóstico de demencia leve. La prevalencia de demencia moderada y severa es más estable.

La información sobre la prevalencia de demencia tipo Alzheimer es escasa, siendo muy recientes los estudios a nivel poblacional que analizan este tipo específico de demencia y carecen de comprobación histológica. Recientemente se ha publicado una amplia serie necrópsica de diagnóstico clínico de EA en diversos artículos que pueden indicar la fiabilidad de este diagnóstico. El estudio más importante sería el de Pfeffer que utiliza criterios diagnósticos de demencia precisos, realizados con tests validados, muestreo riguroso y seguimiento durante 2 años, para confirmar el diagnóstico. La prevalencia de demencia tipo Alzheimer que se obtienen en él es la más elevada, el 15,3% en los sujetos mayores de 65 años, alcanzando el 35,8% en las personas mayores de 80 años.

El hallazgo de que la demencia tipo Alzheimer es más prevalente en el sexo femenino que en el masculino en algunas series, no es corroborado por otras que incluyen demencia leve, ni por series necrópsicas, en las que se investigan marcadores histológicos de EA. Existe poca información sobre las variaciones raciales y geográficas de la EA. Parece más prevalente en las personas de raza negra americana. Sin embargo la demencia, y sobre todo la EA, resulta excepcional en los negros africanos, aunque este hecho puede deberse al reducido número de personas que logran la senectud en África.

Las cifras de mortalidad por EA obtenidas en los certificados de defunción no deben considerarse un exponente fiable de su prevalencia, porque muchos médicos no inscriben esta categoría diagnóstica ni como causa fundamental ni última del deceso

Existe un conocimiento limitado de la prevalencia de la demencia y de la EA. La edad es el mayor condicionante de la prevalencia de EA, siendo baja antes de los 60 años, se

eleva en forma exponencial a partir de esta edad (se duplica cada 5 años), así a partir de los 80 años supera el 20%, y probablemente se acerca al 50% en los centenarios.

Incidencia

La incidencia de demencia (de cualquier etiología) se acerca al 1% anual en grupos de edades superiores a 60-65 años. Tanto las series de diversos autores, como la investigación prospectiva de Baltimore y el estudio poblacional de Rochester manifiesta que la incidencia de demencias, pero sobre todo de EA, se incrementa exponencialmente con la edad a partir de los cuarenta años.

Algunos estudios sugieren que esta incidencia sufriría una "meseta" en algunos grupos de edad, sobre todo en la séptima década de la vida y superados los 90 años.

Se sugiere una mayor incidencia de EA en mujeres sin que por el momento este dato sea seguro. También se ha descrito una mayor incidencia de EA en los judíos de origen europeo y americano, que en los de origen asiático o africano.

Factores de riesgo en la EA

Edad

Es el único bien conocido. La asociación entre EA y envejecimiento es tan notoria que se ha llegado a plantear si aquella no es simplemente un envejecimiento prematuro o exagerado.

Incidenca familiar

Alrededor de un 40% de los enfermos de EA presentan una acusada incidencia familiar de demencia. Existe un aumento del riesgo de padecer demencia entre los familiares de los pacientes con EA, en especial cuando esta comienza antes de los 70 años. Se ha confirmado en trabajos recientes que el riesgo familiar de padecer EA se aproxima al 50% en los probandos que alcanzan los 85-90 años, lo cual sería compatible con una herencia autosómica dominante; y la descripción en el cromosoma 21 del gen relacionado con la depleción de amiloide en la EA familiar, sugieren que la EA podría ser una enfermedad genéticamente condicionada. Existen datos (ausencia de concordancia en los estudios de gemelos) que indican la posible influencia de factores ambientales; también cabría la posibilidad de que fuera una enfermedad heterogénea.

Síndrome de Down y edad de los padres

Algunos estudios han descrito una mayor prevalencia de síndrome de Down en familiares de pacientes con EA. Un estudio reciente constata que la intensidad de la asociación EA-síndrome de Down es mayor en los casos preseniles de demencia tipo Alzheimer.

Traumatismo craneal

En la encefalopatía de los boxeadores (traumatismo craneal repetido) se han descrito lesiones semejantes a la degeneración neurofibrilar de la EA.

Otros factores de riesgo

La investigación de otros factores de riesgo posibles en la EA (tóxicos, fármacos, exposición a rayos X, stress, infección, alteraciones inmunológicas, etc) ha sido tan exhaustiva como negativa.

ETIOPATOGENIA

Etiología

La epidemiología analítica y la biología molecular permiten entrever posibles causas y mecanismos. Se destaca especialmente la perspectiva de la EA como una afección determinada genéticamente, expresada de forma dependiente de la edad e influída quizás por acontecimientos plurales que regulan y modifican su expresión a lo largo de la existencia del individuo.

Patogenia

Dos podrían ser los hipotéticos orígenes del daño neuronal: Un proceso degenerativo primario, capaz de dañar selectivamente determinados grupos neuronales del hipocampo, complejo amigdalario y cerebro anterobasal (teoría A), o bien el evento primario pudiera ser la secreción de la proteína específica A4 (β p), condicionando secundariamente el proceso de degeneración neuronal (teoría B).

