



Enfermedad de Alzheimer: lo que debemos conocer

Lcda. Nilda L. González Hernández, MS, MT(ASCP)

Objetivos

Al completar el estudio de este artículo el lector podrá:

1. Definir los términos: proteína tau, APOE y proteína amiloide.
2. Entender los mecanismos de acción de los inhibidores de colinesterasa y reguladores de glutamato.
3. Mencionar los cambios que ocurren en el cerebro.
4. Conocer estudios clínicos relacionados con la enfermedad.
5. Enumerar las formas de prevención.

Enfermedad de Alzheimer: lo que debemos conocer



INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia entre las personas de edad avanzada. La demencia es una disminución lenta de la memoria, del pensar y de la capacidad de razonar. La forma más común de la demencia es la enfermedad de Alzheimer, un trastorno que resulta en la pérdida de células cerebrales y de la función del cerebro. Es un trastorno cerebral que afecta gravemente la capacidad de una persona de llevar a cabo sus actividades diarias tales como: colocar objetos fuera de lugar sin recordar dónde encontrarlos, dificultad en seguir una conversación, no saber la fecha o la temporada del año, no poder tomar decisiones ni administrar un presupuesto, cambios en el humor o la personalidad; entre otras.

El Alzheimer suele comenzar en la mayoría de los pacientes después de los 60 años. El riesgo aumenta a medida que la persona envejece. El riesgo es mayor si hay personas en la familia que tuvieron la enfermedad. El 82% de los casos es en pacientes de 75 años o más y en un 4% en menores de 65 años. Algunos casos se han diagnosticado en las edades de los treinta, cuarentas y cincuentas. Las estadísticas en Estados

Unidos son alarmantes. Aproximadamente 5.4 millones de En Puerto Rico se estima que hay alrededor de 70,000 a 75,000 pacientes, de los cuales norteamericanos tienen la condición, de los cuales dos terceras partes (2/3) son mujeres, siendo la cuarta causa de muerte (según estadísticas del año 2016).



El Departamento de Salud de

Puerto Rico cuenta con un *Centro y Registro de la Enfermedad de Alzheimer*. El mayor reporte de casos lo reciben de Bayamón, San Juan, Ponce, Aguadilla y Mayagüez.

El Alzheimer comienza lentamente, afectando las partes del cerebro que controlan el pensamiento, la memoria y el lenguaje. Las personas pueden tener dificultad para recordar cosas que ocurrieron en forma reciente o los nombres de personas que conocen. Un problema relacionado, el deterioro cognitivo leve, causa más problemas de memoria que los normales en personas de la misma edad, pero no todas las personas con deterioro cognitivo leve, desarrollarán Alzheimer. Con el tiempo, los síntomas del Alzheimer empeoran. Las personas pueden no reconocer a sus familiares, tener dificultad para hablar, leer o escribir, olvidar cómo cepillarse los dientes o peinarse el cabello, volverse ansiosos o agresivos o deambular lejos de su casa. Los síntomas son más obvios para los familiares y amigos que para el paciente, quien no se da cuenta del problema o se da cuenta, pero le es difícil aceptar que algo anda mal. Finalmente, necesitan cuidados totales. Esto puede ser muy difícil para los familiares que deben encargarse de sus cuidados. Ningún tratamiento puede detener la enfermedad, sin embargo, algunos fármacos pueden ayudar a impedir o retrasar por un tiempo limitado que los síntomas empeoren.

