

Enfermedad de Alzheimer

Autores: Laura María Martínez Infante, Mayra Fernanda Rivera Márquez, Esther María Molina Barreiro. □

□ **Estudiantes de Tercer año de Medicina. Alumnas Ayudantes de Neurocirugía.**

Tutor: Dra. Susana Fernández Benítez. Profesora Auxiliar. Especialista 1er grado de Neurología. Especialista en 2do grado de Neurocirugía.

Dr. Abel Pino Fernández. Profesor Asistente. Especialista 1er grado en MGI. Especialista 1er grado en Neurocirugía. Investigador Agregado.

Facultad "Victoria de Girón". Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. CIMEQ.

Introducción:

La enfermedad de Alzheimer (EA), también denominada demencia senil de tipo Alzheimer (DSTA) o simplemente Alzheimer, es una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta como deterioro cognitivo y trastornos conductuales.¹

El nombre de esta enfermedad se atribuye al médico alemán, Alois Alzheimer, quien en 1906 notó cambios en el tejido cerebral de una mujer que había muerto de una rara enfermedad mental. Alzheimer encontró depósitos anormales (ahora llamados "placas de amiloide") y una acumulación de estructuras fibrilares entrelazadas (conocidas en la actualidad como "ovillos neurofibrilares"). Hoy en día, la presencia de estas placas y ovillos en el cerebro se considera el sello característico de la enfermedad de Alzheimer; por tanto, los síntomas de la enfermedad como una entidad nosológica definida fueron identificados por Emil Kraepelin, psiquiatra alemán y creador de los términos "demencia precoz" y "psicosis maníaco depresiva"; mientras que la neuropatología característica fue observada por primera vez por Alois Alzheimer en 1906.²

Según la (OMS) Organización Mundial de la Salud, es un tipo de demencia, y se define como un síndrome crónico que se produce de forma progresiva y que cursa con alteración de las funciones cognitivas (memoria, comprensión, orientación, cálculo, aprendizaje, capacidad de juicio...) y también alteraciones emocionales, motivacionales y sociales.¹

Se caracteriza en su forma típica por una pérdida de la memoria y de otras capacidades mentales (tales como las capacidades cognitivas superiores), a medida que mueren las células nerviosas y se atrofian diferentes zonas del cerebro. La enfermedad suele tener

una duración media aproximada, después del diagnóstico, de 10 años, aunque esto puede variar en proporción directa con la severidad de la enfermedad al momento del diagnóstico.¹

Es una de las enfermedades con mayor incidencia entre las personas mayores, en la actualidad, el Alzheimer, afecta a unos 35 millones de personas a nivel mundial, y se estima que esta cifra llegará a 50 millones en menos de 10 años. En Norteamérica y América del sur, las cifras llegan a 6 millones y 1.5 millones respectivamente, en África 4 millones, mientras que en Europa son 5 millones, y en Asia entre 8 y 10 millones de casos. Se estima que las cifras de demencias se duplicarán en los próximos años. Además del precio humano que cobra esta enfermedad, en la economía mundial también dejará huella, pues la demencia se convertirá en la enfermedad del billón de dólares, y ascenderá a 2 billones en 2030.²

Cuba es uno de los países más envejecido de América Latina, actualmente el 20,1% de la población está envejecida, o sea, tiene 60 años y más; los pronósticos indican que para el 2030 alcance el 30 %, un tercio de la población y para el año 2050, nuestro país será una de las naciones que mayor número de adultos mayores tendría en el mundo.³

Esta enfermedad afecta aproximadamente al 10 % de la población mayor de 65 años y al 40 % en grupos de 80 años o más, con un predominio en el sexo femenino, mostrándose una relación de (3:1), o sea, por cada de tres mujeres que padecen esta enfermedad, un hombre también la padece.³

La importancia del estudio de este tema radica en que un diagnóstico temprano y exacto de la enfermedad de Alzheimer ayuda a los pacientes y a sus familias a planear para el futuro. Asimismo, les da tiempo para considerar las opciones de atención mientras el paciente está en capacidad de participar en la toma de decisiones y ofrece, además, la mejor oportunidad para tratar sus síntomas.³

El Día Internacional del Alzheimer se celebra el 21 de septiembre, fecha elegida por la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la Federación Internacional de Alzheimer, en la cual se celebran actividades en diversos países para concienciar y ayudar a prevenir la enfermedad, esta organización realizó en el 2015 su Primera Conferencia Ministerial de la Organización Mundial de la Salud sobre la Acción Mundial contra la Demencia.¹

El motivo por el cual se decidió realizar el trabajo basado en este tema fue el aumento de personas mayores con Alzheimer y el desconocimiento que se tiene sobre él. Por ser una enfermedad que ha ido progresando con el paso de los años y que se estima que continúe de la misma manera, se cree que es de gran importancia la realización del mismo.

Objetivo:

- General: Describir características generales y específicas de la enfermedad de Alzheimer.

- Específicos:
 - Determinar los factores de riesgo, la etiología, y el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.
 - Precisar el tratamiento (farmacológico y no farmacológico) de la enfermedad de Alzheimer.
 - Establecer la relación con la Salud Pública cubana, la influencia en la familia, así como los últimos avances de la enfermedad de Alzheimer.

Desarrollo:

El Alzheimer se caracteriza por la muerte neuronal y la presencia de dos estructuras aberrantes en el cerebro: la proliferación de las llamadas placas seniles (depósitos del péptido beta-amiloide) y la formación de unas estructuras llamadas ovillos neurofibrilares. El Alzheimer se inicia en forma lenta, por lo general, el síntoma inicial es la inhabilidad de adquirir nuevos recuerdos o presentar algunos olvidos leves, pero suele confundirse con actitudes relacionadas con la edad o el estrés. En la fase inicial de la enfermedad, las personas pueden tener dificultades para acordarse de eventos y actividades recientes o de los nombres de personas o cosas conocidas. Es posible que no puedan resolver problemas matemáticos sencillos. Este tipo de dificultades pueden representar una molestia, pero no son lo suficientemente graves como para causar preocupación. Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad, los síntomas se notan con mayor facilidad y se agravan de forma tal que hacen que las personas con Alzheimer y sus familiares busquen ayuda médica. A medida que progresa la enfermedad, aparecen confusión mental, irritabilidad y agresión, cambios de humor, trastornos del lenguaje, pérdida de la memoria de corto plazo y una predisposición a aislarse a medida que declinan los sentidos

del paciente. Los olvidos o fallas de la memoria empiezan a interferir con las actividades diarias. A las personas en la fase intermedia de la enfermedad, se les puede olvidar cómo hacer tareas sencillas, como cepillarse los dientes o peinarse; ya no pueden pensar con claridad; fallan en su intento de reconocer personas y lugares conocidos; y empiezan a tener problemas para hablar, entender, leer o escribir. Más adelante, pueden volverse inquietas o agresivas y deambular fuera de sus casas. Muchos estudios coinciden que, pese a estos episodios, lo último que pierden estos enfermos es la memoria afectiva. Al final, los pacientes necesitan de un cuidado permanente. Gradualmente se pierden las funciones biológicas, que finalmente conllevan a la muerte. Estudios recientes explican que la forma de propagación de esta enfermedad es de neurona a neurona, a través de los circuitos cerebrales, mediante un mecanismo que recuerda al de una infección. En la enfermedad se produce una atrofia cerebral progresiva, bilateral y difusa, que comienza en regiones mesiales temporales para afectar luego al neocórtex, sobre todo al temporal, parietal y frontal. Se producen la lesión y posterior destrucción de la neurona cerebral, en relación con la aparición tanto de depósitos extracelulares insolubles (placas amiloides) como intracelulares (ovillos neurofibrilares). El pronóstico para cada individuo es difícil de determinar (Ver anexo 1 y 2). El promedio general es de 7 a 10 años, menos del 3% de los pacientes viven más de 14 años después del diagnóstico. ¹

Factores de Riesgo:

Los científicos aún no entienden del todo lo que causa la enfermedad de Alzheimer. Es probable que no haya una sola causa, sino varios factores que afectan a cada persona de forma diferente.⁴

- La edad es el factor de riesgo más conocido: el número de personas que sufren de esta enfermedad se duplica cada 5 años entre las personas mayores de 65 años de edad, pero, aunque no son los más frecuentes, también se han reportado casos de esta enfermedad en personas entre los 30 y los 64 años, padeciendo de Alzheimer de inicio precoz.
- La relación entre el Alzheimer y la genética es una cuestión que preocupa mucho a las familias en las que ha habido casos de Alzheimer: hace unos años se consideraban los antecedentes familiares como un factor de riesgo esencial, pero las últimas investigaciones han demostrado que de nuestros padres heredamos dos genes APOE que presenta diferentes variantes, alguna con mayor potencial de riesgo para

desarrollar la enfermedad, sin embargo, el hecho de que esté presente no implica, por sí solo, que vayamos a desarrollarla; aunque se sabe que hay otros factores químicos o ambientales que no necesariamente cambian el gen en sí mismo, pero afectan la forma en la que ellos se expresan. Por este motivo se defiende la idea de que la enfermedad de Alzheimer es hereditaria entre el 1% y el 5% de los casos y se transmite de forma autosómica dominante, manifestándose habitualmente de manera precoz, antes de los 60 años.

