

## Alzheimer, un reto clínico

Dra. María Meza Vega

Muchas gracias Dra. Mazetti.

Buenas noches, es un honor estar en este Simposio, ante maestros tan distinguidos de los que he aprendido bastante. Muchas gracias por este honor.

Vamos a hablar sobre las características de la enfermedad de Alzheimer. Debemos señalar en primer lugar, que la enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurológico que se caracteriza por presentar una demencia de inicio insidioso y un curso progresivo. Es una enfermedad degenerativa. Dentro de los trastornos neurodegenerativos se ha encontrado que el común denominador, es la presencia de una proteína anómala, la presencia de una proteína anormal, que en el caso de la enfermedad de Alzheimer es el depósito de amiloide. Es una amiloidopatía, como hay también en algunas otras enfermedades degenerativas como son las taupatías, alfa sinucleinopatía, etc. Pero en el caso de Alzheimer se ha establecido claramente que es un síndrome demencial, generalmente de inicio amnésico, de compromiso amnésico, falla la memoria, en el que además se van a ir sumando trastorno de pensamiento abstracto, trastorno del juicio, de razonamiento, agnosias, apraxias. Y esta enfermedad de Alzheimer además de tener un curso insidioso y un curso progresivo, tiene como mecanismo fisiopatológico el depósito del amiloide, y este amiloide que se deposita fuera de la neurona se comporta como una proteína tóxica que produce un proceso inflamatorio que daña las conexiones nerviosas, y que va a alterar la actividad de una

proteína importante para el citoesqueleto neuronal que es la proteína tau. La proteína tau se altera, no se puede fosforilar adecuadamente y eso lleva finalmente a la muerte neuronal.

La Sra. Augusta Deter fue hospitalizada a fines del siglo XIX, y vamos a señalar que esta señora ingresó con un año de evolución. Cuando empezó el problema tenía 50 años y esta señora comenzó con trastornos conductuales. Celotipias, deterioro progresivo de la memoria, desorientación, apraxia, afasia, agnosia, y poco a poco fue abandonando sus actividades de la vida diaria. Ya no atendía a sus hijos, ya no atendía al esposo, y constantemente estaba agrediendo verbalmente y como ustedes pueden apreciar a pesar de la fotografía, mostraba una persona totalmente deteriorada. Esta paciente, después de 5 años de evolución falleció con una demencia avanzada. Solamente tuvo de 5 a 6 años de cuadro, y fue descrito por Alzheimer en el libro de psiquiatría (Kompendium der Psyquitaire – 1910) que estaba en ese momento inaugurando cátedra.

Cuando muere la Sra. Augusta Deter, describe Alzheimer un cuadro muy especial. Es una mujer que tiene un cerebro totalmente atrofiado, donde hay un gran compromiso de las áreas temporal, parietal, áreas occipitales y había también un compromiso evidentemente de su actividad afectiva.

Esta paciente, en la anatomía patológica muestra dos trastornos histopatológicos clásicos. Depósitos

de gran cantidad de placas seniles y los famosos ovillos neurofibrilares. Hasta esa época se hablaba claramente de la famosa demencia senil. Era histórico ver personas de 85, 90 años que comenzaban a perder la memoria, a tener dificultades de juicio, a comportarse como niños. Pero cuando Alzheimer ve a esta paciente, ve una paciente demenciada con 50 años, entonces se habla de una demencia pre-senil, y la enfermedad de Alzheimer fue calificada inicialmente como una demencia pre-senil, para diferenciarla de la clásica denominada senil, y hasta ahora se sigue utilizando por muchas personas ese término, aunque el común denominador que es la fisiopatología es la misma para todo este proceso.

Cuál es el fondo, cual es el proceso fisiopatológico. En la membrana neuronal hay una proteína llamada la proteína amiloide. Esta proteína tiene una proteína precursora de amiloide que está en el área del cromosoma 21. Esta proteína gigante es portada por enzimas llamadas enzimas secretasas, de las cuales hay tres formas: alfa, beta y gamma. Sabemos además que en la fijación de estas secretasas gamma intervienen dos proteínas llamadas presenilina 1, generada en el cromosoma 14, y la presenilina 2 generada en el cromosoma 1. Estas mutaciones producidas en estos cromosomas pueden alterar el metabolismo de esta proteína. Al ser portada esta proteína por la secretasa, normalmente debería cortarla a este nivel y quedar como amiloide soluble fácil de eliminar. Sin embargo, cuando intervienen secretasas como la gamma se corta en dos lugares diferentes a la proteína y eso genera un amiloide fibrilar que se deposita fuera de la célula y se comporta como un elemento tóxico. El amiloide entonces soluble tiene 40 aminoácidos y el amiloide insoluble tiene 42.