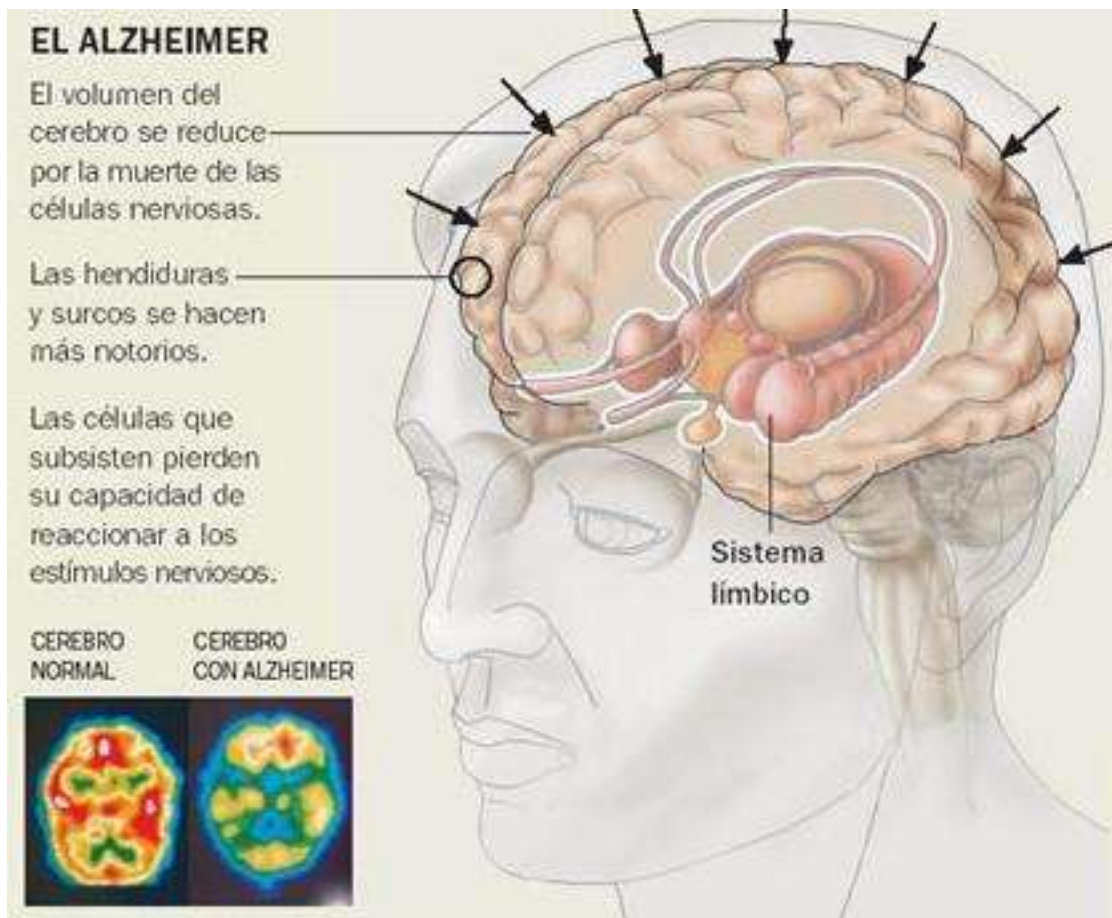


EXAMEN Y DIAGNÓSTICO

Aunque no hay un examen que pueda probar que alguien tenga Alzheimer, un doctor puede diagnosticar Alzheimer con un 90% de exactitud. En muchos casos, es posible que el médico de atención primaria refiera al paciente a un especialista (neurólogo, psiquiatra, o psicólogo, o una combinación de estos). El doctor le ordenará pruebas de laboratorio para evaluar su estado de salud en general. Con los resultados del laboratorio podrá diagnosticar posibles condiciones tales como anemia, deficiencia de vitaminas, diabetes, problemas relacionados a los riñones, al hígado o la tiroides. En conjunto con

la toma de presión arterial y un electrocardiograma podrá identificar problemas del corazón o de los vasos sanguíneos. Estas condiciones pueden causar confusión, problemas de memoria u otros síntomas similares a la demencia. También le ordenarán estudios nucleares. En éstos, el doctor podrá evaluar ciertos cambios en la masa cerebral relacionados a la condición.

El peso de un cerebro normal es de alrededor de tres libras y su textura parece jalea dura. A medida que mueren células nerviosas, el volumen del cerebro va disminuyendo. Los surcos y hendiduras se ven más prominentes. Cuando se dañan las células de una región particular del cerebro, se afecta la comunicación entre ellas y como consecuencia la región afectada no puede cumplir con sus funciones. En las ilustraciones a continuación podemos observar los cambios mencionados.





Una vez que se hayan completado los exámenes y el doctor diagnostique al paciente con la condición de Alzheimer se le ofrecerá información al paciente y/o a sus familiares en cuanto al diagnóstico, en qué etapa de la enfermedad se encuentra, posibles tratamientos y cuidados. Este diagnóstico cambia la vida del paciente y la de sus familiares. Hoy día contamos con medicamentos para aliviar los síntomas, pero aún no hay cura. Continuamente se están llevando a cabo estudios de investigación para evaluar la eficacia de nuevos medicamentos. Incluso hay estudios que, gracias a donaciones de cerebros de pacientes con la enfermedad (*post mortem*), han logrado grandes avances.



