

## Enfermedad de Alzheimer, la enfermedad del olvido

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad irreversible y progresiva del cerebro que lentamente destruye la memoria y con el tiempo hasta la capacidad de llevar a cabo las tareas más simples.

El Alzheimer es la causa más común de demencia en las personas mayores. Se estima que cerca de 24.3 millones de personas sufren de demencia alrededor del mundo, reportándose hasta 4.6 millones de casos nuevos cada año (un nuevo caso cada 7 segundos). Se prevé que para el año 2040 las cifras podrían alcanzar los 81.1 millones de personas afectadas.<sup>1</sup> La enfermedad fue identificada por primera vez hace más de 100 años, por el Dr. Alois Alzheimer, quien al evaluar los tejidos del cerebro de una mujer que había fallecido de una rara enfermedad mental, descubrió varias masas anormales y bultos retorcidos de fibra,<sup>2</sup> en conmemoración a este hecho se reconoce el 21 de septiembre como el Día Mundial del Alzheimer.



### Cambios en el cerebro en la EA

El cerebro controla todas las funciones del cuerpo. Ciertas áreas controlan las funciones físicas, como caminar; otras áreas controlan el habla y otras más controlan las tareas mentales como el recuerdo, la concentración y la toma de decisiones.<sup>3</sup>

El trabajo real del cerebro es llevado a cabo por células individuales llamadas neuronas. El cerebro de un adulto contiene alrededor de 100 billones de neuronas, con ramas que se conectan en más de 100 trillones de puntos.

La EA se caracteriza por la degeneración progresiva y específica de las neuronas de la corteza cerebral y de algunas estructuras subcorticales dando lugar al deterioro funcional del cerebro.<sup>4</sup>

### Etiología de Enfermedad de Alzheimer

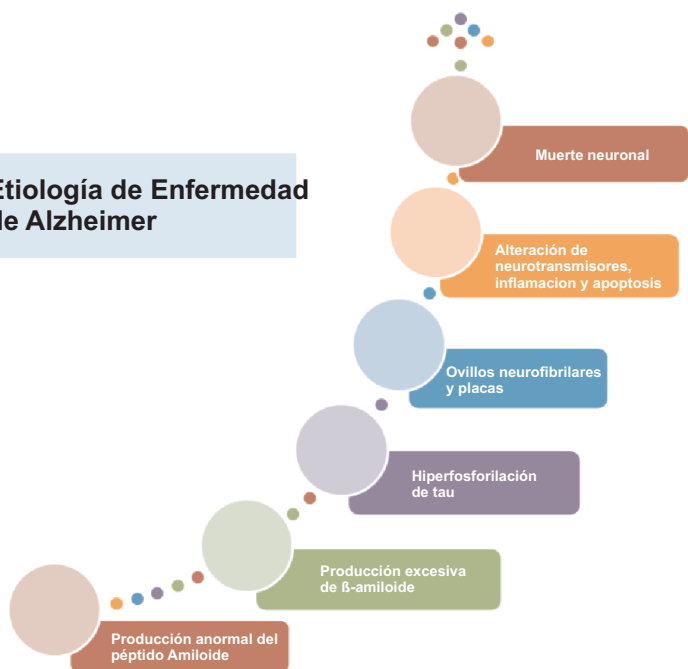


Figura 1. Etiología de Enfermedad de Alzheimer

El deterioro está determinado por la acción de tres procesos principales:

- Formación de depósitos extracelulares del péptido β-amiloide: El β-amiloide es un fragmento proteico necesario para el crecimiento y supervivencia de la neurona. En la EA mediante un proceso no bien conocido, esta proteína se

desdobra en varios fragmentos mediante la acción de enzimas proteolíticas.<sup>2,5</sup>

- Formación de ovillo neurofibrilares causada por la fosforilación de la proteína tau: esta proteína estabiliza los microtúbulos, estructuras conductoras de nutrientes y otras moléculas. Cuando los microtúbulos se desestabilizan falla esta función fisiológica de la neurona dando lugar a su muerte.<sup>5</sup>

- Alteración en la producción de neurotransmisores y apoptosis (muerte celular programada) de neuronas.

### Factores de Riesgo

En la actualidad no se conoce completamente qué causa esta enfermedad, pero está claro que se desarrolla debido a una compleja serie de eventos que ocurren en el cerebro a través de un largo período de tiempo. Es probable que las causas incluyan factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Debido a que las personas difieren en cuanto a su composición genética y sus estilos de vida, la importancia de estos factores para prevenir o retrasar esta enfermedad varía de persona a persona.<sup>2,6</sup>