Depositado el amiloide insoluble fibrilar fuera de la neurona, este produce un proceso inflamatorio que lesiona las terminaciones nerviosas y esto hace que migren elementos sanguíneos, que migren elementos astrocitarios y que se produzca una

lucha. Producto de este proceso inflamatorio hay células astrocíticas, microglías, hay depósitos de elementos inflamatorios y finalmente se llega a la agresión de las dentritas y principalmente el axón. Hasta allí, habría solamente una alteración extra neuronal. Pero qué se ha establecido. Que esta alteración en el axón va a producir una alteración que por el axón va a viajar hacia el cuerpo de la neurona, dañando el microtúbulo. El microtúbulo está ensamblado gracias a la proteína tau. Este trastorno inflamatorio va a dañar la proteína tau y va a producir una hiperfosforilización. Al ser dañada esta proteína tau se va a perder el ensamblaje del cito-esqueleto y la proteína se va a destruir y se van a formar los famosos ovillos neuro-fibrilares. Entonces, esto es lo que se conoce como el mecanismo de la cascada del amiloide, el común denominador es esto (señala la lámina). Y se ha establecido muy bien ahora, con los estudios genéticos, con los estudios de ingeniería genética, y con los famosos ratones knock out, se ha podido establecer que un proceso degenerativo que se ubica en una terminación nerviosa, puede viajar a otro circuito nervioso, como si estuvieran diseminando un proceso infeccioso. Entonces es un mecanismo bastante novedoso que permitiría explicar cómo se van a producir estas enfermedades degenerativas.

### Características clínicas

El síntoma más importante es el olvido. El olvido, y cuando una persona dice “este... cómo se llama” y “qué es esto”, cuando dice eso, hay por lo menos 14 a 20 años de historia de depósito de amiloide. Entonces a esas alturas tenemos síntomas como olvido. Primero son pequeños datos que se olvidan, como no recordar el nombre de personas que se ve poco frecuentemente, el nombre de cosas que se ve poco frecuentemente, pero después se va olvidando los hechos del día-día. Hay dificultad y frecuentemente preguntan lo mismo, “y qué día es hoy?”, “Y ya comí?”, “Y a qué hora nos vamos?”,

“y ¿cuándo es mi cita?” Están constantemente preguntando esto. Mientras que al no poder fijar los hechos del día-día se va alterando poco a poco esa capacidad de fijar información y luego vamos a ver que si bien se conserva la memoria de hechos pasados, conforme pasan los años también se van a ir borrando. Primero un año, 5 años, 10 años, 20 años, 30 años atrás y la persona que tenía 70 años de repente dice que es un niño que tiene 7 años y llama mamá a la hermana a la hija, etc. Porque todo lo almacenado se va borrando, y progresivamente, estos defectos de memoria van impidiendo que pueda hacer sus actividades de vida diaria, como levantarse, ir al baño, poder asearse, poder vestirse, poder tomar los alimentos adecuadamente y se retire una secuencia que hemos ido aprendiendo a lo largo de la vida. Y esta secuencia se va haciendo porque vamos recordando lo que hicimos anteriormente. Entonces esto va llevando a que la persona no pueda desempeñarse adecuadamente.

Conforme pasan las semanas los meses, se produce un problema de orientación temporal. No se sabe. Primero la fecha, “hoy es 15 o es 16?”, luego “hoy es domingo o es miércoles?” “y este mes, es mayo o es agosto?” y luego el año y luego el día “6 de la tarde o de la mañana?”. Porque uno va almacenando secuencialmente lo que va viviendo, pero al no tener noción de lo que se ha almacenado, evidentemente no se va a tener orientación temporal y la orientación espacial va a irse comprometiendo después. Primero dificultades para llegar a un lugar poco conocido. Antes fácilmente con un mapa o mirando la guía uno podría llegar rápidamente, pero ahora uno se pierde.