- Otro gran factor es la presencia del gen de la (*APOE4*) apolipoproteína relacionada con la hiperlipoproteinemia y la hipercolesterolemia familiar, el cual tiende a producir una acumulación amiloide en el cerebro antes de que aparezcan los primeros síntomas del Alzheimer. Por ende, la deposición del amiloide $A\beta$ tiende a preceder la clínica del Alzheimer. Otras evidencias parten de los hallazgos en ratones genéticamente modificados, los cuales sólo expresan un gen humano mutado, el de la *APP* (gen de la proteína precursora de amiloide), el cual invariablemente les causa el desarrollo de placas amiloides fibrilares. Se descubrió una vacuna experimental que causaba la eliminación de estas placas, pero no tenía efecto sobre la demencia. Los depósitos de las placas no tienen correlación con la pérdida neuronal. Esta observación apoya la hipótesis *tau*, la cual defiende que es esta proteína la que da inicio a la cascada de trastornos de la enfermedad de Alzheimer. De acuerdo a este modelo, las tau hiperfosforiladas adoptan formas anómalas, distribuyéndose en largas hileras. Eventualmente forman ovillos de neurofibrillas dentro de los cuerpos de las células nerviosas. Cuando esto ocurre, los microtúbulos se desintegran, colapsando el sistema de transporte de la neurona. Ello puede dar inicio a las primeras disfunciones en la comunicación bioquímica entre una neurona y la otra y conllevar la muerte de estas células.⁴

Actualmente también se hace referencia a una cuarta hipótesis, pues se ha descubierto que, a través de pruebas basadas en el ADN, la bacteria que causa la gingivitis (*Porphyromonas gingivalis*) puede pasar de la boca al cerebro y producir una proteína que destruye las células nerviosas en él, lo que a su vez conduce a la pérdida de la memoria y, en última instancia, al Alzheimer. Por ello, si bien la bacteria no causa la enfermedad por sí misma, su presencia aumenta sustancialmente el riesgo de desarrollarla y también está implicada en una progresión más rápida de la misma.

Otras fuentes consideran los factores vasculares, tales como la hipertensión arterial, la obesidad, la hipercolesterolemia y la diabetes como factores de riesgo; por lo tanto, la estrategia preventiva más adecuada sería controlarse la presión arterial con el tratamiento adecuado, controlarse el peso, no fumar y realizar actividad física⁵. Son mencionados también una historia familiar de síndrome Down, antecedentes de trauma craneal, enfermedad tiroidea, depresión, así como la presencia del genotipo para la apolipoproteína E, específicamente, el alelo-4, tanto en la forma familiar de comienzo tardío como en los casos esporádicos.

Consideramos que todos los factores antes mencionados influyen, de una forma u otra, en el desarrollo de esta enfermedad, aunque es de destacar que el factor de la edad (avanzada) es, a nuestra consideración, el más relevante y, además, uno de los más mencionados por las fuentes revisadas.

Factores Protectores:

También se han identificado factores protectores como el nivel educacional, el mantenerse social e intelectualmente activo, una dieta saludable con antioxidantes como el té, incluyendo frutas, como las uvas, verduras y aceites vegetales, además de la práctica regular de ejercicio físico.⁴

Etiología:

Las causas del Alzheimer no han sido descubiertas completamente. Existen tres principales hipótesis para explicar el fenómeno: el déficit de la acetilcolina, la acumulación de amiloide o tau y los trastornos metabólicos.⁶

- Hipótesis colinérgica:

La más antigua de ellas, y en la que se basan la mayoría de los tratamientos disponibles en el presente, la cual sugiere que el Alzheimer se debe a una reducción en la síntesis del neurotransmisor acetilcolina. Esta hipótesis no ha mantenido apoyo global por razón de que los medicamentos que tratan una deficiencia colinérgica tienen reducida efectividad en la prevención o cura del Alzheimer, aunque se ha propuesto que los efectos de la acetilcolina dan inicio a una acumulación a tan grandes escalas que conlleva a la

neuroinflamación generalizada que deja de ser tratable simplemente promoviendo la síntesis del neurotransmisor.⁶

- Hipótesis de las proteínas β -amiloide y tau:

Otra hipótesis propuesta en 1991, se ha relacionado con el acúmulo anómalo de la proteína beta-amiloide (también llamada amiloide $A\beta$) y tau en el cerebro de los pacientes con Alzheimer. Algunos estudios modernos refieren que, aunque todos solemos tener cantidades moderadas de la proteína tau en nuestro cerebro, sus concentraciones suelen aumentar exponencialmente sin unos hábitos de sueño adecuados, lo que ocurre generalmente en las personas mayores. En una minoría de pacientes, la enfermedad se produce por la aparición de mutaciones en los genes de las Presenilinas 1 y 2 (PSEN1, PSEN2) y en el gen de la APP (gen de la proteína precursora de amiloide), localizado en el cromosoma 21. En este último caso la enfermedad aparece clásicamente en personas con síndrome Down (trisomía en el cromosoma 21), casi universalmente en los 40 años de vida y se transmite de padres a hijos (por lo que existen, habitualmente, antecedentes familiares de Alzheimer en los pacientes que desarrollan la enfermedad en edades precoces). Esa relación en el cromosoma 21, y la tan elevada frecuencia de aparición de la enfermedad en las trisomías de ese cromosoma, hacen que la teoría sea muy evidente.⁶

Para poder hablar de las presenilinas, debemos recordar que el Alzheimer está caracterizado por depósitos amiloideos en el cerebro. Su componente principal es el péptido beta-amiloide de 42 aminoácidos ($\beta A42$), en cuyo proceso de producción es fundamental la participación de la γ -secretasa, la cual depende a su vez de las presenilinas (PSEN).⁶

De esta manera se instituye un nuevo grupo de moléculas implicadas en la génesis de la enfermedad del Alzheimer y fundamental para su comprensión. Además, son de notable actualidad debido a que su descubrimiento es relativamente reciente y a las posibilidades que ofrecen como dianas terapéuticas. Para comprender qué son estas moléculas, debemos señalar que se trata de un grupo de sustancias peptídicas producidas principalmente en el cerebro. Hay dos tipos, Presenilinas 1 y 2 (PSEN 1 y PSEN 2), con una estructura similar. La función principal que desempeñan ambas consiste en el procesamiento proteolítico de numerosas proteínas de membrana de tipo 1, entre ellas la

(APP) Proteína Precursora de Amiloide, formando parte de la γ secretasa; de ahí la importancia de las Presenilinas (PSEN) en la enfermedad de Alzheimer, ya que a través de la regulación de la γ secretasa determinan la forma de la proteína beta-amiloide ($A\beta$) que se genera y por tanto, su acumulación en el tejido cerebral. El Alzheimer de inicio temprano se ha relacionado con mutaciones en el cromosoma 21, que contiene el gen de la (APP) proteína precursora amiloidea, y los cromosomas 14 y 1, que codifican para presenilinas 1 y 2 (PSEN1 y PSEN2), respectivamente. Estas mutaciones tienen como resultado, entre otros efectos, el aumento de la concentración de la proteína beta-amiloide ($A\beta$). Mientras que el Alzheimer de inicio tardío se relaciona con mutaciones en el gen de la apolipoproteína E. El gen que codifica la presenilina 1 (PSEN1), del que se conocen 177 mutaciones distintas, es el responsable de la aparición del Alzheimer de inicio tan temprano como a los 23 años. La mutación de la presenilina 2 (PSEN2) es la causante de menos del 1% de los casos de Alzheimer autosómicos dominantes, influyendo más en estos portadores los factores ambientales.⁶

La revisión de diferentes artículos nos ha conducido a la conclusión de que existe una relación entre las presenilinas (PSEN) y el Alzheimer. Actualmente el avance en las técnicas de secuenciación del genoma ha aportado gran cantidad de información sobre las presenilinas (PSEN), su función, la localización en nuestros genes, la implicación de éstas en la formación de la proteína beta-amiloide ($A\beta$), etc. No obstante, hoy día aún se observan lagunas en cuanto a los mecanismos moleculares en los que están implicadas las presenilinas (PSEN).

- Hipótesis de los trastornos metabólicos:

Algunas investigaciones recientes han relacionado la demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, con desórdenes metabólicos, particularmente con la hiperglicemia y la resistencia a la insulina. La expresión de receptores de la insulina ha sido demostrada en las neuronas del sistema nervioso central, preferentemente en las del hipocampo. En estas neuronas, cuando la insulina se une a su receptor celular, se promueve la activación de cascadas de señalización intracelular que conducen al cambio de la expresión de los genes relacionados con los procesos de plasticidad sináptica y de las enzimas relacionadas con el despeje de la misma insulina y del beta-amiloide. Estas enzimas degradantes de insulina promueven la disminución de la toxicidad debida al amiloide en modelos animales.⁶

En esencia, Alzheimer puede ser considerado como una forma de diabetes de cerebro que tiene elementos tanto de resistencia a la insulina como de deficiencia de insulina. Para consolidar este concepto, se ha propuesto que Alzheimer sea conocida como "diabetes tipo 3". El Alzheimer está asociado con una progresiva resistencia a la insulina cerebral. Estudios post mortem demostraron que molecularmente, la transducción de señales anormales en el Alzheimer era virtualmente idénticas a lo que ocurría en la diabetes mellitus tipo I y II. Al administrar localmente drogas prodiabéticas, como la streptozotocina, estas generan daño cognitivo, con deficiencia espacial y de memoria, así como neurodegeneración típica de Alzheimer, pero no generan diabetes mellitus.⁶

Otras hipótesis:

Existe una estrecha relación entre el Alzheimer y los canales antagonistas de calcio, anemia, disfunción tiroidea, pesticidas y campos electromagnéticos.