Genéticos	Demográficos	Médicos
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ APO E e4</li> <li>■ Trisomía 21</li> <li>■ Otros polimorfismos (cromosomas 6, 9, 10 y 12)</li> <li>■ Sexo femenino</li> <li>■ Etnia</li> <li>■ Historia familiar de Alzheimer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Edad avanzada</li> <li>■ Nacionalidad</li> <li>■ Latitud geográfica</li> <li>■ Coeficiente intelectual</li> <li>■ Nivel educativo</li> <li>■ Medio rural</li> <li>■ Dieta sin antioxidantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Depresión</li> <li>■ Menopausia, andropausia</li> <li>■ Hipertensión arterial</li> <li>■ Hipercolesterolemia</li> <li>■ Hiperhomocisteína</li> <li>■ Deficiencia de vitamina B12 y folatos</li> <li>■ Obesidad</li> <li>■ Tabaquismo</li> </ul>

Tabla 1. Factores de riesgo Enfermedad de Alzheimer

### La progresión a través del cerebro

Las placas y las marañas tienden a propagarse por la corteza de una forma predecible con el progreso de la EA. El ciclo de la enfermedad depende en parte de la edad de la persona al momento del diagnóstico y de la existencia de otras condiciones médicas.<sup>2,3,5</sup>

**EA leve:** las placas y las marañas empiezan a formarse en las áreas del cerebro que son para aprender y recordar, pensar y planear.

**EA moderada:** en esta etapa, el daño ocurre en las áreas del cerebro que controlan el lenguaje, el razonamiento, el procesamiento sensorial y el pensamiento consciente.

**EA severa:** las placas y ovillos se han extendido por todo el cerebro y los tejidos del cerebro se han encogido considerablemente.

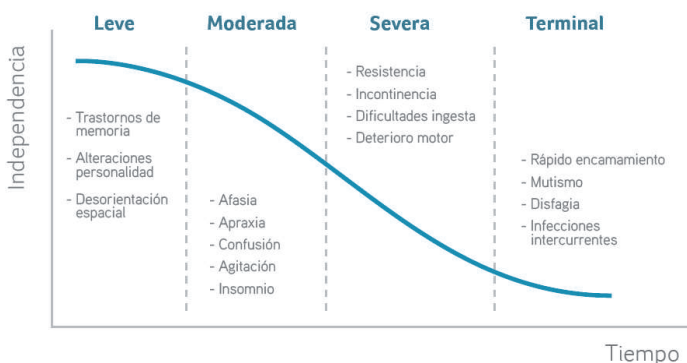


Figura 2. Estadios de demencia. Tomado de Arrieta et.al, 2007

### Detección y diagnóstico

El diagnóstico de EA es clínico, es decir que se realiza a partir de los síntomas manifestados por el propio paciente o sus familiares. Las herramientas principales para la detección y diagnóstico son la historia clínica y la exploración física.

Para diagnosticar correctamente una demencia como la EA, se realizan exploraciones y pruebas

EN LA ACTUALIDAD NO HAY NINGUNA PRUEBA ANALÍTICA, NEUROPSICOLÓGICA, NI DE NEUROIMAGEN QUE PERMITA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD.

complementarias, psicológicas, neuropsicológicas, psicopatológicas, psiquiátricas y geriátricas.<sup>6</sup>

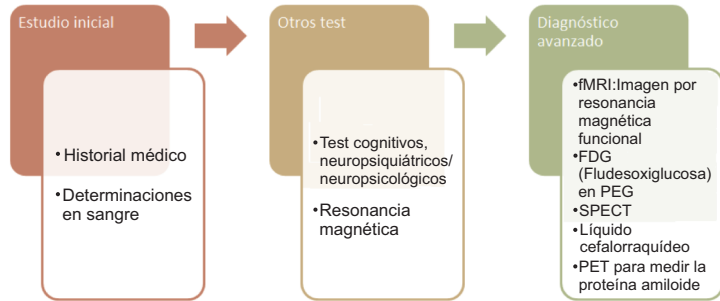


Figura 3. Algoritmo Diagnóstico<sup>6</sup>

## Marcadores diagnósticos: genéticos y biológicos

Un marcador para la EA debe ser una característica biológica medible de la actividad normal o patológica del cerebro, que pueda emplearse para diagnosticar el riesgo, gravedad o progresión de la enfermedad, así mismo ser útil para monitorizar la respuesta a medidas terapéuticas.

■ **Marcadores Genéticos** : El único gen relacionado de manera inequívoca con las formas tardías de la EA es el alelo 4 del gen de la Apolipoproteína E (APOE). Situado en el cromosoma 19, que confiere un aumento de riesgo proporcional al número de alelos, siendo de entre 2 y 4 veces si presentan un alelo 4, y hasta 17 veces si presentan dos.

En los raros casos de EA precoz que se presentan con patrón de herencia autosómico dominante, se han descrito más de 200 mutaciones de los genes de la Proteína Precursora de Amiloide (PPA), y genes de las Presenilinas 1 (PSEN1) y 2 (PSEN2).<sup>6,7</sup> No se recomienda actualmente su realización en familiares asintomáticos de enfermos.

■ **Marcadores Bioquímicos** : Entre los marcadores bioquímicos, se puede cuantificar la presencia en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de las dos proteínas involucradas en la etiopatogenia de la EA: el amiloide- $\beta$  y la proteína tau fosforilada.