Teoría A

El proceso degenerativo sería un evento primario, iniciándose en las neuronas gigantes colinérgicas del cerebro anterobasal, ocasionando disminución crítica en la actividad de la enzima colinacetyltransferasa (CAT) y el comienzo de las dificultades cognitivas. El defecto fundamental se centraría en una síntesis alterada de RNA, disminuida en un 50% a nivel neuronal en su fracción eucromatina. Tal defecto en la síntesis proteica es selectivo para las neuronas de determinadas áreas cerebrales, pero no para la astrogliosis fibrilar. Se vería así comprometida la incorporación de determinadas proteínas específicas, como la

denominada proteína Tau, necesarias para la configuración del citoesqueleto celular y la formación de microtúbulos. La interferencia con el ensamblado normal de los microtúbulos traería graves consecuencias para la neurona, interrumpiéndose por una parte el flujo axoplásmico, vehiculizado a su través y el proceso de transmisión interneuronal a través de mensajes químicos. Por otra parte, el armazón celular quedaría derrumbado tras la formación de ovillos neurofibrilares (ONF) intracelulares, un paso previo a la propia muerte neuronal. La razón última por la que se forman ONF es desconocida, pero determinados aminoácidos excitotóxicos como el glutamato y aspartato son capaces de inducir la formación de ONF en cultivos de médula espinal fetal humana, semejantes a los de la EA. Una vez que la neurona muere quedan los ONF en posición extracelular envueltos en las prolongaciones astrocitarias próximas, resultando ahora reconocidos por anticuerpos de la proteína fibrilar acídica en vez de epítopes para la proteína Tau y neurofilamentos.

El defecto último de la síntesis proteica del RNA, perturbando el ensamblado de microtúbulos y la formación de ONF y muerte neuronal podría explicarse por un defecto en el gen sintetizador de las proteínas necesarias, haciéndose crítica su dificultad en la síntesis proteica al alcanzar edades relativamente avanzadas.

Teoría B

Se ha profundizado en el estudio genético de la EA, descubriéndose un gen FAD (Familial Alzheimer Disease) en la región centromérica del brazo largo del cromosoma 21, vinculado en la EA familiar (EAF) de frecuente aparición precoz (EAP) (antes de los 65 años). Este gen localizado en el segmento 21q11.2-21q21, no suele aparecer en la EA tardía (EAT) o en la EA esporádica (EAE), ni siquiera en todos los casos de EAF; de tal manera que la heterogeneidad genética de la enfermedad está dificultando su estudio.

Desde un punto de vista fenotípico, se distinguen varios tipos de EA: EAP, autosómica dominante ligada al cromosoma 21, EAT, EAAT autosómica dominante probable no ligada al cromosoma 21, EA tipo vascular, EA fenocópica, demencia extrapiramidal tipo Alzheimer, y demencia senil tipo Lewy-Alzheimer.

Desde 1987 se conoce con cierto detalle la biología molecular del APP (Amyloid Precursor Protein). Este precursor de la proteína beta-amiloide o proteína A4 de Masters se

codifica en un gen localizado en el segmento 21q21-21q22.1 en la región telomérica del brazo largo del cromosoma 21. El APP presenta tres formas isoméricas: APP-770, APP-751 y APP-695. De este precursor de 695-770 aminoácidos deriva la proteína beta/A4, un péptido de 39-42 a.a., purificado y secuenciado con Genner y Wonger. El origen de la beta/A4 es todavía controvertido y parece ser tanto de origen cerebral como vascular. La beta/A4 es un constituyente natural de la membrana neuronal cuyo clivaje anómalo podría ser en parte la causa de la formación de depósitos amiloides y subsiguiente muerte celular en la EA.

Las isoformas APP-770 y APP-751 incluyen dominios para inhibidores de proteasas tipo Kunitz en la región extracelular de la molécula. A estos ectodominios de las isoformas de APP se les denomina proteasas nexínicas. Las proteasas que clivan el APP para dar lugar a la beta/A4 forman parte de la ruta secretora del procesamiento del APP y se les conoce como APP-secretasas o APPasas. La proteinkinasa C participa en el proceso de fosforilación sobre un residuo de serina en el fragmento intracitoplasmático (endodominio) del APP. Recientemente se han descubierto 3 mutaciones en el exón que codifica al APP-770. Una de estas mutaciones ocurre en posición 717 a nivel del fragmento transmembranal del APP. La valina, que comúnmente ocupa esta posición es sustituida en la EAF por isoleucina, fenilalanina o glicina. A esta mutación se le atribuye cierta responsabilidad en la etiopatogenia de la EA, pero parece improbable que sea la causa final de la enfermedad porque solo ocurre en la EAF.

En el ectodominio del APP se produce otra mutación que da lugar a la amiloidosis cerebral holandesa. El punto de clivaje normal de la beta/A4 por la APPasa se halla por fuera de esta posición mutante. La creación de ratones transgénicos que sobreexpresan isoformas del APP, dando lugar a un modelo animal de EA, hizo pensar que los depósitos de beta/A4 podrían ser la causa determinante de la EA; pero en estos momentos se está cuestionando la validez etiopatogénica de los transgénicos y la propia capacidad de la beta/A4 para producir EA. Probablemente la mutación APP-717 podría producir EA, pero no parece ser la causa universal de la enfermedad porque solo ocurre en la EAF. Lo más probable es que nos hallemos ante una entidad que se expresa con un fenotipo cuyo trasfondo genotípico es diverso (poligénico?, multilocalativo?). También se ha podido comprobar que el gen APP

puede ser activado por factores neuroinmunes (interleukina 1: IL1) y o factores neurotróficos (NGF: nerve growth factor). Este hallazgo involucra a los genes IL1 y NGF como promotores del gen APP.