Los metales participan en la formación de las placas seniles características del Alzheimer, así como en el proceso de oxidación y muerte de las neuronas. Los resultados muestran que el aluminio se asocia a varios procesos neurofisiológicos que provocan la característica degeneración del Alzheimer. Este metal forma ovillos neurofibrilares e inhibe funciones biológicas. Sin embargo, algunas personas que han estado crónicamente expuestas al aluminio, a través de alimentos o agua, no han mostrado ningún síntoma de la enfermedad. La probable explicación es que su intestino mantiene la función de barrera protectora, que evita el paso de sustancias tóxicas a la sangre y las consecuentes reacciones.

Se conocen, además, que pueden influir el alcohol, café, los niveles de hierro en sangre, infecciones, traumas de cráneo, depresión y estrés.⁶

Diagnóstico:

Actualmente se está progresando mucho en el diagnóstico del Alzheimer a partir de ciertos biomarcadores. Aun así, la detección de la enfermedad de Alzheimer en la práctica sanitaria continúa siendo clínico y requiere de la presencia de determinados síntomas de deterioro cognitivo. Además, se deben descartar otras posibles causas o enfermedades que pudieran estar afectando a la cognición como, por ejemplo, procesos infecciosos,

problemas vasculares cerebrales, trastornos del estado de ánimo, o incluso, los efectos secundarios de algún medicamento.

Los criterios para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer se establecieron por un grupo de expertos del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos, de la Comunicación y de Accidentes Vasculares Cerebrales y por la Asociación para la Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Conexos, más conocidos como los criterios del NINCDS-ADRDA. En la definición de Síndrome demencial, estos establecen dos premisas con claridad:

1. No se puede hacer un diagnóstico de demencia si la conciencia vigil está alterada por somnolencia, delirios, confusión, estupor o coma.
2. El diagnóstico de demencia se basa en el cambio de la conducta, el comportamiento, el modo de funcionar y puede ser determinado por electroencefalografía, TAC u otras pruebas de laboratorio.⁷

La herramienta más importante es una historia detallada de cambios conductuales en general, observados por una persona que se ha mantenido en contacto frecuente y directo con el paciente durante meses o años. Los cambios de conducta son, en esencia, el producto de los cambios cognitivos y su impacto en la vida del paciente.⁷

Hoy en día, algunas de las formas de diagnóstico es determinar si hay placas y ovillos o acumulaciones en el tejido cerebral (Ver anexo 5 y 6). Algunos de los signos indirectos radiográficos del aumento de placas amiloides es observar la aparición de lesiones vasculares, aumento de las calcificaciones intracraneales o aparición de calcificaciones anómalas y la disminución del parénquima cerebral por encima de los límites normales de la edad. En centros especializados, los médicos pueden diagnosticar acertadamente la enfermedad hasta en un 90 por ciento de las veces. Los médicos utilizan varios instrumentos para hacer un diagnóstico probable de la enfermedad de Alzheimer. Entre estos se encuentran:

- Preguntas sobre la salud general de la persona, problemas médicos previos y su capacidad para llevar a cabo las actividades diarias.
- Pruebas de memoria, resolución de problemas, atención, conteo y lenguaje.
- Exámenes médicos, como pruebas de sangre, orina o líquido cefalorraquídeo.
- Exploración neuropsicológica muy útil para precisar las características y el alcance de la alteración cognitiva, conductual y de su posible impacto en la vida cotidiana.

- Pruebas de neuroimagen (TAC-Tomografía axial computarizada- o RMN-Resonancia Magnética Nuclear- cerebral) que sirven para descartar otras causas que puedan estar ocasionando alteraciones cognitivas, como lesiones vasculares. También pueden servir para encontrar indicios de neurodegeneración, atrofia o lesiones neuronales. En los casos dudosos, se puede establecer el diagnóstico con una sensibilidad cercana al 90% mediante la determinación de la proteína TAU y beta-amiloide en el líquido cefalorraquídeo, o bien con pruebas de medicina nuclear como el PET (Tomografía por Emisión de Positrones) –amiloide, que es una técnica no invasiva de diagnóstico e investigación in vivo por imagen. Para este tipo de prueba se emplean distintas sustancias de contraste que pueden permitir valorar aspectos como el consumo de glucosa en el cerebro, indicativo de la actividad de distintas áreas, o la detección de depósitos de proteína amiloide en el cerebro. Aunque su presencia no implica directamente el diagnóstico de Alzheimer, el hecho de que no esté presente nos indica de manera sólida que la alteración cognitiva no está producida por esta enfermedad.
- Gammagrafías cerebrales.⁸

El equipo de realización del trabajo ha comprobado en las bibliografías revisadas, que todos los criterios relacionados con esta parte del tema coinciden.

Tratamiento:

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad de progresión lenta, que se inicia con problemas leves de la memoria y termina con daño cerebral grave. La evolución de la enfermedad y la rapidez con que ocurren los cambios varían de persona a persona. En promedio, los pacientes con Alzheimer viven entre 8 y 10 años después de haber sido diagnosticados, aunque algunas personas pueden vivir hasta 20 años con la enfermedad.⁹

Las acumulaciones aberrantes de proteínas mal plegada, neurotóxicas y causantes de la degeneración de las neuronas, podían difundirse desde neuronas dañadas a otras sanas y originar el agravamiento de la enfermedad. En el caso del Alzheimer, la proteína Tau, que conforma los ovillos neurofibrilares, cursa con igual patogenia, esto abre un nuevo enfoque al tratamiento integral de todas las enfermedades neurodegenerativas. Así mismo, se ha demostrado que existen posibilidades terapéuticas que se puedan utilizar para ayudar a mantener y/o recuperar las neuronas que están degenerando: a) utilizando “factores neurotróficos” que se pueden hacer llegar al cerebro vehiculizados por virus neurotrópicos

no patógenos, y b) utilizando anticuerpos contra los depósitos de proteínas aberrantes que se acumulan dentro de las neuronas.

➤ **Tratamiento no farmacológico:**

En el Alzheimer se utilizan terapias para mejorar los síntomas psicológicos y conductuales. Estas terapias son muy importantes para el pronóstico del paciente. Esto es debido a que se permite al paciente aumentar el contacto social ayudándoles tanto a nivel cognitivo como conductual. Su objetivo principal es tener en cuenta otros aspectos fuera del terreno clínico como son la calidad de vida, las alteraciones conductuales (comportamientos psiquiátricos y afectivos) y la sobrecarga del cuidador.

Entre las terapias no farmacológicas más utilizadas en este tipo de pacientes, destacan las siguientes:

- Estimulación cognitiva: se estimula al paciente a realizar una serie de actividades verbales. Estas actividades pueden ser muy variadas: desde ejercicios de memoria/recuerdo, hasta cálculos, orientación, colorear, asociar... promoviendo el funcionamiento cognitivo y social.⁵
- Entrenamiento cognitivo: se trata de proporcionar al paciente aprendizaje o refuerzo de operaciones específicas.⁵
- Psicoterapia: terapias de aproximación conductual y cognitiva.⁵
- Intervenciones conductuales: estudia antecedentes y resultados pasados de una serie de conductas con el fin de buscar aquellas que generen placer y reforzarlas y modificar las que no generen tanto placer.⁵
- Entrenamiento en actividades de la vida cotidiana: se trata de que el paciente haga dichas actividades mediante una ayuda externa gradual con el objetivo de que la autonomía se vea mantenida.⁵
- Ejercicio físico: con la supervisión y la dirección (verbal o imitación).⁵
- Reminiscencia: se trata de un proceso mediante el cual se hace recordar al paciente aquellas situaciones o experiencias pasadas o aquellas que no se las ha dado una solución. El fin es buscar un significado a todas esas situaciones y así reflexionar gracias a ellas.¹⁰
- Musicoterapia: consiste en la aplicación terapéutica de música a través de un musicoterapeuta, ya sea de manera individual o grupal y en diversos entornos,

dependiendo de las características de cada paciente. Para ello se establece una serie de patrones con el fin de establecer un conjunto de procedimientos comunes. Se puede aplicar en todas las fases del Alzheimer, incluidas las últimas fases, ya que la habilidad musical se mantiene durante el transcurso de la enfermedad, a diferencia de la habilidad para hablar, detonándose una serie de respuestas emocionales. Existen estudios que garantizan una relación directa entre la aplicación de música con una mejora en las alteraciones conductuales, agitación y ansiedad. El problema viene en la imposibilidad de extrapolar dichos resultados a todos los pacientes. Esto se debe a que el número de los pacientes estudiados es muy pequeño y se necesita investigar más sobre dichos beneficios.¹¹