CUANDO SE PRESENTA OTRA ENFERMEDAD

Como cualquier paciente normal, un paciente de Alzheimer puede presentar enfermedades comunes tales como fiebre o catarro. Con el tiempo a estos pacientes se les dificulta explicar lo que sienten por lo que es sumamente importante que los familiares y/o cuidadores estén pendientes a cualquier señal o síntoma. Por ejemplo, una fiebre podría causar más confusión y cambios en la conducta.

A continuación, se mencionarán algunas enfermedades comunes a las que debemos estar pendientes:

- ✓ **Fiebre:** la fiebre podría estar relacionada a infecciones, deshidratación, insolación, estreñimiento. Es importante utilizar un termómetro digital y no uno de cristal para medir la temperatura. El paciente podría morder el termómetro.
- ✓ **Catarro y neumonía:** estas enfermedades se transmiten por contacto de persona a persona. El paciente de Alzheimer está en mayor riesgo de contraerlas. Es importante que reciban la vacuna contra la neumonía. Asegúrese de llevar al paciente al doctor, sobre todo si presenta síntomas de escalofríos, tos, fiebre, dolor, vómito, o problemas para respirar.
- ✓ **Caídas:** mantenga el espacio donde está el paciente bien iluminado y libre de obstáculos. Instale en el baño barras de seguridad para apoyarse. Los zapatos deben tener buena tracción.
- ✓ **Deshidratación:** observe si el paciente tiene la boca seca, o presenta mareos, alucinaciones o taquicardia. Verifique cuanto líquido está bebiendo el paciente.
- ✓ **Estreñimiento:** estos pacientes pueden padecer de estreñimiento debido a una disminución en el ejercicio, beber menos líquido, como consecuencia de tomar ciertos medicamentos o cambios en la dieta. Se debe tratar de que lleven una dieta alta en fibra, que ingieran más líquido y que hagan un poco de ejercicio.
- ✓ **Diarrea:** vigile que el paciente no se deshidrate. La diarrea podría ser a consecuencia de otra condición o de alguno de los tratamientos contra el Alzheimer.



- ✓ Incontinencia: se presenta en cualquier etapa de la enfermedad, pero con mayor frecuencia en etapas avanzadas. Se afecta el control de la vejiga y/o de los intestinos. En ocasiones puede ser tratada.
- ✓ Dolor: observe al paciente ya que posiblemente él no pueda describir lo que siente. Tal vez presente un cambio en conducta como gritos o golpearse.
- ✓ Enfermedad dental: es importante llevar al paciente a su examen dental y observar llagas, caries, dolor, enrojecimiento, etcétera.
- ✓ Infecciones: llevar al médico para el tratamiento correspondiente.
- ✓ Diabetes, enfermedades del corazón, derrames, entre otros, tienen mayor incidencia en estos pacientes que en la población general.

TRATAMIENTO

Aunque no se conocen todavía las causas de la enfermedad, sí se han podido identificar unos factores relacionados a la condición, entre ellos:

- ✓ formación de la sustancia amiloide que se deposita en el cerebro;
- ✓ reducción en la producción de neurotransmisores;
- ✓ pérdida de neuronas.

La *Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA*, por sus siglas en inglés) ha aprobado dos tipos de drogas para tratar los síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer:

1. Inhibidores de colinesterasa- ayudan a mantener los niveles de acetilcolina altos, y por consiguiente ayudan en la comunicación entre las células del sistema nervioso. Con el tiempo el cerebro produce menor cantidad de acetilcolina por lo que los inhibidores de colinesterasa pueden perder su efecto. Los tres inhibidores más recetados son:

- a. Donepezil (Aricept)- aprobado para tratar todas las etapas de Alzheimer.
 - b. Rivastigmine (Exelon)- aprobado para tratar Alzheimer leve o moderado.
 - c. Galantamine (Razadyne)-aprobado para tratar Alzheimer leve o moderado.
2. Memantine (Namenda) está aprobado para tratar el Alzheimer de moderado a severo. Regula la actividad del glutamato, un mensajero químico importante en el aprendizaje y la memoria. El glutamato en cantidades elevadas puede causar la muerte de células del cerebro. Este medicamento puede permitir a los pacientes mantener sus funciones diarias por un tiempo un poco más largo (por ejemplo, ir al baño).

Dado a que ambas clases de medicamentos funcionan de manera tan distinta, pueden ser recetados en combinación. Las dosis comienzan bajas y se van aumentando siempre que el paciente tolere el cambio. Hay que vigilar posibles efectos secundarios en dosis altas. Cualquier cambio en medicamentos, vitaminas y/o suplementos debe ser consultado con el médico.