El cómputo global de datos disponibles sobre la EA a nivel molecular sugiere una teoría etiopatogénica integral que explicaría la fisiopatología de la EA desde un nivel molecular, hasta su expresión fenotípica.

Esta teoría etiopatogénica integral incluiría las siguientes condiciones: a) Existencia de un grupo de genes funcionalmente relacionados con la EA. b) Presencia de inductores endógenos (genéticos) o exógenos (tóxicos) que producirían una inducción de los genes vulnerables en épocas de madurez biológica, c) Alteración del procesamiento de la información genética, d) Alteración del procesamiento de proteínas intracitoplasmáticas con disrupción del citoesqueleto neuronal, e) Procesamiento anómalo del APP con exposición de epítomos erróneos de membrana, f) Reconocimiento por parte de la microglia reactiva de epítomos aberrantes y alteración de la cascada neuroinmune induce por IL1, g) Agresión neuroinmune y muerte neuronal, h) Astrogliosis reactiva, i) Formación de placas neuríticas, j) Alteración de síntesis y función de factores neurotróficos, neuroinmunomoduladores y neurotransmisores, k) Desintegración de circuitos neuronales intrínsecos intracorticales y corticosubcorticales, con desconexión corticohipocámpica, l) Alteración en el procesamiento de la información con inicio de expresión clínica de la enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA

No se sabe con exactitud la causa de la enfermedad de Alzheimer, una aproximación fisiopatológica podría ser:

Una mutación en el gen APP o alguna alteración en la transcripción de los RNAm produciría un exceso de beta-amiloide, el cual se acumularía. Esta acumulación también podría darse por falla en la degradación del precursor.

Esto provocaría la aparición de la sustancia amiloide, la cual podría tener la propiedad de atracción de los elementos nerviosos situados en la proximidad de la placa y provocaría alteraciones tóxicas en las neuronas, con la aparición de anomalías en el citoesqueleto, con un exceso de producción de proteínas Tau, y anormalidades en la fosforilación, lo cual provocaría la muerte de las neuronas, en especial en corteza e hipocampo, lo cual acarrearía el deterioro de las redes neuronales en las es-

estructuras directamente afectadas por el proceso patológico, pero también de las estructuras distantes que reciben aferencias de ellas. Por estos mecanismos aparecerían síntomas relacionados con las estructuras primarias afectadas, como la pérdida de la memoria.

La muerte de las neuronas corticales e hipocámpicas podría acarrear una degeneración retrógrada de los sistemas de neurotransmisión de proyección difusa, tales como los sistemas colinérgicos y peptidérgicos. Se cree que esta degeneración se debe a que las células corticales e hipocámpicas segregan normalmente factores tróficos indispensables para la supervivencia de los sistemas de proyección difusa.

Esta teoría no descarta que los procesos genéticos inicien los cambios fisiopatológicos, ni descarta que factores virales, inmunológicos, tóxicos, etc, puedan alterar la expresión genética o la degradación del APP gen y provocar los cambios patológicos de la EA.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la EA, en ausencia de marcadores biológicos específicos, debe realizarse por exclusión, por lo que la confirmación diagnóstica definitiva deberá esperar el estudio histopatológico. En algunos trabajos donde se ha correlacionado la validez de los diagnósticos clínicos de EA con su confirmación histopatológica se han encontrado aproximaciones diagnósticas importantes (75%, 82%), pero evidenciando a la vez notables márgenes de error.

La importancia de un diagnóstico clínico de certeza en la EA se ha incrementado entre otras razones, por la necesidad de homogeneizar los diagnósticos de los pacientes para su inclusión en estudios prospectivos y para la justa evaluación de las respuestas terapéuticas en los ensayos clínicos. Es por ello que el NINCDS-WORK GROUP elaboró unos criterios diagnósticos, actualmente ya clásicos, según el grado de certeza diagnóstica, diferenciando entre casos: *probables*, *posibles* y *definitivos* (en la tabla 1 se presenta un resumen de los mismos).

Tabla 1: Criterios para el diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer (EA) *

Criterios para el diagnóstico clínico de EA probable:

1. Demencia establecida por examen clínico, documentada por test MMS, escala de deterioro de Blesset y confirmada test Neuropsicológicos.
2. Deficit en 2 o más áreas cognitivas.

3. Empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas
4. No hay trastornos de conciencia
5. Inicio entre 40-90 años, más a menudo después de 65 años.
6. Ausencia de otras enfermedades sistémicas o neurológicas que pudieran explicar los déficit cognitivos.

El diagnóstico de EA es apoyado por:

1. Deterioro de funciones cognitivas específicas: afasia, apraxia y agnosia.
2. Incapacidad para desarrollar las tareas cotidianas y alteraciones conductuales
3. Historia familiar, particularmente si está confirmada neuropatológicamente
4. Resultados de laboratorio: Punción lumbar normal, EEG normal o con cambios inespecíficos, TAC con evidencia de atrofia y su progresión documentada por estudios seriados.

