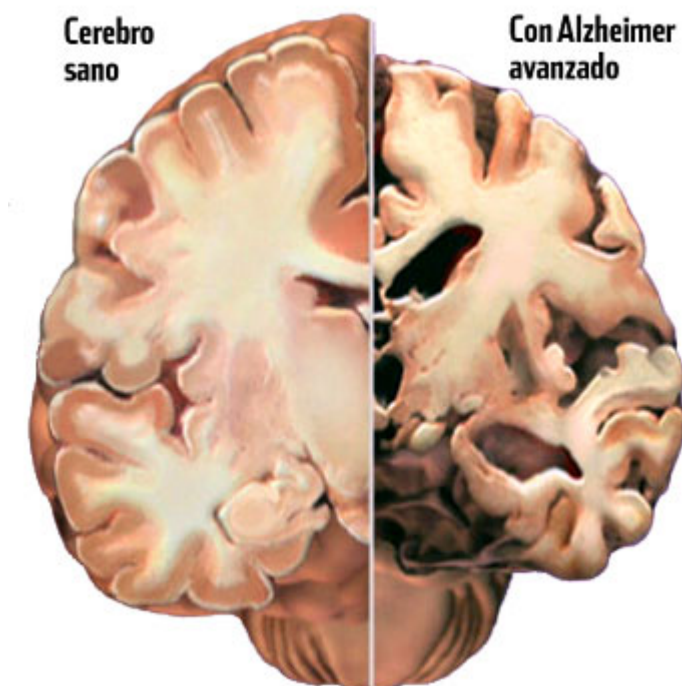


Enfermedad de Alzheimer



Es una **enfermedad neurodegenerativa** que se manifiesta como **deterioro cognitivo** y trastornos conductuales. Se caracteriza en su forma típica por una pérdida inmediata de la memoria y de otras capacidades mentales, a medida que las células nerviosas (neuronas) mueren y diferentes zonas del cerebro se atrofian. La enfermedad suele tener una duración media aproximada después del diagnóstico de 10 años,² aunque esto puede variar en proporción directa con la severidad de la enfermedad al momento del diagnóstico.

Etiología

Existen tres principales hipótesis para explicar el fenómeno: el déficit de la acetilcolina, la acumulación de amiloide o tau y los trastornos metabólicos. La más antigua de ellas, y en la que se basan la mayoría de los tratamientos disponibles en el presente, es la hipótesis colinérgica, la cual sugiere que el alzhéimer 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 alzhéimer, 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.^{37 38} Otra hipótesis propuesta en 1991,³⁹ se ha relacionado con el acúmulo anómalo de las proteínas beta-amiloide (también llamada amiloide A β) y tau en el cerebro de los pacientes con alzhéimer.⁴⁰ En una minoría de pacientes, la enfermedad se produce por la aparición de mutaciones en los genes PSEN1, PSEN2 y en el gen de la APP, localizado en el cromosoma 21. En este último caso la enfermedad aparece clásicamente en personas con el síndrome de 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 alzhéimer en los pacientes que desarrollan la enfermedad en edades precoces). Esa relación con 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.^{41 42} Para poder hablar de las presenilinas, debemos recordar que el alzhéimer está caracterizada por depósitos amiloideos en el cerebro (como apoya la segunda teoría de este artículo).⁴³ Su componente principal es el péptido beta amiloide de 42 aminoácidos (β A42), en cuyo proceso de producción, es fundamental la participación de la γ -secretasa, la cual depende a su vez de las presenilinas (PSEN).⁴⁴ 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 su relativo reciente descubrimiento y a las posibilidades que ofrecen como dianas terapéuticas.⁴⁵ Para comprender qué son estas moléculas,