- Relajación muscular a través de mindfulness: es una de las terapias de relajación que más popularidad está cogiendo en los últimos momentos. Se trata de una técnica destinada a prestar atención plena a las cosas que están ocurriendo en ese mismo momento, lo cual permite un reconocimiento de los acontecimientos mentales en ese instante y adoptar una respuesta a esas experiencias. Este tipo de meditación tiene beneficios demostrables en pacientes con demencias ya que su realización produce un incremento del flujo cerebral aumentando las conectividades de las diversas estructuras neuronales. Si se aplica a aquellas demencias que se encuentran en un estado leve lo que se consigue es entrenar capacidades como la atención, la memoria, el cálculo y la fluidez verbal.¹²
- Otras terapias: masajes-tacto, actividades lúdicas, estimulación multisensorial, acupuntura, estimulación magnética transcraneal y animales.⁵
- Intervenciones multicomponente: se trata de combinar dos o varias de las actividades anteriores.⁵

➤ **Tratamiento farmacológico:**

Ningún tratamiento puede detener la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, para algunas personas en las fases iniciales e intermedias, los medicamentos pueden ayudar a prevenir el empeoramiento de algunos síntomas durante un período limitado de tiempo.⁹

Otros medicamentos han sido aprobados para tratar las fases moderadas o graves de la enfermedad, aunque también tienen efectos limitados. Asimismo, algunas medicinas pueden ayudar a controlar los síntomas del comportamiento causados por la enfermedad de Alzheimer como el insomnio, la agitación, la deambulaci3n, la ansiedad y la depresi3n. El tratamiento de estos sntomas contribuye con frecuencia a que los pacientes se sientan m1s c3modos y facilita su cuidado por parte de las personas que los atienden.⁹

Los dos grandes grupos de f1rmacos que se utilizan en la actualidad como tratamiento farmacol3gico del Alzheimer son los anticolinester1sticos o inhibidores de la acetilcolinesterasa; y los antagonistas de los receptores glutam1rgicos (antagonistas de N-metil- D Aspartato).⁹

Dentro de los f1rmacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (cuyo mecanismo de acci3n es la de aumentar la acetilcolina) que m1s se utilizan, se encuentran:

- Donepezilo: (piperidina): Su m1todo de acci3n es a trav1s de la uni3n a otros f1rmacos anticolin1rgicos, actuando como relajante muscular. Tambi1n incrementa la acci3n de beta bloqueantes aumentando la conducci3n cardiaca. Se trata de un inhibidor reversible para la acetilcolinesterasa. Su metabolismo es hep1tico sin resultar hepatot3xico. Las posibles reacciones adversas son n1useas, v3mitos, anorexia, p1rdida de peso y diarrea. Interacciona con relajantes musculares, carbamacepinas, rifampicina, fenitoina, quinidina, ketoconazol y con el alcohol. Su vida media es de 70h. Contraindicado en Asma, 1lceras gastroduodenal y anestesia.⁹
- Rivastigmina: (carbamato): F1rmaco cuya vida media es de 1 hasta 10 horas, y cuyo metabolismo se realiza en los ri1ones. Se trata de unas c1psulas o parches transd1rmicos que necesitan de alimentos para su administraci3n. Interacciona con relajantes musculares. Sus posibles efectos secundarios son n1useas, anorexia, diarrea, y p1rdida de peso. Contraindicado en el asma, 1lcera gastroduodenal y anestesia. Facilita la neurotransmisi3n colin1rgica por disminuir la velocidad de liberaci3n de la acetilcolina. Es reversible y competitivo.⁹
- Galantamina: Se presenta en c1psulas de liberaci3n lenta con metabolismo hep1tico-renal, con una vida media de 1- 2 horas. Interacciona con relajantes musculares, digoxina, β bloqueantes y algunos efectos secundarios son los mismos que los anteriormente citados. Se recomienda la toma de este medicamento junto con

alimentos. A parte de aumentar la actividad de la acetilcolina, produce un aumento de la densidad de las uniones producidas entre la nicotina y los receptores de estos.⁹

Tanto el donepezilo y la rivastigmina puede ser usado en todas las etapas de la enfermedad y la galantamina en las etapas de leve a moderado.

En cuanto a los antagonistas de los receptores glutamatergicos (disminuyen el glutamato), el más común es el de la memantina (Clorhidrato): un neurotransmisor esencial en el mecanismo fisiológico implicado en los procesos de aprendizaje y memoria. Su vida media es de 60 – 100 horas y se metaboliza en el riñón. No está recomendado tomarlo junto con la amantadina, baclofeno, quinidina, ranitidina, ketamina y cimetidina. Sus efectos adversos son agitación y psicosis. Se utiliza en grados moderados o severos de Alzheimer.⁹

Aunque estos son los fármacos más utilizados, existen otro tipo de fármacos como la cerebrolisina (péptidos con acción neurotrófica) o la vitamina E.⁹

Hay un medicamento que combina inhibidores de la colinesterasa y los inhibidores del glutamato.

- Namzaric: Es una combinación de dos medicamentos (memantina y donepezilo) (y algunos otros trastornos neurológicos) y se presenta en forma de cápsula. Su composición previene la descomposición de la acetilcolina en el cerebro y protege las células nerviosas frente a cantidades excesivas de glutamato, un mensajero químico liberado en grandes cantidades por las células dañadas por la enfermedad de Alzheimer. Los efectos secundarios más comunes son la diarrea, náusea, vómito, pérdida del apetito, aumento de peso, pérdida de control de la vejiga, dolor de espalda, dolor de cabeza, hematomas, somnolencia y mareos.

En algunas ocasiones se opta por retirar los fármacos al enfermo. Los casos en los que conviene prescindir de estos son:

- Si hay un deterioro clínico y /o funcional de la suficiente entidad que, a juicio del clínico, no justifique su continuidad.
- Si aparecen reacciones adversas u otra patología que justifiquen su retirada.
- Si es necesario introducir un fármaco incompatible con la acetilcolina.

- En casos de demencia avanzada.
- Por decisión del paciente y/o cuidadores informados.

Desde el 1998, la industria farmacéutica y la comunidad científica han probado cerca de un centenar de medicamentos para la demencia, pero muy pocos han sido autorizados para uso. En estos casos, se trata de medicamentos que sirven para tratar algunos de sus síntomas, pero que en ningún caso logran frenar o detener la enfermedad.

No obstante, en los últimos años la investigación en fármacos ha dado un vuelco gracias a los avances en el campo de los biomarcadores. En el caso del Alzheimer, hay diversos biomarcadores, como la acumulación de proteína amiloide en el cerebro u ovillos de Tau, que pueden originarse hasta 20 años antes de la manifestación de los síntomas clínicos, en la fase conocida como preclínica de la enfermedad de Alzheimer.

Cuba sigue siendo uno de los países líderes en el desarrollo farmacéutico en América Latina. Especialistas del Centro de Inmunoensayo explicaron que el ensayo clínico con NeuroEpo, variante de eritropoyetina con bajo contenido de ácido siálico, redujo el estrés oxidativo inducido por glutamato, por lo que tiene un efecto protector frente al daño neuronal inducido por excitotoxicidad. Empezará en pacientes con estados iniciales de Alzheimer y se espera que obtenga muy buenos resultados. Aunque no cura la enfermedad, los estudios preclínicos apuntan a que pueda cambiar su curso, disminuir sus síntomas y enlentecer el deterioro que sufre el paciente.

Con todo lo expresado anteriormente consideramos que el tratamiento farmacológico es de gran importancia para evitar el empeoramiento de algunos síntomas, pero que el no farmacológico sirve, además, para mejorar la conducta y el estado emotivo del paciente, aspecto muy importante tanto para el enfermo, como para sus cuidadores.