Criterios para el diagnóstico clínico de EA posible:

1. Síndrome de demencia en ausencia de otras enfermedades neurológicas, psiquiátricas o sistémicas que puedan causar una demencia, con variaciones en el inicio, la presentación o el curso evolutivo.
2. En presencia de otra enfermedad sistémica o neurológica potencialmente causante de demencia, la cual no sea considerada causa de la misma.

Criterios para el diagnóstico clínico de EA definitiva:

1. Cumplir los criterios clínicos de una EA probable
2. Evidencias histopatológicas obtenidas por biopsia o necropsia

*Criterios diagnósticos del NINCDS-ADRDA Work Group

La EA probable comprende aquellos casos caracterizados por la instauración insidiosa y progresiva de un síndrome de deterioro cognitivo, habiéndose descartado aquellas enfermedades neurológicas y/o sistémicas potencialmente causantes de alteraciones de las funciones mentales superiores. El término de EA posible se reserva para aquellos casos compatibles con EA, aunque de instauración o evolución atípicas, o bien aquellos en que es coincidente con otra enfermedad potencialmente causante de demencia la cual no se considera causa de la misma. Finalmente, la EA definitiva, es aquella EA probable confirmada mediante biopsia o necropsia.

Estudios recientes en los que se ha evaluado la validez de estos criterios mediante comprobación histopatológica han mostrado altas correlaciones en el diagnóstico clínico-patológicos de hasta el 100%.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de la EA deben tenerse en cuenta aquellas entidades que pueden simular una demencia, entre las que cabe destacar el olvido senil benigno, la pseudodemencia depresiva, un síndrome cognitivo focal y un síndrome confusional.

El olvido senil benigno se caracteriza por la dificultad en recordar aspectos precisos de un acontecimiento (un nombre, un lugar, etc), pero preservando el recuerdo global del mismo. Este trastorno queda enmarcado en el proceso de envejecimiento cerebral fisiológico. La pseudodemencia depresiva define aquellos trastornos conductuales de una depresión, caracterizados por falta de motivación, fallos atencionales, bradipsiquia, asociándose frecuentemente a síntomas vegetativos. Aquí los resultados cognitivos de las escalas y test administrados pueden constatar bajos rendimientos, aunque sea característica la ausencia de afasia, apraxia y agnosia.

No olvidar que una EA puede debutar con una depresión.

Un síndrome cognitivo focal (afasia, apraxia, síndrome frontal, etc) puede producir una alteración cognitiva conductual severa que simule una verdadera demencia pero, la constatación de una exploración cognitiva detallada, la preservación de otras funciones y por lo general un mayor grado de funcionalismo socio-laboral-familiar, deben evidenciar el carácter focal del trastorno a diferencia de la afectación global característica de la EA. La etiología del cuadro se busca por la forma de instauración, la exploración neurológica, las pruebas complementarias, etc. Mención especial merecen: los síndromes cognitivos focales de instauración insidiosa y progresiva de tipo afásico, apráxico o agnóstico. Aquí la diferenciación clínica se basará en una detallada exploración cognitiva y un seguimiento prolongado.

Un síndrome confusional se caracteriza por alteraciones del nivel de la conciencia y de la atención. Si hay disminución del nivel de la conciencia, la diferenciación con una demencia es inmediata. El diagnóstico de síndrome confusional generalmente es de etiología tóxica, metabólica o infecciosa y por ende potencialmente reversible.

El síndrome demencia puede ser causado por múltiples entidades como: Demencias degenerativas, vasculares, infecciosas, hidrocefalia

lias, neoplasias cerebrales, metabólicas, carenciales, tóxicas, traumáticas, desmielinizantes y psiquiátricas.

Potencial nuevo test diagnóstico no invasivo de EA: (Scinto, Daffner, Dressler, Ransil, Rentz, Wintraub, Mesulan and Potter "A potential Noninvasive Neurobiological Test for Alzheimer Disease", Science, Vol: 266, nov.1994)

Frecuentemente la EA afecta a más de 20 millones de personas en el mundo, las cuales pueden ser diagnosticadas definitivamente por examen histológico de tejido cerebral obtenido o autopsia o biopsia. Existe una gran necesidad para la realización de un test diagnóstico de EA que sea temprano, preciso, sencillo, no invasivo y de fácil realización. Los autores han reportado que los pacientes con diagnóstico de EA probable por criterios clínicos standard exhibieron una hipersensibilidad marcada en su dilatación pupilar en respuesta al agente **tropicamida**, un antagonista de los receptores colinérgicos administrado en sus ojos en forma de colirio. Con este método fue posible distinguir 18 de 19 pacientes (95%) que clínicamente fueron diagnosticados como EA o clasificados como supuesta EA por estudios neuropsicológicos de 30 a 32 controles normales ancianos (94%).

Si bien este método de diagnóstico necesita mayores estudios, abriría un nuevo campo en el área de diagnóstico de esta patología. La dilatación pupilar con **tropicamida** podría identificar tempranamente pacientes con EA antes que comiencen los síntomas clínicos de demencia. Los pacientes podrían beneficiarse con la terapia y de este modo retrasar la progresión de la enfermedad.

A diferencia de otros test bioquímicos y psicológicos bien desarrollados la dilatación pupilar es segura, relativamente noinvasiva, sencilla y fácilmente cuantificable.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Comprenden exámenes neurofisiológicos, neuroradiológicos y posibles marcadores biológicos.