Después se pierde en los lugares cercanos a la casa. La panadería a donde va a comprar el pan, el mercadito, se fue a la iglesia y después de 3 horas vino asustada porque no sabía cómo regresar. Y luego se extravía en la casa. Sale de su habitación, no sabe dónde está la cocina, no sabe dónde está

la sala, no sabe cómo llegar al baño, etc. Luego una de las habilidades que se pierde es el cálculo. Secuencialmente, las operaciones matemáticas se vuelven más complejas, división, multiplicación, luego la resta y luego la suma. Y operaciones sencillas, como restar por ejemplo  $11 - 4$ .

Las anomias son frecuentes y la orientación visoespacial se va a perder. No se puede ubicar espacialmente.

Estos trastornos entonces van a ir sumándose y van a llevar a que la persona se sienta angustiada ante el enfrentamiento de situaciones nuevas porque no sabe cómo se va a desempeñar. Como es consciente totalmente de lo que le está pasando, tiene temor de enfrentar a las personas, de enfrentar eventos y se va recluyendo se va inhibiendo cada vez, se va deprimiendo. Cuando la enfermedad va avanzando de grado moderado a severo ya prácticamente le da igual. Al principio hay síntomas de trastorno del humor, no comprenden su situación en las etapas ya tardías. Tiene una fantasía pueril, tiene ilusiones, alucinaciones y tiene un pensamiento bastante laborioso y fragmentario.

Descuida su apariencia personal, los trastornos se van a dar también en las funciones biológicas también y se van perdiendo las normas sociales. Sin embargo los trastornos de vías largas como son los motores, sensitivos se conservan hasta etapas tardías.

Hay trastornos, síntomas neuropsiquiátricos como la agitación ante cualquier evento que no considere el paciente que es normal, ante una situación nueva, ante un grupo de personas, ante demasiado estrés, puede comenzar a intranquilizarse, puede presentar episodios de psicosis generalmente con ideas paranoides, ideas que le quieren hacer daño. No quiere comer porque cree que lo quieren envenenar. Guarda todo su dinero en un lugar, lo guarda tan bien que nunca más nadie lo encuentra. Anda con una bolsita por la casa guardando toda

su ropa y se pasa todo el día caminando y esto es uno de los temas más difícil de controlar. La agitación y el hecho de que esté constantemente caminando. Y la persona puede tener dos formas. O acentúa los rasgos que lo caracterizaron o se convierte en otra persona totalmente diferente. El problema de los síntomas psiquiátricos es lo que hace que la persona altere todo el ámbito familiar y son las causas más frecuentes del deterioro de la familia y de que muchas veces ellos busquen una persona que se pueda hacer cargo, o sino llevarlo a instituciones dedicadas al cuidado de personas con la enfermedad avanzada.

### Las formas de presentación

Se suele hablar de la demencia senil y la demencia pre-senil, y el corte se da en los 65 años. Si el cuadro aparece antes de los 65 años se habla de demencia pre-senil y esta es una demencia de inicio temprano y lo que predomina es el síndrome apraxo-afásico-agnósico. Son trastornos netamente corticales, irritación de la corteza cerebral, el neocortex. A diferencia de la demencia senil, en la que inicialmente su predominio es amnésico. Qué significa ser amnésico. Significa que va a empezar con el compromiso en las áreas temporales mesiales, aquellas donde está la formación del hipocampo, donde está el área hipoténar, y esas son las áreas más antiguas que permiten la fijación de la información.

Las demencias también pueden ser de tipo neocortical netamente y hay formas de presentación de inicio focal. Trastornos del lóbulo frontal, problemas de ejecución, se pierde la capacidad de hacer las cosas adecuadamente. No se planifica, no se monitoriza las acciones, o puede ser que exista una dificultad para comunicarse adecuadamente con una tendencia al mutismo, como una dificultad para comprender aquello que se le está diciendo, o trastornos para poder realizar una actuación adecuada como para reconocer los estímulos visuales. Entonces, hay formas de presentación

focales frontales, afásicos, apráxicos, visuales que al inicio van a ser muy bien identificados y después se van extendiendo al resto de la corteza y terminan como un demencia global.