Otras investigaciones interesantes:

- **Relación del sexo con la enfermedad de Alzheimer:**

La enfermedad de Alzheimer afecta a mujeres con una frecuencia unas dos veces mayor que a hombres. El riesgo de que surja el trastorno aumenta con la edad, y por ello parte de tal diferencia sexual se explica por el hecho de que las mujeres viven más. Sin embargo, otros factores quizá contribuyan al mayor riesgo de que las mujeres muestren enfermedad de Alzheimer. Se advierten diferencias sexuales en tamaño, estructura y organización funcional del encéfalo. Hay cada vez más pruebas de diferencias específicas por sexo en la expresión génica, no sólo en lo que se refiere a los genes de los cromosomas X y Y, sino también de algunos genes autosómicos. Los estrógenos ejercen efectos genómicos pleiotrópicos y no genómicos en el sistema nervioso central, que incluyen acciones neurotróficas en zonas fundamentales que intervienen en la cognición y la memoria. Las mujeres con enfermedad de Alzheimer tienen niveles de estrógenos endógenos más bajos, en comparación con aquellas sin la enfermedad. Las observaciones comentadas han permitido plantear la hipótesis de que los estrógenos son neuroprotectores.¹³

Los datos de algunos estudios sugieren que la administración de estrógenos mejora la función cognitiva en posmenopáusicas sin demencia, y algunos estudios de observación han indicado que la hormonoterapia en posmenopáusicas (postmenopausal hormone therapy, PHT) puede hacer que disminuya el riesgo de enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en algunas investigaciones en que el grupo testigo recibió placebo no se detectó mejoría alguna en la evolución de la enfermedad ni en la función cognitiva después de 15 meses de que mujeres recibieran hormonoterapia. Los datos de estos estudios observacionales quizá no tengan tanta validez, por el hecho de que las mujeres que recibieron PHT (postmenopausal hormone therapy) tuvieron mayor nivel de enseñanza y un estado socioeconómico más alto, factores que están vinculados con disminución del riesgo de enfermedad de Alzheimer. (Ver anexo 3)¹³

➤ **El amor, lo último que olvidan los enfermos de Alzheimer:**

La memoria afectiva es un sentimiento con una carga emocional que reaparece cada vez que se recuerda una experiencia previa significativa. Los pacientes con Alzheimer inicialmente pierden la memoria inmediata y reciente, luego la memoria episódica o la memoria semántica; posteriormente se pierde la memoria remota o antigua; es por esto que recuerdan mejor lo ocurrido hace años que lo reciente. La última memoria que se pierde es la afectiva. Si bien el paciente no puede recordar que esa persona que le cuida es su “hija”, le genera una sensación de tranquila y seguridad (es un “rostro amigo”). Los

pacientes de Alzheimer pueden sentir emociones pese a que debido a la enfermedad hayan olvidado el motivo que las causó. Por eso, es fundamental que los familiares y los cuidadores aprendan a comunicarse con el paciente, para inducirles emociones positivas a través de caricias, abrazos, conversaciones o gestos amables.

Según el caso de la novelista irlandesa Iris Murdoch, una prolífica escritora irlandesa casada con el crítico literario John Bayley, que cinco años después de la muerte de su esposa por Alzheimer publicó "Elogio a Iris", un libro en el que explicaba cómo la escritora fue perdiendo progresivamente la capacidad de escribir, de razonar y de expresarse.

El autor señala, sin embargo, que el último concepto que sobrevivió a su apagón cognitivo fue el amor.

➤ **¿La enfermedad de Alzheimer se contagia?**

La hipótesis de un origen infeccioso de la enfermedad de Alzheimer no es nueva. Existe numerosa literatura que vincula diversos agentes infecciosos, como son el virus del herpes y algunas espiroquetas (un tipo de bacterias) y su posible relación con el Alzheimer. Por ejemplo, en 2014, hubo 80 publicaciones científicas sobre este tema.

No obstante, ha sido la publicación en Scientific Report, mostrando que diferentes áreas cerebrales en pacientes con Alzheimer están infectadas por hongos, la responsable de la reactivación de esta discusión, generando nuevas preguntas e hipótesis.

A su vez, el papel de las infecciones en la génesis del Alzheimer se conjura con otras hipótesis recientes que atribuyen al péptido beta amiloide, un papel antimicrobiano. Según esta hipótesis el papel fisiológico del péptido beta amiloide sería el de proteger frente a infecciones, por lo que su aparición podría ser secundaria a la entrada de agentes infecciosos en el sistema nervioso central.

Esta hipótesis en cierta forma se ha visto apoyada por el hecho de que pacientes con demencia asociada a la infección por HIV presentan acúmulos de amiloide en el cerebro impropios de su edad.

No obstante, existen a su vez muchas incógnitas e incertidumbres en torno al hallazgo que conviene despejar antes de avanzar en este proceso.

En este sentido, queda muy lejos de la realidad la posibilidad de que incluso si algún agente infeccioso tuviera un papel en la génesis de la enfermedad, exista riesgo de transmisión.

El Alzheimer en Cuba:

De acuerdo con las tasas de prevalencia reportadas en Cuba, aproximadamente 130 000 personas padecen esta enfermedad y este número se incrementará en 2.3 veces para el 2040, es decir 300 000 personas con demencia, el 2.7 % de la población cubana, si no se logra alcanzar una cura efectiva para la enfermedad.

La tasa de incidencia de demencia anual es de 21 por 1000, muy similar a la reportada por el Estudio Canadiense de Envejecimiento y Salud, el más extenso de los estudios longitudinales realizados en adultos de 65 años y más en el mundo. De acuerdo con los estudios realizados calculamos en aproximadamente 28 750 nuevos casos de demencia por año en Cuba.¹⁴

Si bien el 90 % de los pacientes con Alzheimer comienzan su enfermedad por encima de los 65 años, el 10% restante comienza a edades inferiores a los 60-65 años.¹⁴

Las investigaciones realizadas sugieren que los factores de riesgo de enfermedades vasculares, entre estos hábitos de fumar, diabetes mellitus, hipertensión arterial en la edad media de la vida e hipercolesterolemia, predisponen tanto a la enfermedad de Alzheimer como a las demencias vasculares, enfermedades con elevada prevalencia en el país. De igual forma se confirmó el efecto protector de la educación, el entrenamiento neuronal, las redes sociales y la actividad física.¹⁴

El Estado cubano crea estrategias con el objetivo de demorar ese proceso degenerativo y mejorar la calidad de vida de esa persona enferma, y de la familia.

A ese empeño se suma el inaugurado Centro de Alzheimer y otros trastornos cognitivos, único de su tipo en el país. Ubicado en la capital cubana, se trata de una institución equipada para realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad, capacitar a cuidadores y familiares, e impulsar investigaciones en pos de mejorar la atención a los pacientes.

La Jefa de esta institución sanitaria, Niurka Cascudo, aseguró que la misma formará parte de los servicios del Centro de Investigaciones sobre Longevidad, Envejecimiento y Salud

(Cited) fundado el 7 de mayo de 1992, por iniciativa del Líder de la Revolución cubana, Fidel Castro.¹⁴

Es importante destacar que este centro no sólo diagnostica, sino que se prepara al cuidador, porque lo más importante es enseñarlos a vivir con esa enfermedad y con esos pacientes.

El equipo comprueba que no hay conflicto de intereses con este tema en nuestro país, pues sigue destacándose la edad avanzada como uno de los factores de riesgo más importantes, ya que nos enfrentamos a un envejecimiento poblacional avanzado.

El Alzheimer y la Salud Pública:

El Alzheimer es uno de los principales problemas de salud pública porque tiene repercusiones enormes sobre los individuos, las familias, el sistema de atención de salud y la sociedad.¹⁴

La demencia es la primera causa de discapacidad en adultos mayores, y es la mayor contribuyente de dependencia, necesidades de cuidado, sobrecarga económica y estrés psicológico en el cuidador.¹⁴

Los costos del cuidado de las demencias en el 2010 se estimaron en 604 billones de dólares anuales a escala mundial, más del 1% del producto interno bruto (PIB). Estos enormes costos que producen las demencias y el reto que representa el incremento del número de adultos mayores, producirán un cambio dramático en los sistemas de cuidado en todo el mundo. En Cuba, el costo anual estimado en costos directos e indirectos es de 500 millones de dólares, sin embargo, el mayor costo de las demencias es su costo humano cuyas dimensiones son inestimables¹⁵.

El Alzheimer y la familia:

La familia y los cuidadores, constituyen la piedra angular del sistema de cuidados y soporte en todas las regiones del mundo, experimentan consecuencias psicológicas, físicas, sociales y financieras adversas, que incluyen elevados niveles de ansiedad, depresión, afectación de su salud física y de sus finanzas. Los cuidadores son cruciales para evitar el internamiento y mantener a las personas con demencia en la comunidad.¹⁶

En Cuba, la demencia, en una mayor proporción que padecer cualquier otra enfermedad física o depresión en el adulto mayor, emerge como el más importante contribuyente a dos importantes medidas de impacto social: necesidades de cuidado, abandono del trabajo por el conviviente para cuidar y estrés psicológico en el cuidador. ¹⁶

El 90% de los cuidadores pertenecen al sexo femenino correspondiendo generalmente con la esposa, hija u otro familiar cercano, que en muchas ocasiones interrumpe su trabajo por el cuidado. (Ver anexo 4)¹⁶

Los cuidadores de personas con Alzheimer con frecuencia afirman tener niveles elevados de estrés. Puede ser abrumador cuidar a un ser querido con Alzheimer u otro tipo de demencia, pero mucho estrés puede ser dañino para ambos. El 70% de cuidadores de personas con este padecimiento está en riesgo de sufrir una enfermedad, las más frecuentes son de origen muscular, enfermedades cardiovasculares, problemas respiratorios y gastrointestinales.