Exámenes neurofisiológicos

Electroencefalograma (EEG)

Se han descrito los siguientes cambios: Lentificación de la actividad de fondo, lentificación del ritmo alfa (7Hz) asimetrías y anomalías focales (theta temporal izquierdo), reacción H

a la estimulación luminosa intermitente a más de 18 Hz y raramente actividades paroxísticas (delta bifrontal intermitente, ondas bi o trifásicas). La utilidad del EEG se incrementa si sus hallazgos se correlacionan con la clínica.

Potenciales evocados

Los llamados potenciales evocados tardíos o endógenos son los que más se han aplicado al estudio de la EA. El más utilizado ha sido la onda P300. En los pacientes con EA parece registrarse un aumento de la latencia de la P300 significativamente mayor que en los controles. La amplitud es más pequeña, si bien se ha encontrado también reducida en pacientes esquizofrénicos y deprimidos por lo que la P300 resulta poco sensible y no utilizable como método diagnóstico definitivo.

Los potenciales visuales convencionales (PEV) también se estudiaron en la EA donde se encontraron una combinación inusual de retraso en el componente P2 de los PEVs obtenidos por flash, mientras que la latencia de los PEVs obtenidos por pattern es normal.

Análisis espectral computarizado del EEG y de potenciales evocados

Los hallazgos relevantes en la EA son los siguientes: En primer lugar hay anomalías en las fases precoces de la enfermedad cuando el EEG es normal, localizadas en áreas precisas que son diferentes para los seniles y preseniles; en los jóvenes aparecen en la región posterior derecha, mientras que los seniles poseen diferencias en las áreas frontales medias y anteriores donde aumentan las frecuencias theta y delta.

Métodos de Imagen Cerebral

Tomografía axial computarizada (TAC)

Muchos trabajos han tratado de dilucidar la diferencia de la atrofia cerebral que muestran personas adultas a partir de los 60 años de muchos, pacientes en las fases iniciales o avanzadas de la EA con atrofia e incluso TAC normal. Algunos autores comprobaron que la inspección visual es tan fiable como los índices ventriculares lineales para distinguir a los pacientes sanos en la EA presenil no demasiado avanzada. En los pacientes seniles es poco realista seguir investigando este punto. Aquí el principal interés de la TAC reside en descartar otras lesiones, tumores, infartos etc. que pueden presentarse con demencia.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

La RMN es superior a la TAC, en el cerebro posee un poder de resolución mayor menos artefactos, discrimina mejor la sustancia blanca y muestra lesiones desmielinizantes o isquémicas que escapan a la TAC, sin embargo su aporte al diagnóstico de EA es mínimo.

Técnicas de aclaramiento de Xenón (Xe)

Prohovnik sostiene que la medición del flujo sanguíneo regional (FSR) por el método de inhalación de xenón pudiera constituir un marcador diagnóstico de la enfermedad en los primeros estadios. Mediante este método pudieron diferenciar a los enfermos de otros grupos de ancianos sanos en un 90% lo que concede a la prueba validez y especificidad. Los ancianos sanos mostraban diferencias en la perfusión de las regiones frontales respecto a los jóvenes, lo que sugiere que la EA es cualitativamente diferente de los efectos de la edad. Este método es más barato que el PET y el SPECT y más accesible a hospitales pequeños.

Tomografía por emisión de positrones (PET)

En la EA se observan profundas modificaciones focales en el metabolismo de la F-fluorodeoxiglucosa (FDG) y en el flujo sanguíneo cerebral que no son de origen isquémico. Hay consenso entre los autores que las alteraciones más importantes en la EA se observan en regiones temporales posteriores y parietales.

Tomografía por emisión de fotones aislados

Mediante esta técnica se obtienen los mismos resultados respecto al flujo cerebral que con el PET.

Marcadores biológicos

Neurotransmisores

Los hallazgos más constantes se refieren a las alteraciones colinérgicas, monoaminérgicas y peptidérgicas.

Zubenko encontró como característico de la EA disminución del ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) metabolito de la dopamina y de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) con elevación del ácido homovanílico (HVA) en el líquido cefalorraquídeo.

Sistema colinérgico

En la EA la acetilcolina disminuye. En el LCR se ha encontrado disminuida la acetilcolines-

terasa. La determinación de la tasa entre colina de los hematies/colina plasmática se ha encontrado elevada en relación con individuos no demenciados, aunque estos resultados requieren confirmación.

Aminas biógenas

Los niveles de noradrenalina, serotonina y dopamina y sus metabolitos han aparecido alterados en la EA. De todos ellos la tasa del ácido homovanílico es la que parece estar disminuida en forma constante aunque no es específica de EA, pudiendo encontrarse en otras demencias.

Neuropéptidos

Los resultados son contradictorios, lo más constante parece ser una disminución de la tasa de somatostatina en LCR.

Proteínas anormales

Wolozin describió una proteína de 68 kd de PM (proteína A68) en el cerebro de individuos con EA. Posteriormente este autor halló la misma proteína en el LCR de estos enfermos y no en las enfermedades de Pick, de Huntington o en la demencia multiinfarto.

Pruebas funcionales

La prueba de supresión de la secreción de cortisol por la administración de dexametasona a individuos con EA resultaron no ser supresoras contrariamente a los depresivos y ancianos sanos.

Cultivo de fibroblastos

Aún pendientes de confirmación y valoración se han encontrado aumento en la producción de CO₂, de la superóxidodismutasa y del calcio intracelular, con disminución de la captación de calcio y de la reparación de ADN.