debemos señalar que se tratan de un grupo de sustancias peptídicas producidas principalmente en el cerebro.^{46 45} Hay dos tipos, PSEN 1 y PSEN 2, con una estructura similar. La función principal que desempeñan ambas PSEN consiste en el procesamiento proteolítico de numerosas proteínas de membrana de tipo 1, entre ellas la APP, formando parte de la γ secretasa; de ahí la importancia de las PSEN en la Enfermedad de Alzheimer, ya que a través de la regulación de la γ secretasa determinan la forma de $A\beta$ que se genera y por tanto su acumulación en el tejido cerebral.^{47 44 48} El alzhéimer de inicio temprano se ha relacionado con mutaciones en el cromosoma 21, que contiene el gen de la PPA, y los cromosomas 14 y 1, que codifican para PSEN1 y PSEN2 respectivamente; estas mutaciones tienen como resultado, entre otros efectos, el aumento de la concentración de βA . Mientras que el alzhéimer de inicio tardío se relaciona con mutaciones en el gen de la apolipoproteína E.^{43 49} El gen que codifica la PSEN1, del que se conocen 177 mutaciones distintas, es el responsable de la aparición del alzhéimer de inicio tan temprano como a los 23 años. La mutación de la PSEN2 es el causante de menos del 1% de los casos de alzhéimer autosómicos dominantes, influyendo más en estos portadores los factores ambientales.^{50 51 52 53} La revisión de diferentes artículos nos ha conducido a la conclusión de que existe una relación entre las PSEN y el alzhéimer. Actualmente el avance en las técnicas de secuenciación del genoma ha aportado gran cantidad de información sobre las PSEN, su función, su localización en nuestros genes, la implicación de estas en la formación de βA , etc. No obstante hoy día, aun se plantean lagunas sobre los mecanismos moleculares en los que están implicadas las PSEN. Otro gran factor de riesgo genético es la presencia del gen de la APOE4, el cual tiende a producir una acumulación amiloide en el cerebro antes de la aparición de los primeros síntomas del alzhéimer. Por ende, la deposición del amiloide $A\beta$ tiende a preceder la clínica del alzhéimer.⁵⁴ Otras evidencias parten de los hallazgos en ratones genéticamente modificados, los cuales sólo expresan un gen humano mutado, el de la APP, el cual invariablemente les causa el desarrollo de placas amiloides fibrilares.⁵⁵ Se descubrió una vacuna experimental que causaba la eliminación de estas placas pero no tenía efecto sobre la demencia.⁵⁶ Los depósitos de las placas no tienen correlación con la pérdida neuronal.⁵⁷ 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.⁴⁰ 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.⁵⁸ 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 a la muerte de estas células.⁵⁹ Un número de investigaciones recientes ha relacionado la demencia,⁶⁰ incluyendo la enfermedad de Alzheimer,⁶¹ con desórdenes metabólicos,⁶² 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. Algunos estudios han sugerido una hipótesis sobre la relación de esta enfermedad con el aluminio. Dicha hipótesis sugiere que los utensilios de aluminio contaminan con trazas de iones alúmina en los alimentos. Estos iones se focalizan en los receptores produciendo degradación y formación de plaquetas amiloide, este hecho está siendo propuesto en los centros de investigación de la enfermedad.⁶³ A pesar de la polémica existente en torno al papel que tiene el aluminio como factor de riesgo del alzhéimer, en los últimos años los estudios científicos han mostrado que este metal podría estar relacionado con el desarrollo de la enfermedad. Los resultados muestran que el aluminio se asocia a varios procesos neurofisiológicos que provocan la característica degeneración del alzhéimer.⁶⁴

La lesión cerebral traumática puede tener devastadores efectos agudos y en muchos casos parece

iniciar la neurodegeneración a largo plazo.

De hecho, se ha asociado una relación epidemiológica entre la lesión cerebral traumática y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA).

Se ha demostrado que las placas de amiloide-beta (Abeta) - una de las características de la EA - se pueden encontrar en pacientes a las pocas horas tras una LCT.

La formación de Abeta puede ser consecuencia de la acumulación de la proteína precursora del amiloide en los axones dañados y un equilibrio alterado entre la génesis y el catabolismo de Abeta después de una LCT (Johnson 2010).