Últimos avances en relación al Alzheimer:

- Científicos revierten enfermedad de Alzheimer en modelo de ratones:

Un equipo de investigadores estadounidenses descubrió que acabar de forma gradual y por completo con una enzima puede mejorar la función cognitiva de los ratones afectados con la enfermedad de Alzheimer.¹⁷

El estudio publicado en The Journal of Experimental Medicine, muestra que una enzima llamada BACE1 facilita la formación de placas amiloides en el cerebro enfermo por esta dolencia neurodegenerativa.¹⁷

Uno de los primeros eventos en la enfermedad de Alzheimer es la acumulación anormal de péptidos beta-amiloides, que pueden formar placas amiloides grandes en el cerebro y alterar la función de la sinapsis neuronal.¹⁷

Los investigadores descubrieron que la enzima ayudó a producir péptidos dividiendo la proteína precursora amiloidea (PPA). Por ello, se están desarrollando medicamentos que inhiben la BACE1 como potenciales tratamientos de la enfermedad de Alzheimer, pero como la BACE1 controla muchos procesos importantes mediante la división de proteínas

distintas a las proteínas precursoras amiloidea (PPA), estos medicamentos pueden tener varios efectos secundarios.¹⁷

Yan Riqiang y sus colegas de la Clínica Cleveland del Instituto de Investigación Lerner generaron ratones que gradualmente perdieron esta enzima conforme envejecían. Estos ratones se desarrollaron normalmente y parecieron permanecer con salud perfecta con el tiempo.¹⁷

Disminuir la actividad de la BACE1 también dio como resultado niveles menores de péptidos beta-amiloides y revirtió otros sellos característicos de la enfermedad de Alzheimer, como la activación de células microgliales y la formación de procesos neuronales anormales.¹⁷

La pérdida de la enzima BACE1 mejoró el aprendizaje y la memoria de los ratones con la enfermedad de Alzheimer. Esto ha incrementado las esperanzas de que los medicamentos enfocados en esta enzima puedan tratar con éxito la enfermedad de Alzheimer en los humanos.¹⁷

- Descubren un nuevo mecanismo implicado en el Alzheimer:

Una proteína provoca el fallo de otra que está implicada en la memoria y el aprendizaje, según demuestra una investigación del Instituto de Neurociencias de Alicante. Los científicos han comprobado además que un gen concreto, principal factor de riesgo para desarrollar Alzheimer, interfiere también negativamente en el control de esta proteína.¹⁸

Con una esperanza de vida cada vez más larga y una población cada vez más envejecida, el principal reto de la medicina actual es el desarrollo de tratamientos para enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, cuyo riesgo se incrementa con la edad. La investigación básica es fundamental para desarrollar marcadores y terapias, sobre todo si tenemos en cuenta que el último fármaco para tratar esta enfermedad se aprobó hace 14 años y solo consigue ralentizar levemente el ritmo de progresión.¹⁸

Pionero en el estudio del papel de una proteína denominada Reelina, que podría participar en la pérdida de memoria y la dificultad de aprendizaje características de la enfermedad de Alzheimer, el grupo de Javier Sáez Valero, del Instituto de Neurociencias de Alicante, centro mixto de la Universidad Miguel Hernández y el CSIC, acaba de poner otra pieza en

el complicado puzzle de la enfermedad de Alzheimer, al descifrar parte del mecanismo por el que la proteína Reelina falla en su importante función relacionada con la memoria y el aprendizaje.¹⁸

“En estudios previos habíamos demostrado que los niveles de Reelina están aumentados en el cerebro de las personas con enfermedad de Alzheimer. Posteriormente vimos que, a pesar de ese incremento, paradójicamente la Reelina fallaba en sus funciones, que están relacionadas con los procesos de memoria y plasticidad sináptica”, explica Sáez Valero.¹⁸

El aumento ineficaz de la Reelina observado en las personas con Alzheimer se debe a un fallo inducido por la proteína beta- amiloide, característica de la enfermedad.¹⁸

La plasticidad sináptica, que está deteriorada en el Alzheimer, es un proceso por el cual las conexiones entre las neuronas (sinapsis) se debilitan o refuerzan en función de la experiencia cotidiana. Gracias a esta plasticidad podemos memorizar, aprender y adaptarnos a situaciones nuevas.¹⁸

- Funciones de la proteína implicada en la memoria:

En este nuevo trabajo, publicado en FASEB Journal, los investigadores del Instituto de Neurociencias de Alicante UMH-CSIC han constatado que el aumento ineficaz de la Reelina observado en las personas con Alzheimer se debe a un fallo inducido por la proteína beta- amiloide, característica de la enfermedad de Alzheimer.¹⁸

En condiciones normales, la Reelina se une a un receptor de las neuronas denominado ApoER2 para ejercer su función y a la vez mantener su producción en niveles adecuados. “En el cerebro de las personas con enfermedad de Alzheimer, aunque haya más Reelina, esta no interacciona correctamente con el receptor ApoER2, a causa de la interferencia que provoca la proteína beta- amiloide. Esta interferencia hace que se genere un bucle que permite la sobreproducción de Reelina que no es funcional”, explica el doctor Sáez Valero.

También han encontrado que el mecanismo que controla a la proteína Reelina funciona de manera diferente en las personas portadoras del alelo ApoE4 (Apolipoproteína), principal factor genético de riesgo de padecer Alzheimer. El ApoE4 (Apolipoproteína) parece interferir de forma adicional en el control de la proteína Reelina, implicada en la memoria y el aprendizaje.¹⁸

El equipo de Sáez Valero considera determinante aclarar estas alteraciones ya que pueden afectar a la capacidad de la Reelina para proteger al cerebro contra la toxicidad de la proteína beta amiloide característica de la patología.¹⁸

- Enfermedad de Alzheimer puede empezar en útero, descubre estudio canadiense-chino:

Una investigación conjunta canadiense-china descubrió que las reacciones bioquímicas que causan la enfermedad de Alzheimer podrían empezar en el útero o justo después del nacimiento si el feto o recién nacido no recibe suficiente vitamina A.¹⁹

El estudio también mostró que los suplementos con vitamina A administrados a los recién nacidos podrían ser efectivos en la desaceleración de la enfermedad cerebral degenerativa. Los hallazgos se basan en estudios realizados en ratones modificados genéticamente. La investigación fue anunciada la semana pasada por la Universidad de Columbia Británica (UBC) en Vancouver, oeste de Canadá.¹⁹

La investigación fue llevada a cabo por el Dr. Weihong Song en la UBC y por el Dr. Tingyu Li junto con otros especialistas en el Hospital Infantil de la Universidad Médica de Chongqing, en el suroeste de China. 'Nuestro estudio muestra con toda claridad que la deficiencia marginal de vitamina A, incluso durante el embarazo, afecta el desarrollo del cerebro y tiene un efecto duradero que podría facilitar el mal de Alzheimer en la vida posterior', declaró Song, un profesor de psiquiatría en la UBC y presidente de Investigación de Canadá de la Enfermedad de Alzheimer.

Song comentó a Xinhua que sus hallazgos fueron resultado de un proyecto de investigación de cinco años que se basa en los estudios previos que vincularon los bajos niveles de vitamina A con el deterioro cognitivo. Los investigadores estudiaron a 330 ancianos en Chongqing y descubrieron que 75 por ciento de quienes padecían una deficiencia moderada o significativa de vitamina A presentaban deterioro cognitivo, en comparación con 47 por ciento de quienes tenían niveles normales de vitamina A. 'Como la vitamina A está correlacionada o asociada a la demencia y al deterioro cognitivo en los ancianos, consideramos que podríamos revisar si la deficiencia de vitamina A en las etapas tempranas (de la vida) tiene algún efecto en las etapas posteriores de desarrollo del Alzheimer. Allí fue de donde partimos', comentó.¹⁹

La deficiencia de vitamina A es más común en los países en desarrollo y en áreas pobres, aseguró Song. 'De acuerdo con un estudio de la Organización Mundial de la Salud, existen cerca 200 millones de niños de preescolar que padecen deficiencia de vitamina A y cerca de 20 millones de mujeres embarazadas que tienen niveles deficientes de la vitamina', indicó.¹⁹

Los investigadores examinaron los efectos de la privación de vitamina A en el útero e infancia en ratones modelo de Alzheimer. Las etapas tempranas de desarrollo son periodos cruciales durante los cuales el tejido cerebral es 'programado' para el resto de la vida de una persona.¹⁹

Song indicó que hallaron que incluso una leve deficiencia de vitamina A incrementó la producción de beta amiloide, la proteína que forma las placas que asfixian y matan neuronas en la enfermedad de Alzheimer. También descubrieron que sus ratones de prueba, cuando fueron privados de la vitamina A, tuvieron un peor desempeño de adultos en una prueba estándar de aprendizaje y memoria. Incluso cuando los ratones privados de vitamina A en el útero recibieron una dieta normal cuando eran cachorros, se desempeñaron peor que los ratones que recibieron una cantidad normal del nutriente en el útero, pero fueron privados de la vitamina después de nacer. Song dijo que eso significa que el daño al cerebro ya se había provocado estando en el útero.¹⁹

Los investigadores señalaron que sus hallazgos también muestran que es posible cierta reversión. Los ratones que fueron privados de la vitamina A en el útero, pero recibieron suplementos inmediatamente después de nacer se desempeñaron mejor en las pruebas que los ratones que no recibieron los suplementos. 'En ciertos casos, proporcionar suplementos a los ratones modelo del mal de Alzheimer recién nacidos pudo reducir el nivel de beta amiloide y mejoró los déficits de aprendizaje y de memoria', afirmó. 'Es decir, entre más pronto mejor', agregó. Song subrayó que las mujeres embarazadas no deben preocuparse demasiado por estos hallazgos. Las embarazadas no deben ingerir una cantidad excesiva de suplementos de vitamina A y más bien deben enfocarse en tener una dieta saludable y equilibrada para garantizar niveles adecuados de nutrientes.¹⁹