Actualmente el 45% de los tratamientos y terapias aprobadas son de Estados Unidos, un 14% han sido desarrolladas en Inglaterra y un 9% en Suiza. Otras drogas que se encuentran en etapa de investigación son: agentes muscarínicos, agentes nicotínicos, bloqueadores de calcio, agentes serotonérgicos y estimuladores de secreción de acetilcolina.

PREVENCIÓN

Aunque parezca difícil de creer sí podemos tratar de prevenir esta enfermedad. Algunas formas son:

- ✓ identificación y detección de factores de riesgo vascular
- ✓ llevar un buen estilo de vida que incluya: actividad física, mental y social
- ✓ buena nutrición
- ✓ ser pro-activo

- ✓ tener sentido de participación, cumplimiento, bienestar, satisfacción
- ✓ evaluación en caso de historial familiar

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La eficacia de los medicamentos anteriormente mencionados ha sido estudiada, al igual que los criterios de evaluación de la condición desde el año 1984 al 2013. En conclusión, estos medicamentos siguen demostrando ser eficaces. Aun así, se quiere encontrar una cura, por lo que la investigación clínica es muy activa. A continuación les mencionaremos algunos ejemplos.

- El R-flurbiprofen (R-FP) tiene un efecto neuroprotector inhibiendo la acumulación en exceso de calcio mitocondrial como consecuencia de la toxicidad del péptido amiloide (causante de las placas distintivas de la condición). El reto con el R-FP ha sido la pobre absorción en el cerebro. Están investigando utilizar albúmina para transportar el R-FP vía nasal al cerebro. Para este estudio se utilizan ratones de laboratorio.
- Estudios recientes sugieren que el marcador genético APOE E4 es al momento el indicador de más probabilidad de que una persona desarrolle la enfermedad.
- Otros estudios han demostrado que la interleukina 10 (IL-10) puede aumentar la cantidad de APOE y como consecuencia un aumento en placa que se acumula en el cerebro. Este estudio utilizó ratones de laboratorio.
- Estudios Fase III de fármacos que se dirigen a la proteína tau y el uso de anticuerpos monoclonales para reducir placas de proteínas amiloide.
- Los *Institutos Nacionales de Salud (NIH)* por sus siglas en inglés) llevaron a cabo el estudio ACTIVE. Lograron demostrar que la velocidad de procesamiento de información visual reduce el riesgo de deterioro cognitivo o demencia.

- El pensamiento complejo, la educación y trabajar con la gente, tiene efecto protector y aumenta la capacidad de recuperación, incluso en personas a riesgo de padecer la condición.
- Estudios epidemiológicos sugieren que ciertos patrones de alimentación pueden ser protectores.
- Estudios analizan cómo la proteína tau controla el balance del transporte neuronal.
- Utilizando cerebros de pacientes con la condición (*post mortem*) y cerebros de pacientes normales, y técnicas de reacción de polimerasa en cadena (*PCR*, por sus siglas en inglés) se ha podido identificar que el cromosoma 21 (el cual contiene el gen APP) puede llevar a la producción del componente amiloide de las placas.
- Un estudio sugiere que sustancias como los cannabinoides pueden ayudar a mantener la función neuronal.
- La proteína tau recombinante ha sido frecuentemente utilizada para estudiar aspectos relacionados con las taupatías, entre las que se encuentran el Alzheimer y el Parkinson.

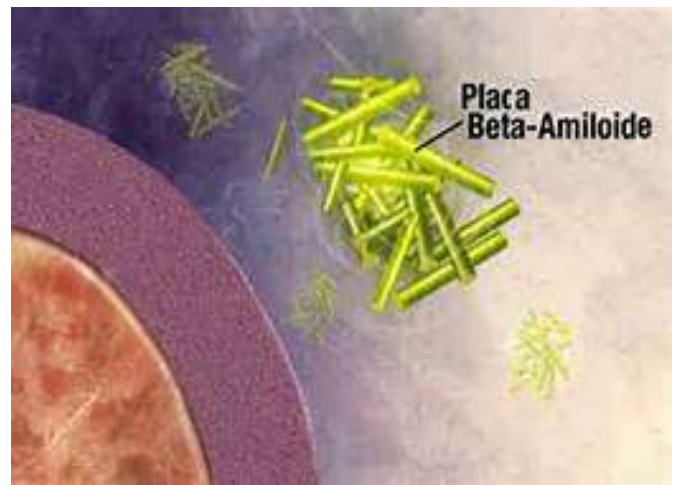
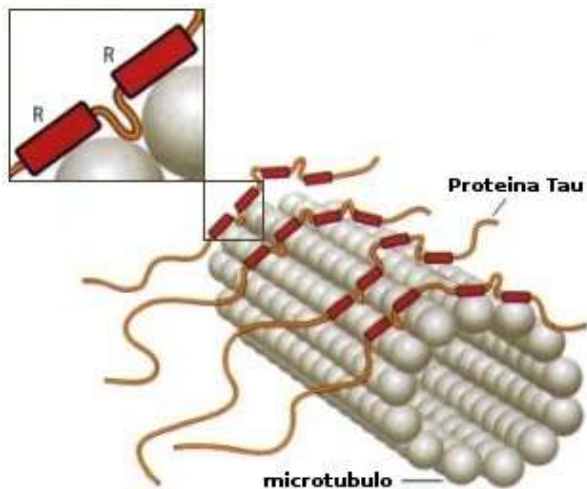
Marcadores de la Enfermedad:

1. Proteína Tau

La proteína tau es abundante en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso periférico (SNP) y a nivel neuronal se encuentra en los axones. La función de esta proteína es enlazarse a los microtúbulos que a su vez se asocian a la tubulina para estabilizar el citoesqueleto neuronal, es decir, ayuda a regular el equilibrio del tráfico de células nerviosas. La muerte neuronal ocurre cuando la proteína tau, que se encuentra en el interior de las neuronas, no funciona. La proteína tau proporciona una estructura dentro de las neuronas del cerebro que permite a las células limpiar la acumulación de proteínas no deseadas y tóxicas. Si la proteína tau no funciona, se desencadena la

muerte de las neuronas. Entre las razones para no funcionar se encuentran el envejecimiento y problemas genéticos.

Experimentos realizados con animales sugieren que cuando la proteína tau está funcionando la cantidad de placas amiloides es menor.

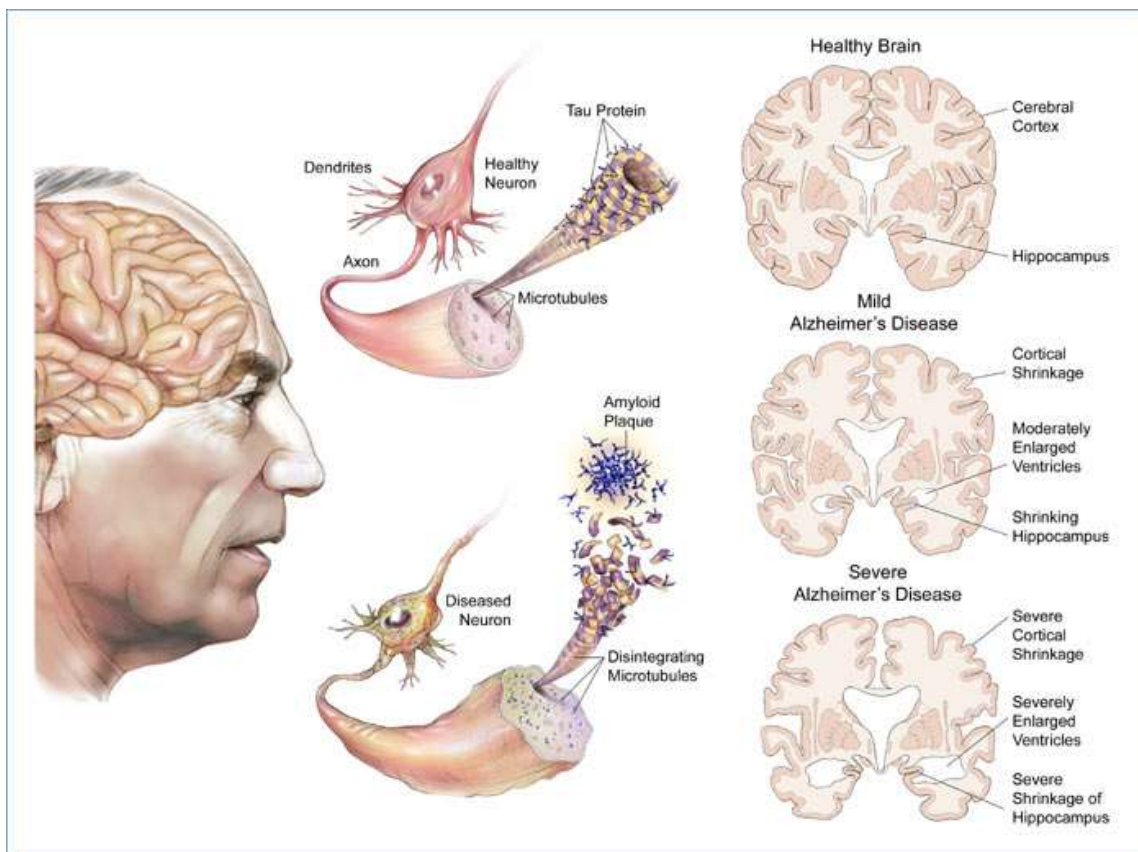


Marcadores de la Enfermedad:

2. Proteína Amiloide

La proteína β -amiloide es sintetizada a partir de la Proteína Precursora Amiloide (*APP*, por sus siglas en inglés). Está compuesta por 36 a 43 aminoácidos, y aunque se le asocia con la enfermedad de Alzheimer, tiene funciones no asociadas con la enfermedad. Algunas de sus funciones son: activación de enzimas, protección contra el estrés oxidativo, regulación del transporte de colesterol, y actividad antimicrobiana, entre otras.

Una vez que la proteína forma grupos de 20 a 100 unidades adquiere una estructura que es nociva para las neuronas. En la medida que se estudie la estructura y el patrón de estos agregados se podrán diseñar terapias que eviten dicha formación.



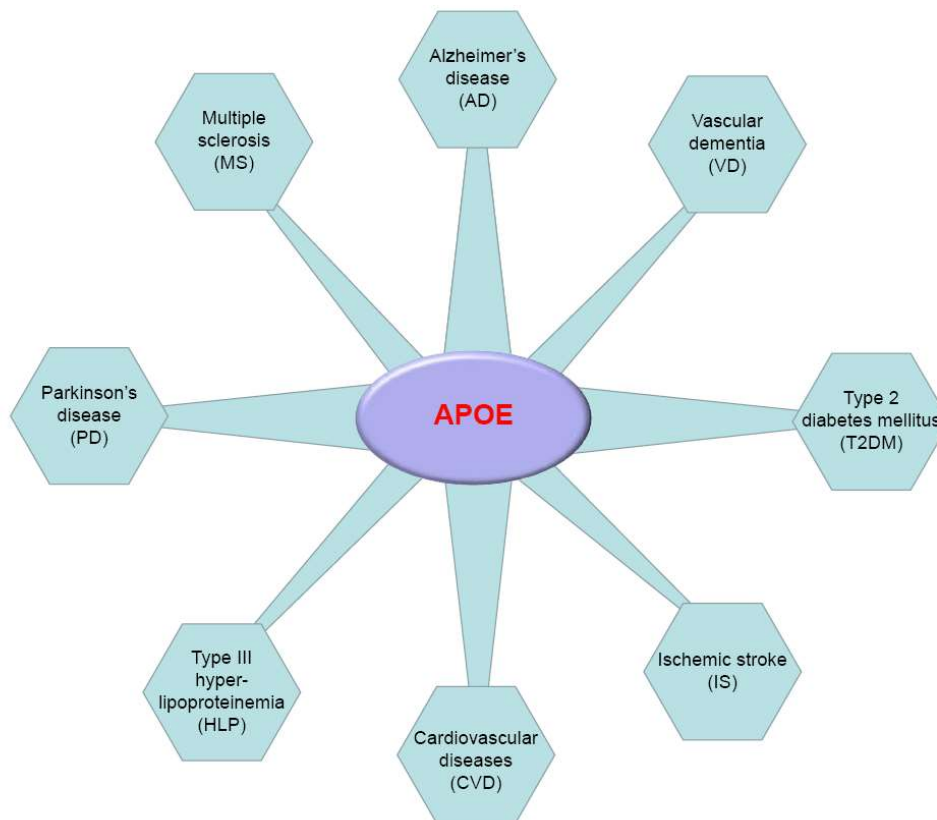
Marcadores de la Enfermedad:

3. APOE

La apolipoproteína E (APOE) es sintetizada por un gen que se encuentra en el cromosoma 19. Es el principal componente de las apoproteínas en los quilomicrones, por lo que de haber un defecto en su producción causaría disbetalipoproteinemia, elevándose los niveles de colesterol y triglicéridos en la sangre. La APOE contiene 299 aminoácidos y transporta lipoproteínas, vitaminas liposolubles y colesterol hacia el sistema linfático y luego a la sangre. Es sintetizada principalmente en el hígado, aunque se encuentra en otros tejidos, como el cerebro, riñón y el bazo.