Marcadores genéticos

Se considera actualmente que la EA presenta una forma esporádica, otra hereditaria con carácter autosómico dominante y una tercera con agregación familiar.

Se ha podido encontrar el gen responsable de los casos familiares situados en el cromosoma 21, este hallazgo abre las puertas para un futuro diagnóstico incluso intraútero de la EA así como de posibles manipulaciones genéticas para impedir la expresión del gen.

NEUROPATOLOGÍA

La neuropatología clásica de la EA comprende 6 tipos de lesiones: Ovillos neurofibrilares, placas seniles, degeneración granulovacuolar, cuerpos de Hirano, angiopatía congofílica y pérdida neuronal.

Ovillos neurofibrilares

Consiste en la acumulación en el cuerpo neuronal de masas de fibrillas entrelazadas que se tiñen intensamente por los métodos de plata para la demostración de neurofibrillas. Los ovillos ocupan preferentemente el citoplasma perinuclear, adquiriendo forma de llama en las neuronas corticales y de ovillo en las subcorticales.

Estas fibras no se hallan en neuronas normales, y están compuestas de dos filamentos enredados como lianas, recibiendo el nombre de filamentos pareados helicoidales. Los ovillos neurofibrilares persisten tras la muerte de las neuronas que los contiene apareciendo libres en el neuropilo como "ovillos lápida" (Tombstone tangles). Se han encontrado en los ovillos componentes del citoesqueleto neuronal: Proteínas de neurofilamentos, y las proteínas asociadas a microtúbulos MAP2 y Tau. El péptido ubiquitina y la proteína Mr de 68000 son dos componentes adicionales de los ovillos.

Placas seniles

Las placas seniles aparecen en cortes histológicos como zonas circulares de disrupción del neuropilo, con un diámetro de 50-100 nm, en su forma clásica se componen de un núcleo central de amiloide y una corona de neuritas anormales entre las cuales hay células microgliales. Además de la forma clásica de la placa senil se encuentran placas primitivas que son acúmulos de neuritas anormales carentes de suficiente amiloide, y placas amiloideas en las que un núcleo de amiloide no se acompaña de neuritas anormales.

Se han descrito placas denominadas placas A, en la que aún existiendo disrupción del neuropilo no se demuestra ni neuritas anormales ni amiloide.

Degeneración gránulo-vacuolar

Numerosas neuronas del hipocampo y la amígdala en la EA presentan en su citoplasma múltiples vacuolas centradas por un gránulo central, los cuales contienen tubulina y ubiquitina.

Cuerpos de Hirano

Son formaciones ovoideas intensamente eosinofílicas que aparecen en el neuropilo hipocampal, están compuestas de actina y varias proteínas ligadas a la actina, entre ellas la tropomiosina.

Pérdida neuronal

La desaparición de neuronas en la EA es evidente con la simple inspección de secciones del hipocampo. Algunos autores consideran que la muerte neuronal es la responsable de la demencia y las placas ovillos y otras alteraciones solo representan marcadores de los mecanismos nocivos que eventualmente conducen a la pérdida neuronal.

Angiopatía congofílica

Las arterias pequeñas y arteriolas de la corteza cerebral y las meninges presentan depósitos de amiloide en su capa media, que se tiñen con rojo congo.

Distribución de las lesiones

Las lesiones de la EA predominan en la corteza, pero también afectan otras regiones del cerebro, así encontramos ovillos neurofibrilares en los núcleos subcorticales de proyección a corteza: Núcleo basal de Meynert (colinérgico), núcleo locus coeruleus (noradrenérgico) y núcleos del rafe (serotoninérgicos). Las placas aparecen en regiones donde proyecta la corteza: neostriatum, hipotálamo y cuerpos mamilares.

La corteza no se afecta de forma homogénea, el hipocampo, la corteza entorrinal y la amígdala (sistema límbico) sufren el máximo impacto. Dentro del neocórtex las regiones de asociación en la corteza parietal y temporal son más afectadas que las áreas motoras y sensoriales primarias. En áreas como el giro dentado y la corteza entorrinal las lesiones son perfectamente delimitadas.

En cuanto a los tipos celulares afectados en la EA Braak y Braak demostraron que los ovillos neurofibrilares solo se desarrollan en neuronas piramidales, mientras que las no piramidales tienden a desaparecer en la EA.

CUADRO CLÍNICO

El paciente con EA no se queja de sus limitaciones cognitivas, intenta minimizar sus incapacidades, o disfrazarlas, tiende a compensar las deficiencias cognitivas por "trucos" como papelitos de notas, desconcertan-

do a los parientes que no perciben el inicio, los trastornos, ni la extensión de la enfermedad. El enfermo presenta tendencia a sobrevalorarse, como compensación de sus deficiencias cognitivas. Su estado de ánimo es indiferente, con labilidad y pobreza emocional notables. Pérdida de interés y de habilidades sociales, son frecuentes en las etapas tardías de la EA. Hay deterioro del pensamiento abstracto, de la capacidad de juicio, con un lenguaje vago, con circunloquios, alteraciones de la personalidad, la irritabilidad es característica.

La demencia degenerativa primaria, siendo una enfermedad lenta y progresiva pasa por varias fases. Pudiendo considerarse 5 fases: Una fase prodrómica, con alteración en la orientación, juicio crítico y resolución de problemas, pero la dismemoria progresiva es la alteración más precoz, llamativa y característica. En esta fase no hay trastornos del lenguaje ni neurológicos.