La vitamina A es muy importante para el desarrollo del cerebro, los ojos, la piel y el sistema inmune y se encuentra en alimentos como zanahorias, vegetales de hojas verdes, papas dulces e hígado, indicó Song.¹⁹

‘No sugiero que una mujer embarazada que tenga una dieta balanceada consuma vitamina A porque en exceso, la vitamina A es perjudicial para el desarrollo embrionario. Podría ocasionar defectos de nacimiento’, advirtió.¹⁹

El próximo paso en la investigación podría ser estudiar si existen tasas más altas del Mal de Alzheimer en países en desarrollo y en comunidades pobres, señaló:

‘Si se observa el mundo de bajos ingresos, la expectativa de vida es muy corta’, dijo. Las enfermedades cognitivas tienden a aparecer a los 60 años o posteriormente, lo que representa un desafío para evaluar la salud cognitiva en pacientes ancianos con una deficiente nutrición.¹⁹

- Personas con síndrome Down con mayor probabilidad de Alzheimer:

Las personas con síndrome Down, alteración genética que se produce por la presencia de un cromosoma extra o una parte de él, tienden a desarrollar en algún momento de su vida Alzheimer, además de problemas cardiovasculares y gastrointestinales.²⁰

El cromosoma (estructura que contiene el ADN) extra que se encuentra en el par 21 y que caracteriza el padecimiento de síndrome Down, contiene dos genes que se relacionan con el envejecimiento y el Alzheimer.²⁰

Al contener mayor información, este cromosoma propicia el desarrollo de diversos padecimientos, comentó Octavio César García González, profesor de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).²⁰

La Secretaría de Salud, a través de la Dirección General de Información en Salud (DGIS), informó a Notimex que en el 2017 en México nacieron 740 niños y niñas con este padecimiento, de los cuales 401 eran mujeres y 339 hombres.²⁰

Jalisco es el estado con mayor número de casos con un total de 81 nacimientos de bebés con este trastorno, de los cuales 42 eran niñas y 39 niños.²⁰

En el marco del Día Mundial del Síndrome Down, García González explicó que las personas con este trastorno son más vulnerables y que además de los problemas intelectuales y físicos también enfrentan otros problemas como los sociales.²⁰

Reconoció que este grupo se enfrenta aún a la discriminación social al no ser aceptados en los ámbitos laboral y escolar, dejándolos sin posibilidades de una capacitación constante y un salario digno.²⁰

Destacó que el Alzheimer no es la única enfermedad que aumenta la probabilidad de incidencia gracias a la carga informática que contiene el cromosoma, también pueden alterar a otros cromosomas.²⁰

El especialista de la máxima casa de estudios agregó que terapias de estimulación pueden ser la mejor opción para atenuar los daños en personas con este síndrome. Es posible que, con estas terapias, la persona pueda llegar a integrarse al ámbito laboral.²⁰

‘Lo más relevante es la estimulación que se les puede dar, esta estimulación disminuye su deficiencia intelectual, pueden incluso permitirle obtener empleo, ir a escuelas normales que considero les ayuda muchísimo’, aseveró García González.²⁰

Señaló que es ideal que las personas con síndrome Down acudan a una institución que les ofrezca estimulación mental, aunque reconoció que puede significar un gasto económico importante para los familiares ya que este servicio generalmente se ofrece en instituciones particulares.²⁰

Finalmente, comentó que los avances médicos y psicológicos permitieron que la expectativa de vida aumentara de 12 a 60 años.²⁰

- Un “marcapasos” implantado en el cerebro frena síntomas del Alzheimer:

Un grupo de investigadores de la División de Neurología Cognitiva del Instituto Neurológico del Centro Médico Wexner (Ohio, EEUU) han desarrollado un implante cerebral similar a un marcapasos. El dispositivo podría frenar la disminución de diversas habilidades cerebrales y de la capacidad para la toma de decisiones, unos síntomas típicamente asociados al Alzheimer.

El estudio, publicado en el Journal of Alzheimer's Disease, fue realizado en tan solo 3 pacientes con Enfermedad de Alzheimer. En todos ellos se implantó un dispositivo de estimulación cerebral profunda (DBS) a nivel del lóbulo frontal, una zona cerebral relacionada con las funciones ejecutivas: planificación, resolución de problemas, atención y juicio. Este tipo de implante, también conocido como "marcapasos cerebral", es un aparato

conectado a una batería capaz de producir artificialmente impulsos eléctricos sobre el cerebro.

El seguimiento consistió en realizar periódicamente a los pacientes pruebas destinadas a medir sus funciones cognitivas y ejecutivas, así como su capacidad para realizar actividades durante su vida diaria. Se compararon, asimismo, con otros 100 pacientes diagnosticados con la enfermedad de su misma edad y un nivel similar de deterioro cognitivo, los cuales no recibieron tratamiento con implantes cerebrales en ningún momento.

En dos de los tres pacientes se constató una mejora significativa de sus habilidades cerebrales; en el tercer paciente, aunque hubo cierta mejora en sus actividades diarias, no fue tan importante.

Según los autores del estudio, este sería el primer trabajo que habría usado la estimulación cerebral profunda para mejorar los síntomas del Alzheimer relacionados con las funciones ejecutivas en lugar de centrarse en la pérdida de memoria, ya que en estudios previos sí se han usado implantes DBS con el objetivo de mejorar dicha función memorística.

Según el Dr. Douglas Scharre, co-autor del estudio, restablecer la capacidad para el juicio, la toma de decisiones o la capacidad de concentración y atención también es necesario en este tipo de pacientes con el objetivo de mejorar su calidad de vida,

Los autores del estudio son conscientes de que se trata de un trabajo con muy pocos participantes, por lo que sería necesario repetirlo con un grupo mucho mayor. En anteriores ocasiones ya se ha usado este tratamiento con enfermedades neurológicas o mentales como el párkinson, el temblor esencial, la depresión o el trastorno obsesivo-compulsivo. Incluso en enfermedades no-neurológicas, como la obesidad, este tipo de implantes ha demostrado cierto éxito.

Actualmente, los investigadores responsables de este trabajo no han podido aclarar cómo un implante DBS puede mejorar las funciones ejecutivas de los pacientes con Alzheimer, pero su hipótesis es que los estímulos cerebrales pueden ayudar a bloquear las señales que interfieren con las funciones normales del cerebro, o simplemente ayudar a que las células cerebrales funcionen mejor.

En el futuro, los investigadores esperan poder desarrollar métodos no quirúrgicos y menos invasivos que el uso de estos implantes cerebrales. Aunque, por otro lado, opinan que este tratamiento tan solo sería "una pequeña parte del rompecabezas" en el tratamiento total requerido en un paciente con Alzheimer.²¹

- Una mujer con riesgo elevado de Alzheimer se 'libra' de la enfermedad por una nueva mutación:

La presencia de una extraña mutación en el gen APOE3 podría haber protegido a una mujer del desarrollo de los síntomas asociados a la enfermedad de Alzheimer, según un caso publicado en la última edición de la revista Nature Medicine. La protagonista de este hito científico fue descubierta en un estudio de 1.200 personas llevado a cabo en Colombia con personas predispuestas genéticamente a padecer Alzheimer.

La causa de la mayoría de los casos de esta enfermedad neurológica incurable y degenerativa es, en la mayoría de los casos, desconocida. Pero existe un pequeño subconjunto de individuos que llevan una mutación específica en el gen que codifica la proteína presnilina 1 y que están predispuestos a desarrollar la enfermedad de Alzheimer, hasta el punto de que es casi seguro que experimenten problemas cognitivos y demencia a una edad muy inusual, normalmente empezando a alrededor de los 40 años.

El examen de esta voluntaria participante en el estudio demostró que la mujer tenía un alto grado de patología cerebral amiloide, un clarísimo marcador de Alzheimer. Sin embargo, no presentaba los síntomas típicos asociados con la patología, incluyendo el más conocido de pérdida de memoria.

Cuando los investigadores principales del estudio, Yakeel Quirozy Joseph Arboleda-Velasquez, estudiaron sorprendidos su genoma, observaron que además de la mutación que causa la enfermedad, la paciente tenía una rara variante del gen APOE, llamada Christchurch.

Los autores sugieren que esta mutación adicional ha podido contrarrestar los efectos dañinos de la primera y que ésta habría actuado de barrera frente al desarrollo de la enfermedad, a pesar de la acumulación de proteínas amiloides que las pruebas de diagnóstico por imagen desvelaron en su cerebro, clásicas en todos los pacientes de Alzheimer.

La paciente seguía en un estado cognitivo óptimo más allá de los 70 años. Los investigadores diseñaron distintos experimentos y sugirieron mecanismo por los que la mutación habría ejercido sus efectos protectores, impidiendo que el gen APOE se asociara con un tipo de azúcar implicado en la enfermedad de Alzheimer.