Diagnóstico

Hay tres posibilidades de diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer:

Posible: síntomas clínicos y deterioro de dos o más funciones cognitivas. Probable: al igual que en el diagnóstico de Posible deben existir alteraciones de dos o más funciones cognitivas y síntomas clínicos. A diferencia del anterior no debe existir una segunda enfermedad que sea la causa de la demencia Seguro: se podrá asegurar que el paciente tiene definitivamente la EA si su cerebro muestra placas neuríticas y ovillos neurofibrilares. Sólo puede hacerse mediante autopsia. Los criterios seguidos para evaluar el estado de la enfermedad son los siguientes:

AVD (Actividades de la Vida Diaria): evalúa las funciones básicas de la vida diaria del enfermo. BGP (Escala de Valoración del Comportamiento para Pacientes Geriátricos): el personal de enfermería evalúa las alteraciones funcionales y del comportamiento. CGI (Impresión Clínica Global del Cambio): el clínico mediante una valoración de siete puntos evalúa de forma global la gravedad de la enfermedad.

3. Estudios de neuroimagen: se utilizan para apoyar el diagnóstico de EA. Pueden clasificarse en:

Estructurales: Tomografía Computerizada (TC) y Resonancia Magnética (RM). Con esta técnica es posible excluir lesiones estructurales como causa de la demencia.

Funcionales: Tomografía Computerizada de Fotón Simple (SPECT) y Tomografía de Emisión de Positrones (PET).

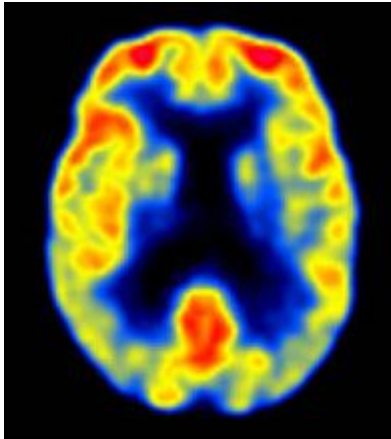
Se utilizan para apoyar el diagnóstico de la EA pero son caras y sólo están disponibles en algunos hospitales. Los estudios de neuroimagen son herramientas que ayudan a confirmar una sospecha de diagnóstico, pero no son pruebas definitivas para confirmar la enfermedad.

4. Marcadores biológicos: detectan en el líquido cefalorraquídeo una disminución del beta-amiloide y un incremento de la proteína tau.

5. Criterios histopatológicos: se basan principalmente en cuantificar las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, propios de la enfermedad. Adicionalmente se ha visto que la cantidad de ovillos neurofibrilares es proporcional al estadio de la enfermedad.

Cuanto mayor sea el número de pruebas utilizadas en la detección, mayor será la fiabilidad del diagnóstico. No obstante, no merece la pena utilizar gran número de ellas puesto que el coste sería demasiado elevado en relación a los beneficios obtenidos. Actualmente el diagnóstico se produce cuando ya han comenzado las manifestaciones de la enfermedad y no hay ningún tratamiento que impida su evolución natural.

Pérdida de volumen desproporcionado del [hipocampo](#)



metabolismo regional cerebral claramente anormal, con hipometabolismo en las regiones temporal anterior y parietal posterior.

En este caso cambios bilaterales, aunque con el hemisferio derecho ligeramente más afectado que el izquierdo, y con el córtex cingulado posterior relativamente a salvo.

Diagnóstico diferencial

[Hidrocefalia normotensiva](#)

Bibliografía

Johnson, Victoria E, William Stewart, y Douglas H Smith. 2010. Traumatic brain injury and amyloid-beta pathology: a link to Alzheimer's disease? Nature Reviews. Neuroscience (Marzo 10). doi:10.1038/nrn2808. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20216546>.

From:

<https://neurocirugiacontemporanea.es/wiki/> - Neurocirugía Contemporánea ISSN
1988-2661

Permanent link:

https://neurocirugiacontemporanea.es/wiki/doku.php?id=enfermedad_de_alzheimer

Last update: 2025/05/04 00:00