Alteraciones en el cromosoma 19, en específico en el gen que codifica para esta proteína se considera un importante factor de riesgo en el desarrollo de algunos de los casos de Alzheimer. La isoforma E4 es asociada con aterosclerosis, la enfermedad de Alzheimer y desarrollo cognitivo inadecuado; además, se ha relacionado con una elevación de proteína C reactiva (*CRP*, por sus siglas en inglés), así como a variación en los niveles de LDL y colesterol total.

El genotipo de mayor riesgo para predecir el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y a una temprana edad es la ApoE 4,4. El genotipo ApoE 3,4 se asocia a un elevado riesgo, no tan alto como los homocigotos para la ApoE 4. El genotipo ApoE 3,3 está considerado como un riesgo normal, ni mayor ni menor que la población control. El genotipo ApoE 2,3 es considerado protector, es decir confiere un menor riesgo de contraer Alzheimer. Una copia del alelo 2 y del alelo 4, es decir, ApoE 2,4 tiene un riesgo igual a los del ApoE 3,3 o similar al resto de la población. El Colegio Americano de Médicos Geneticistas no recomienda la utilización de este marcador debido a su utilidad clínica limitada y valor predictivo pobre.



Dr. Alois Alzheimer

El siquiatra y neuroanatomista Dr. Alois Alzheimer informó en una conferencia de siquiatras en Alemania, en el año 1906 de un caso de enfermedad severa en la corteza cerebral de una paciente. La paciente de 50 años fue admitida a un hospital siquiátrico por problemas de paranoia, desorden del sueño y de la memoria, llanto, agresión y confusión. El desarrollo de su enfermedad fue documentado. Murió cinco años más tarde.



Al examinar su masa cerebral, el Dr. Alzheimer encontró unas placas distintivas en los cortes histológicos. En el año 1910 la Enfermedad de Alzheimer fue incluida en el libro *Psychiatrie*. En 1911 tuvo una publicación acerca del proceso de pre-senilidad y de la senilidad, y el caso de un paciente varón. Tanto en el caso del año 1906 como en el de 1911 los pacientes presentaron las placas en los cortes histológicos del cerebro y los especímenes fueron re-examinados en el año 1993 con técnicas de histoquímica.

Referencias

Abbatecola AM¹, Russo M, Barbieri M. *Dietary Patterns and Cognition in Older Persons*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2017 Oct 14. doi: 10.1097/MCO.0000000000000434.

Calafate S, Flavin W, Verstreken P, Moechars D. *Loss of Bin1 Promotes the Propagation of Tau Pathology*. Cell Rep. 2016 Oct 18;17(4):931-940. doi: 10.1016/j.celrep.2016.09.063.

Gajardo-Gómez R, Labra VC, Maturana CJ, Shoji KF, Santibañez CA, Sáez JC, Giaume C, Orellana JA. *Cannabinoids Prevent the Amyloid β -induced Activation of Astroglial Hemichannels: a Neuroprotective Mechanism*. Glia. 2017 Jan;65(1):122-137. doi: 10.1002/glia.23080. Epub 2016 Oct 19.

Hanns Hippus, MD, Gabriele Neundörfer, MD. *The Discovery of Alzheimer's Disease*. Dialogues Clin Neurosci. v.5(1); 2003 Mar. PMC3181715.

Karikari TK et al. *Expression and Purification of Tau Protein and its Frontotemporal Dementia Variants Using a Cleavable Histidine Tag*. Protein Expr Purif. (2017).

Mohlenhoff BS^{1,2,3}, O'Donovan A^{4,5}, Weiner MW^{4,6,7}, Neylan TC^{4,6}. *Dementia Risk in Posttraumatic Stress Disorder: the Relevance of Sleep-Related Abnormalities in Brain Structure, Amyloid, and Inflammation*. Curr Psychiatry Rep. 2017 Oct 16;19(11):89. doi: 10.1007/s11920-017-0835-1.

Schneider LS¹, Mangialasche F, Andreasen N, Feldman H, Giacobini E, Jones R, Mantua V, Mecocci P, Pani L, Winblad B, Kivipelto M. *Clinical Trials and Late-stage Drug Development for Alzheimer's Disease: an Appraisal from 1984 to 2014*. J Intern Med. 2014 Mar;275(3):251-83. doi: 10.1111/joim.12191.

Wong LR¹, Ho PC¹. *Role of Serum Albumin as a Nanoparticulate Carrier for Nose-to-brain Delivery of R-flurbiprofen: Implications for the Treatment of Alzheimer's Disease*. J Pharm Pharmacol. 2017 Oct 16. doi: 10.1111/jphp.12836.