La fase temprana cursa con compromiso funcional, dificultad en las relaciones sociales, pocos marcados son los cambios del humor, orientación y juicio. Puede haber alteración del lenguaje, pero no hay síntomas neurológicos.

La fase intermedia, hay un compromiso mayor del área cognoscitiva, con desorientación temporo espacial, los rostros familiares son desconocidos, olvido de datos muy personales. Puede haber parafasia, afasia, apraxia y agnosia. El sueño es interrumpido y hay deambulación nocturna.

En la fase tardía hay indiferencia afectiva y signos neurológicos.

En la fase terminal hay confinamiento a la cama, incontinencia esfinteriana y muerte.

TRATAMIENTO

En la enfermedad de Alzheimer es preciso reconocer, que hasta el momento no existe ningún tratamiento eficaz.

Los ensayos con agentes que incrementan el sistema colinérgico han demostrado moderados beneficios en algunos pacientes con EA, pero no todos los pacientes responden a este tipo de tratamiento. La EA no es meramente el resultado de un déficit colinérgico, también

fueron demostradas deficiencias de otros neurotransmisores. Los hallazgos de déficit del sistema noradrenérgico han conducido a ensayos con combinaciones de drogas colinérgicas-noradrenérgicas. Actualmente las investigaciones están dirigidas a la prevención de la EA o a la disminución de su progresión. Existen potenciales intervenciones para disminuir la progresión incluyendo la intervención en la producción de beta-amiloide, prevención de la toxicidad mediada por neurotransmisores excitatorios, y la utilización del nerve growth factor (NGF). La identificación de un gen permitiría conocer la población de alto riesgo mucho tiempo antes del comienzo de la enfermedad y podría constituir un primer paso para erradicar esta patología.

En la actualidad, los agentes aumentadores del sistema colinérgico poseen un rol limitado en la EA, en numerosos ensayos se ha demostrado que no todos los pacientes responden a los inhibidores de la colinesterasa como por ejemplo la tacrina, y aquellos respondedores lo hacen moderadamente, debido a que el déficit no es puramente colinérgico, sino que se hallan involucrados numerosos neurotransmisores como norepinefrina, serotonina y somatostatina.

El enfoque del tratamiento de la EA es por un lado sintomático y por otro lado específico, aunque no se halla disponible hasta la fecha un verdadero tratamiento específico.

Los tratamientos sintomáticos han sido los más ayudadores. Pequeñas dosis de antipsicóticos, ya sea solos o combinados con ansiolíticos pueden detener los trastornos de comportamiento, mejorar el cuidado personal y restaurar un ciclo de sueño vigilia normal. La depresión además de enmascarar la EA puede complicarla. Los antidepresivos tricíclicos con acción anticolinérgica pueden incrementar la confusión mental. Los IMAO pueden producir hipotensión ortostática peligrosa. No hay mucha experiencia con los nuevos antidepresivos como fluoxetina o bupropion, aunque aparentemente poseen menos efectos adversos.

Con respecto al tratamiento específico, históricamente se han ensayado diversos agentes, en una época los mejoradores del flujo sanguíneo cerebral tuvieron su auge sin mayores sucesos en esta patología.

Luego se han utilizado precursores de neurotransmisores como levo-dopa, 5-hidroxitriptofano y la colina sin mayores adelantos.

En el presente, la hipótesis del déficit colinérgico comenzó a estudiarse con fisostigmina (con resultados conflictivos) y la tetrahidroaminacrina (tacrina) y análogos de este inhibidor de la colinesterasa de larga duración de acción.

En algunos estudios clínicos la tacrina no fue mejor que el placebo (Chatellier, 1990; Gautier, 1990); sin embargo la FDA en 1991 aprobó el uso limitado de este agente y que continúen los ensayos clínicos.

La tacrina tiene múltiples y complejas acciones en la transmisión colinérgica. Su acción más importante es la inhibición reversible de la butilcolinesterasa y la acetilcolinesterasa. Esta inhibición enzimática puede ocurrir en las placas seniles y en los ovillos neurofibrilares, así como en las neuronas corticales. La tacrina tiene efectos directos en receptores nicotínicos y muscarínicos pudiendo incrementar la actividad sináptica colinérgica. La tacrina se une a otros receptores como por ejemplo el de fenciclidina, adenosina y N-metil-D-aspartato. La tacrina afecta canales de potasio pudiendo por este mecanismo aumentar la actividad colinérgica y disminuir la liberación de GABA.

En altas concentraciones la tacrina también inhibe la actividad de la MAO cerebral. El subtipo MAO-A es más inhibido que MAO-B. La inhibición de la MAO es interesante en el tratamiento de la EA. La MAO-B está marcadamente aumentada en cerebros con EA y tanto el L-deprenil (inhibidor relativamente selectivo MAO-B) como la moclobemida (inhibidor MAO-A) se han mostrado eficaces en el tratamiento de EA. En la actualidad se investiga la lazabemida (inhibidor selectivo MAO-B) en el tratamiento de la EA.