Los investigadores concluyen que este caso ofrece nuevas luces sobre los mecanismos involucrados en el desarrollo, tratamiento y potencial prevención de esta patología tan frecuente en la edad avanzada. Además, supone la descripción del primer gen candidato a ser utilizado para desarrollar potenciales intervenciones para frenar la progresión de la enfermedad.

Consideran que se necesita más investigación y con más muestras para establecer una relación causal definitiva entre la mutación Christchurch del gen APOE3 y la protección frente al Alzheimer. Pero, sin duda, es un interesante paso adelante en la lucha contra la enfermedad y merece la pena subrayar la importancia de desarrollar terapias en esta línea frente a esta patología.²²

- Este es el órgano de tu cuerpo que más debes cuidar para evitar el Alzheimer:

Una nueva investigación apunta el origen de esta enfermedad hacia un enfoque totalmente diferente al cerebro: el hígado. Al menos, así lo afirman los responsables del nuevo trabajo presentado en la Conferencia Internacional de la Asociación de Alzheimer 2018 celebrada en Chicago. Según la nueva investigación, existirían unas moléculas llamadas plasmalogenos, producidas por el hígado, que conferirían una protección al cerebro. Si dichas sustancias no se produjesen correctamente, se producirían déficits cognitivos, como las demencias en general o el Alzheimer en particular.

Los plasmalogenos son una clase de lípidos. Algunos subtipos de estas moléculas ayudan al correcto funcionamiento de las uniones neuronales o sinapsis, por lo que una menor cantidad de las mismas podría ocasionar problemas. Por ello, los investigadores se dispusieron a investigar si los niveles reducidos de ciertos plasmalogenos podrían aumentar realmente el riesgo de Alzheimer.

Para ello, se examinó a más de 1.500 individuos, divididos en tres categorías: aquellos que ya se habían diagnosticado Alzheimer, otro grupo diagnosticado de deterioro cognitivo leve y un tercer grupo de individuos sanos. Según sus resultados, sí existían diferencias

significativas en los niveles de plasmógenos entre los tres grupos. Aquellos con menos plasmógenos tenían más riesgo de sufrir deterioro cognitivo leve o Alzheimer.

Aun así, por el momento, los responsables del trabajo actual no aseguran tajantemente que el hígado pueda llegar a causar problemas cognitivos, pero sí sugieren que las futuras investigaciones deberían centrarse en encontrar otras rutas causales de la enfermedad, con el objetivo de mejorar el abordaje y tratamiento del Alzheimer.

Conclusiones:

- La demencia es un trastorno cerebral que afecta de forma grave la habilidad de una persona para llevar a cabo sus actividades diarias.
- Entre los factores de riesgo más conocidos se encuentra la edad, aunque también son de destacar los antecedentes familiares y la presencia del gen de la apolipoproteína relacionada con la hiperlipoproteinemia y la hipercolesterolemia familiar. Las causas del Alzheimer no han sido descubiertas completamente, aunque existen varias hipótesis para explicar esta enfermedad. Actualmente algunas de las formas de diagnóstico es determinar si hay placas y ovillos o acumulaciones en el tejido cerebral, entre otros.
- En la actualidad existen numerosos tratamientos no farmacológicos y, además, grupos de fármacos que se utilizan como tratamiento del Alzheimer; entre ellos los anticolinesterásicos o inhibidores de la acetilcolinesterasa, los antagonistas de los receptores glutamérgicos y un tratamiento donde se combinan varios tipos de fármacos.
- Cuba es uno de los países más envejecido de América Latina, por esto el Alzheimer es uno de los principales problemas de Salud Pública, pues tiene repercusiones enormes sobre los individuos, las familias, el sistema de atención de salud y la sociedad. En la actualidad, son numerosos los estudios que se centran en el tratamiento y el diagnóstico de la enfermedad, pero estamos ante la necesidad de muchos más, ya que el número de casos aumenta y se espera un incremento más brusco en los siguientes 50 años.

Recomendaciones:

1. Establecer un estudio observacional en adultos mayores cubanos con factores de riesgo de padecer Alzheimer, con el objetivo de crear una estrategia efectiva de prevención.

2. Proponer la realización de un mapeo genómico en descendientes directos de pacientes enfermos de Alzheimer para crear una terapia génica curativa.
3. Fortalecer el programa de prevención de esta enfermedad, aumentando, a través de charlas y conferencias a jóvenes, el nivel de conocimiento y las estrategias de protección.
4. Ampliar este estudio en próximas investigaciones de mayor complejidad.

Bibliografía:

1. Llibre Guerra JJ, García Arjona L, Marante JPD. Demencias y enfermedad de Alzheimer un recorrido por la historia. GerolInfo 2014. [citado 12 oct 2018]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/geroinfo/ger-2014/ger141b.pdf>
2. Pérez-Trullén J. Breve biografía de Alois Alzheimer. 2013. [citado 12 oct 2018]. Disponible en: http://nah.sen.es/vmfiles/abstract/NAHV1N32013125_136ES.pdf
3. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=44633024002>
4. Quevedo SPT, Durán CS, Guzmán ZGG, Pulsán AB, de Castro Morgado, María Inés Jiménez. Enfermedad de Alzheimer, algunos factores de riesgo modificables. Revista de Información Científica 2017; 96(5):967-977.
5. Slachevsky Andrea, Fuentes Patricio, Javet Lorena, Alegría Patricia. Alzheimer y otras demencias. Navarra: Editorial txalaparta s.l.l.; 2009.
6. <http://svadcf.es/documentos/noticias/general/pdf/10550.pdf>
7. López-Álvarez J, Agüera-Ortiz LF. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. Psicogeriatría 2015; 5(1):3-14. [citado 12 oct 2018]. Disponible en: https://www.viguera.com/sepg/pdf/revista/0501/501_0003_0014.pdf
8. González MM, García C, Suárez-Sanmartín E, Fernández S, Álvarez-Escudero R, Blázquez M. Biomarcadores para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer. Biomedicina 2017. [citado 12 oct 2018]. Disponible en: <http://www.imed.pub/ojs/index.php/biomed/article/view/2263>
9. López Locanto Ó. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Archivos de Medicina Interna 2015; 37(2):61-67. [citado 15 oct 2018]. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v37n2/v37n2a03.pdf>
10. González-Arévalo KA. Terapia de reminiscencia y sus efectos en los pacientes mayores con demencia. Psicogeriatría 2015; 5:101-111. 35.

11. Gómez-Romero M, Jiménez-Palomares M, Rodríguez-Mansilla J, Flores-Nieto A, GarridoArdila EM, López-Arza MG. Beneficios de la musicoterapia en las alteraciones conductuales de la demencia. Revisión sistemática. *Neurología* 2017 32(4):253-263. [citado 15 oct 2018]. Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S0213485314002485/1-s2.0-S0213485314002485main.pdf?_tid=2549d9d2-9d68-4396-8a21a47492ac8702&acdnat=1524498632_2bd1c8cc4b8f7b627926ae967c1a5401 36.
12. Hernández DJQ, Barrachina MTM. Estimulación basada en mindfulness para personas mayores con enfermedad de Alzheimer u otras demencias. *Papeles del Psicólogo* 2015; 36(3):207-215. [citado 15 oct 2018]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/778/77842122006.pdf>
13. Fajardo U. Demencia de Alzheimer y cuidados de Enfermería. Monografía Cuba: Universidad Virtual de Salud de la Facultad de Ciencias Médicas Manuel Fajardo 2015. [citado 16 oct 2018]. Disponible en: <http://www.uvsfajardo.sld.cu/demencia-de-Alzheimer-y-cuidados-de-enfermeriarevision-bibliografica> 50.
14. Llibre JJ. La investigación en demencias: una prioridad nacional. En: Demencias y enfermedad de Alzheimer en la población cubana. La Habana: Editorial Científico_Técnico; 2008.p. 21-7
15. Pérez Perdomo Marta. Orientaciones para una mejor atención de los ancianos con Alzheimer en la comunidad. *Revista habanera ciencias médicas*. 2008; 7(4). [citado 16 oct 2018]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2008000400021&lng=es.
16. Lopera F. La enfermedad de Alzheimer familiar. Desde la biblioteca 2016; (51):63-73. [citado 16 oct 2018]. Disponible en: <http://itmojs.itm.edu.co/index.php/desdelabiblioteca/article/view/915/833>
17. <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2018/02/16/cientificos-revierten-enfermedad-de-Alzheimer-en-modelo-de-ratones/>.
18. <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2018/03/03/descubren-un-nuevo-mecanismo-implicado-en-el-Alzheimer/>.
19. <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2017/02/06/enfermedad-de-Alzheimer-puede-empezar-en-utero-descubre-estudio-canadiense-chino/>.
20. <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2018/03/26/personas-con-sindrome-down-con-mayor-probabilidad-de-Alzheimer/>.
21. <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2018/05/18/un-marcapasos-implantado-en-el-cerebro-frena-sintomas-del-Alzheimer/>.

22. <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2019/11/04/una-mujer-con-riesgo-elevado-de-Alzheimer-se-libra-de-la-enfermedad-por-una-nueva-mutación/>.
23. <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2019/12/20/este-es-el-órgano-de-tu-cuerpo-que-más-debes-cuidar-para-evitar-el-Alzheimer/>.