Departamento de Salud de PR, Centro y Registro de la Enfermedad de Alzheimer

<https://alz.org>

<https://medlineplus.gov/spanish/alzheimersdisease>

<https://www.abc.es/salud/noticias/20141101>

<https://www.fda.gov/oc>

<https://www.mlo-online.com> (*Research Suggests Anti-inflammatory Protein May Trigger Plaque in Alzheimer's Disease*. MLO Staff, January 2015)

<https://www.mlo-online.com> (*TSRI Scientists Find More DNA and Extra Copies of Disease Gene in Alzheimer's Brain Cells*. MLO Staff, February 2015)

<https://www.news-medical.net/life-sciences/Tau-Protein-Function>

<https://www.nia.nih.gov/health>

Enfermedad de Alzheimer: lo que debemos conocer

Lcda. Nilda L. González Hernández, MS, MT(ASCP)

Código: 20-180-07

Fecha: 15 de enero de 2018

Nombre: _____ Número de licencia: _____

Envíe la hoja de preguntas debidamente contestadas e identificada con su nombre y número de licencia, por correo a la siguiente dirección: Colegio de Tecnólogos Médicos de Puerto Rico, Programa de Educación Continua F-1 Ave. San Patricio Guaynabo, PR 00968-3205, vía fax al (787) 792-6627 o correo electrónico educacion@ctmpr.com. Para otorgar 0.2UEC, usted debe obtener un 80% o más.

Seleccione la respuesta:

- _____ 1. El Alzheimer suele comenzar en la mayoría de los casos después de los 75 años.
a. Cierto b. Falso
- _____ 2. Es la cuarta causa de muerte en los Estados Unidos y la sexta en Puerto Rico.
a. Cierto b. Falso
- _____ 3. El peso de un cerebro normal es de alrededor de 10 libras.
a. Cierto b. Falso
- _____ 4. Los inhibidores de colinesterasa ayudan a mantener los niveles de acetilcolina altos.
a. Cierto b. Falso
- _____ 5. El medicamento Aricept está aprobado para tratar el Alzheimer leve o moderado.
a. Cierto b. Falso
- _____ 6. El glutamato en cantidades elevadas puede causar la muerte de células del cerebro.
a. Cierto b. Falso
- _____ 7. La proteína tau se enlaza a los microtúbulos para estabilizar el citoesqueleto neuronal.
a. Cierto b. Falso
- _____ 8. La proteína amiloide está compuesta por 20 a 100 amino ácidos.
a. Cierto b. Falso
- _____ 9. La APOE transporta glucosa y electrolitos hacia el sistema linfático.
a. Cierto b. Falso
- _____ 10. El genotipo de mayor riesgo para predecir el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y a una temprana edad es ApoE 4,4.
a. Cierto b. Falso

Enfermedad de Alzheimer: lo que debemos conocer
Lcda. Nilda L. González Hernández, MS, MT(ASCP)

Código: 20-180-07

Fecha: 15 de enero de 2018

Nombre: _____ Número de licencia: _____

Envíe la hoja de preguntas debidamente contestadas e identificada con su nombre y número de licencia, por correo a la siguiente dirección: Colegio de Tecnólogos Médicos de Puerto Rico, Programa de Educación Continua F-1 Ave. San Patricio Guaynabo, PR 00968-3205, vía fax al (787) 792-6627 o correo electrónico educacion@ctmpr.com. Para otorgar 0.2UEC, usted debe obtener un 80% o más.

- _____ 11. El Dr. Alois Alzheimer examinó la masa cerebral de sus pacientes, encontrando unas placas distintivas en los cortes histológicos.
a. Cierto b. Falso
- _____ 12. Algunas formas de prevenir la enfermedad son: llevar un buen estilo de vida que incluya actividad física, mental y social; beber; fumar y hacer ejercicios.
a. Cierto b. Falso
- _____ 13. Los inhibidores de colinesterasa y los reguladores de actividad del glutamato pueden ser recetados en combinación
a. Cierto b. Falso
- _____ 14. Estudios realizados han demostrado que al aumentar los niveles de APOE, aumenta también la cantidad de placa que se acumula en el cerebro.
a. Cierto b. Falso
- _____ 15. Los inhibidores de colinesterasa más recetados son:
a. Aricept
b. Exelon
c. Namenda
d. Todas las anteriores
e. A y B son solamente.