La tacrina se asocia con un aumento de la liberación de dopamina, serotonina y noradrenalina in vitro. Estos efectos monoaminérgicos pueden ser debidos a varios mecanismos: Bloqueo de la recaptación, depleción monoaminérgica o mecanismos colinérgicos. La tacrina es más potente que la desipramina en inhibir la recaptación de noradrenalina y serotonina y es 3 veces más potente en inhibir la recaptación de dopamina.

El uso de la tacrina en la EA podría ser benéfico en estadios tempranos o moderados de la enfermedad, es decir cuando más intactas se encuentren las neuronas colinérgicas. Debido a que la enfermedad de Alzheimer es de condición heterogénea la respuesta a la tacrina depende muchas veces del paciente (variación interindividual). En estudios de utilización de tacrina se halló que las dosis más altas (80-120 mg) son las que en pacientes respondedores diferencian este tratamiento con el placebo. Los pacientes que reciben tacrina deben ser monitoreados estrechamente en las funciones hepáticas, particularmente las concentraciones séricas de aminotransferasa. La droga debería retirarse temporalmente en pacientes que eleven 5 veces la concentración de aminotransferasas por encima del límite normal (especialmente ALAT o GTP)

Debido a la toxicidad de la tacrina, se sintetizaron derivados de la misma como la velnacrina y suronacrina, que tendrían la ventaja de menor acumulación hepática y mejor eliminación. Estos agentes, de todos modos, son menos potentes inhibidores de la acetilcolinesterasa que la tacrina..

Se necesitan estudios clínicos a largo plazo para determinar si estos agentes mejoran o disminuyen el curso de la enfermedad.

También se ensayaron neuropéptidos como los fragmentos de ACTH, fragmentos de vasopresina, encefalinas y somatostatina, pero los resultados clínicos no confirmaron los beneficios observados en animales de experimentación.

Se debe considerar la psicoterapia como una parte del tratamiento incluyendo la psicoterapia familiar, y las intervenciones sociales.

CONCLUSIONES

Como vimos la EA es un trastorno neurodegenerativo. Es un proceso lento, debilitante, irreversible que lleva a la inmovilización y finalmente a la muerte, en un lapso de 4 a 12 años de su comienzo.

Si esta patología se diagnostica precozmente sería parcialmente controlable, al menos en lo que se refiere a retrasar su evolución fatal. Con un adecuado soporte biomédico, psicosocial y familiar es posible prolongar la supervivencia del enfermo y sobre todo mejorar la calidad de vida en el seno de la comunidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AHF. Drug Information. Tacrine hydrochloride. 1994, pag. 728-730
2. Growdon J.H., Corkin S., Ritter, W.E. and Wurtman R.J.. Aging and Alzheimer disease. Annals of New York Academy of Sciences. vol 640. 1991.
3. Fabris N. , Harman D. Knook D.L., Steinhagen-Thiessen, Imre- Nagy. Physiopatological Processes of Aging. Annals of New York Academy of Sciences. vol 673. 1992.
4. Salgado A. , Guillen F. Manual de Geriátria. 1990. Salvat editores.
5. DSM III R. Asociación Americana de Psiquiatría (APA). 1987.
6. Blass P. Pathophysiology of the Alzheimer's syndrome. Neurology, 1993; 43:25-38
7. Gil P., Aspectos terapéuticos en la enfermedad de Alzheimer. Medicine. 1989, 38:77-88
8. Tolosa, E. y Alom J. Enfermedad de Alzheimer, 1990, Ediciones Doyma.
9. Fernandez Labriola R.; Puppo Touriz H. y Caetano Esquivel G. Psiquiatría Biológica Latinoamericana. Tomo 4, 1993. Cangrejal Editores. Pag.63-99
10. Cacabelos R. Enfermedad de Alzheimer. Medicine Especial. 1994, 78-82.
11. Cacabelos R. Enfermedad de Alzheimer. Disfunción neuroinmune y nuevas formas de intervención terapéutica. Med.Clínica.(Barc.) 1994; 102:420-422
12. Kaplan, H.I. y Sadock B. Tratado de Psiquiatría. 2da. de. 1991, ed.Salvat.
13. Faherty J. , Channon R. y Davis J.M., Psiquiatría. Edit. Panamericana, 1991.
14. Scinto L.F.M. y col. A potential noninvasive neurobiological test for Alzheimer's disease. Science. Vol.266, nov.1994; 1051-1054.
15. Gottlieb G.L. y Kumar A. Conventional pharmacology treatment for patients with Alzheimer's disease. Neurology, 1993, 43:56-63.
16. Herrero Botin, M. y col. Posibilidades diagnósticas en enfermedad de Alzheimer. Geriátrika Nro.6, vol.2, año 2, 1992; 228-234.
17. Farlow, M. y col. A controled trial of tacrine in Alzheimer's disease . J.A.M.A.1992, 268: 2523-2529
18. Florez-Tascon F.J. y col. Marcadores en la enfermedad de Alzheimer. Geriátrika. Nro.4, vol.3, año 3, 1993.; 150-153.
19. Velazquez. Farmacología, 16 edic. 1993
20. Katzung Bertram. Clinical Pharmacology, 5th edit. 1992.
21. Mellmon and Morelli's. Pharmacology, 13 edit. 1992.
22. Schneider L. Clinical pharmacology of aminoacridines in Alzheimer's disease. Neurology, 1993, 43: S64-S79.
23. Davis K.L. and Haroutunian V. Strategies for treatment of Alzheimer 's disease. Neurology, 1993 43: S52-S55.