**Tau y tau fosforilada:** los niveles en LCR de tau y tau fosforilada se encuentran elevados en la EA. La sensibilidad y especificidad son ligeramente inferiores para el marcador tau total que para tau fosforilada.<sup>6</sup>

**$\beta$ -amiloide:** La variante AB2 es la que se deposita más tempranamente en las placas seniles y en varios estudios se ha mostrado una reducción de moderada a marcada en pacientes con EA frente a controles sanos. Se han encontrado niveles bajos de AB2 en otro tipo de patologías como la demencia frontotemporal, demencia de cuerpos de Lewy y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.<sup>4</sup>

En la actualidad, el marcador en LCR que muestra mayor especificidad es fosfo-tau. No obstante la determinación conjunta de los tres marcadores tau, fosfo-tau y AB42 en LCR, aumenta la especificidad y sensibilidad respecto a su utilización individual.<sup>7</sup>

Se puede realizar en el laboratorio la cuantificación de proteínas tau mediante inmunoensayos con anticuerpos monoclonales con reconocimiento específico de proteínas tau (anti-tau) mediante técnicas de ELISA. Aunque se puede realizar en sangre, el material más adecuado para su medición es LCR.

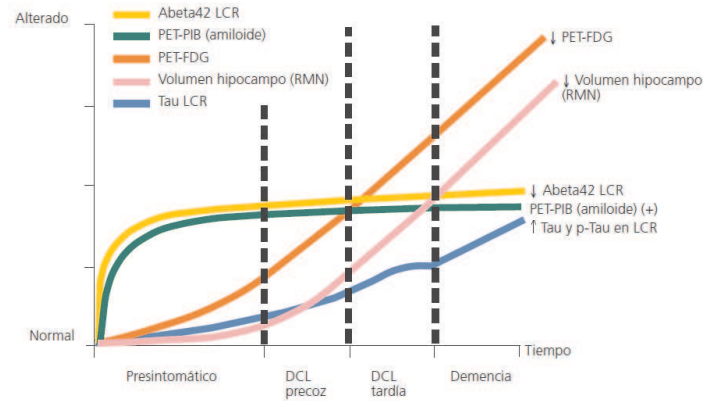


Figure 4. Biomarcadores y progresión de la enfermedad. Tomado de García et.al, 2011.

## Tratamiento

El Alzheimer es una enfermedad compleja y no existe un tratamiento que la pueda prevenir o curar. Sin embargo, el tratamiento farmacológico actual se realiza en base al hecho fisiopatológico de la reducción de acetilcolina cortical, utilizándose inhibidores de la acetilcolinesterasa central que permiten un mayor tiempo de acción de la acetilcolina en la sinapsis.

Los medicamentos que han sido aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) para el tratamiento de la enfermedad incluyen el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina que se usa para tratar el Alzheimer de grado leve a moderado, la memantina que se usa para tratar el Alzheimer de grado moderado a severo.

Dichas drogas pueden ayudar a mantener las habilidades relacionadas al pensamiento, a la memoria y al habla y ayudar con ciertos problemas del comportamiento. Sin embargo, estas drogas no cambian el proceso subyacente de la enfermedad y es posible que solamente ayuden desde unos pocos meses a unos pocos años.

Actualmente **Laboratorios Centro Médico** ofrece en su catálogo de Biología Molecular, la prueba para detección de Polimorfismo en codón 112 y 158 del gen APOE, marcador molecular de riesgo para Alzheimer.

### Referencias

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366(9503):2112-7.
2. Perl, Daniel. *Neuropathology of Alzheimer's Disease*. Mt Sinai J Med. 2010;77(1):32-42.
3. Asociación de Alzheimer Disponible en: <http://www.alz.org/espanol/overview-espanol.asp>.
4. Formichi p, Battisti, C, Radi, E, Federico A. Cerebrospinal Fluid Tau, A $\beta$ , and Phosphorylated Tau Protein for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Journal of cellular physiology*. 2006;208:39-46.
5. Alves L, Correia AS, Miguel R, Alegria P, Bugalho P. Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review. *Front Neurol*. 2012;3:63.
6. Valls-Pedret, C, Molinuevo, J, Rami, L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol*. 2010;51:471-80.
7. García G, Rubio I, López-Sendón JL, Casarejos MJ, Bascuñana M, Justo G. Sensibilidad de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo en enfermedades neurodegenerativas. *Alzheimer Real Invest Demenc*. 2011;49:26-32.
8. Silva T, Reis J, Teixeira J, Borges F. Alzheimer's disease, enzyme targets and drug discovery struggles: From natural products to drug prototypes. *Ageing Res Rev*. 2014.
9. Arrieta E, Fernandez L, Gonzalez V, Goñi M, Guerrero M, Lopez P, Trigueros P, Requejo M, Soto A. Guía de Atención al Paciente con Demencia en Atención Primaria.- Junta de Castilla y León, 2007.

## NotiLCM

Los días 11, 12 y 13 de junio, Laboratorios Centro Médico está llevando a cabo la auditoria para certificación ISO 9001:2008.

¡A todos el mejor de los éxitos!