Cuando el amiloide comienza a depositarse, va a producir el proceso inflamatorio, y produce la anormal fosforilación de la tau. En ese momento, todavía la persona es normal. Luego todo este mecanismo va a llevar a una ruptura de los elementos que van a permitir eliminar los radicales libres. Entonces se van acumulando radicales libres, va a existir un disturbio de calcio. Sabemos que el calcio intraneuronal es una sustancia tóxica. Se van a dañar las sinapsis evidentemente. Y ya vamos a tener los primeros síntomas denominados compromiso cognitivo leve, y después se van a dar alternaciones en los sistemas colinérgicos, compromete evidentemente las conexiones colinérgicas, se dañan otros sistemas de neurotransmisores como la de la norepinefrínica y aparece, como les decía, de grado leve a moderado. Se continúa con los trastornos, aparecen los trastornos serotoninérgicos y ya tenemos una demencia moderada a severa. Entonces, esta es la cascada de mecanismos que se va a dar en la enfermedad de Alzheimer.

### El plan terapéutico

Lo que trata de establecer es mejorar la calidad de vida del paciente. No hay cura, como todos sabemos. Hasta ahora todos los estudios prospectivos, los estudios randomizados, todos, todos, han fracasado. No hay cura, no hay forma por ahora de limpiar el amiloide. Lo que se ha hecho es ver que estas sustancias limpiaban sí pero, producían infecciones muy graves, o tumores cerebrales. En la actualidad no hay ningún estudio que los pueda eliminar y decirnos hay cura. Solamente hay tratamiento sintomático, por lo tanto, lo que tratamos es darle calidad de vida al paciente. Que pueda ser independiente, que pueda hacer una vida adecuada.

### Valoración de la eficacia del plan terapéutico

**¿Cómo vamos a valorar el plan?** Cuando el paciente es autónomo, pueda hacer las actividades de la vida diaria normal, su conducta sea adecuada, tenga un buen nivel de vida y la cognición es probablemente lo que menos va a mejorar.

Vamos a señalar que hay fármacos en la actualidad que tratan de mejorar el aspecto funcional del paciente. Tenemos el grupo de los fármacos anticolinesterásicos porque se sabe muy bien que la acetilcolina es el neurotransmisor más afectado por lo tanto, se ha desarrollado Tacrina, Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina. En la actualidad el medicamento más reconocido porque tiene un tiempo de acción más prolongado, menos efectos colaterales y ha sido más efectivo en los estudios Cochrane es el Donepezilo, una tableta cada 24 horas, y para el caso de la demencia severa la Galantamina está reconocida como un fármaco que bloquea y ayuda a mejorar la conducta del individuo.

Este es un resumen de los fármacos actualmente vigentes y tenemos en este momento 3 para la demencia leve a moderada y uno para la demencia severa.

Bien, entonces hemos tenido una visión panorámica de lo que es la enfermedad de Alzheimer y creo que va a ser valioso posteriormente poder responder las preguntas que ustedes puedan plantear. Muchas gracias (Aplausos)

### Comentario (Dra. Mazetti)

Hemos visto cómo la persona va cambiando poco a poco y lo importante que sería poder diagnosticar a la persona antes de que empiece a cambiar. Que pudiéramos encontrar los depósitos anormales de amiloide, cuando todavía no hay ninguna manifestación clínica y se encuentre algo que evite que se deposite o que disminuya en todo caso el depósito.

Vamos a ver ahora cómo nosotros podemos aproximarnos al diagnóstico de la persona cuando empieza a tener manifestaciones incipientes, o cuando tiene un cuadro clínico y no tenemos muy claro exactamente qué puede estar pasando. Será efectivamente Alzheimer o alguna otra de las variantes que hemos manifestado que tienen una evolución un tanto diferente, y qué podemos hacer por los adultos mayores en nuestro país, el gran grupo de personas que no necesariamente va a poder resolver todas las evaluaciones cognitivas que se le plantean porque no tienen costumbre de aproximarse a algunas de las pruebas que se le piden.

Para ello le hemos pedido al Dr. Ricardo Bustamante que nos acompañe. El Dr. Bustamante es médico psiquiatra, trabaja en el Hospital Larco Herrera y tiene a su cargo una Unidad de Memoria que están estructurando en este momento y además, ha participado en el Ministerio de Salud en todo lo que es el aspecto de prevención y desarrollo de proyectos de vida saludable, no solo para las personas mayores sino también para otras etapas de la vida.