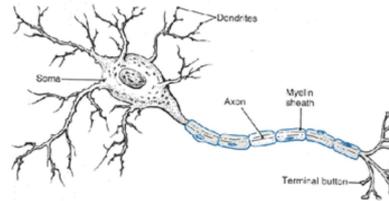


Enfermedad de Alzheimer: Presente y Futuro



Dra. Elena Puerta Ruiz de Azúa
Profesora de Farmacología
Universidad de Navarra
Irún, 13 abril 2018

Introducción

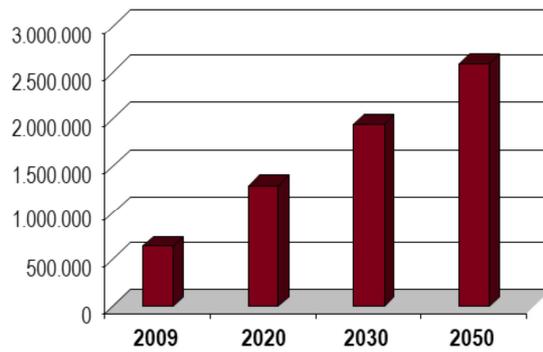
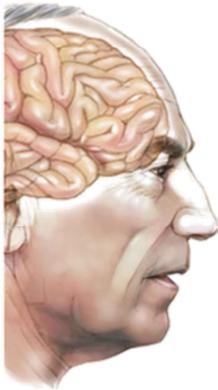
Demencia:

Síndrome clínico caracterizado por deterioro progresivo e irreversible de las facultades mentales que causa graves trastornos de conducta.

| | |
|---------------------------------|-------------|
| Enfermedad de Alzheimer | 60% |
| Demencia Vascular | 20% |
| Demencia Mixta | 15% |
| Dem. con cuerpos de Lewy | 5% ? |
| Demencia frontotemporal | 5% ? |

- 7 millones de pacientes en Europa (900.000 pacientes en España)

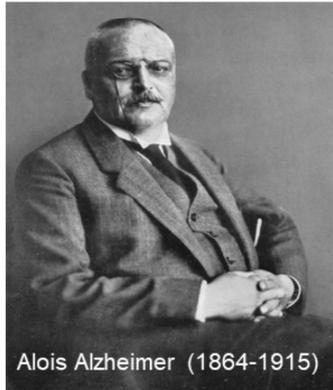
● Incidencia en España de Enfermedad de Alzheimer (EA)



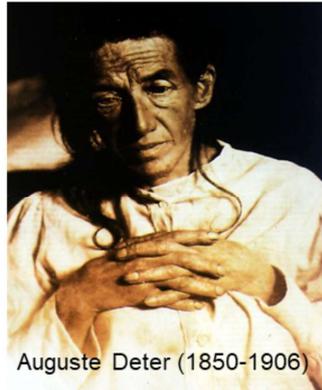
Pero se trata de una enfermedad que no sólo afecta al propio paciente, sino a todo su entorno, lo que supone que 4.800.000 personas estén afectadas por la enfermedad contando a los pacientes y sus familiares y cuidadores. El coste anual que esto supone es de 35.000 millones de euros.

Definición:

Demencia degenerativa de carácter progresivo e irreversible que provoca alteración en las **funciones intelectuales** superiores, a las que, con el paso del tiempo, se asocian cambios **ánimicos**, **conductuales** y alteraciones **psicóticas**.



Alois Alzheimer (1864-1915)



Auguste Deter (1850-1906)

Esta patología recibe su nombre del Dr. Alois Alzheimer (1864-1915) (Figura 1), médico alemán que en 1906 describió una nueva enfermedad que producía pérdida de memoria, desorientación, alucinaciones y finalmente muerte. La enfermedad fue diagnosticada por primera vez en una mujer de 51 años, llamada Auguste D. (1850-1906) que había ingresado en el Hospital de Frankfurt a causa de un cuadro clínico caracterizado por una desorientación, falta de memoria, dificultad para leer y escribir, paranoia y desintegración psicosocial, que por entonces eran los síntomas para la definición legal de demencia. Los síntomas fueron empeorando gradualmente, hasta tener alucinaciones y pérdida de numerosas funciones mentales. En el examen neuropatológico del cerebro de esta mujer se descubrió que su corteza cerebral era más delgada de lo normal, además de presentar otras anomalías: placas seniles (estructuras que previamente ya se habían observado en los cerebros de los ancianos) y los llamados ovillos neurofibrilares (ONFs), que fueron descritos por primera vez en la historia.

I. Síntomas esenciales**1. Pérdida progresiva de memoria**

- Alteración en el juicio
- Alteración lenguaje
- Apraxia
- Agnosia
- Cambio de personalidad
- Alteración en la visión espacial

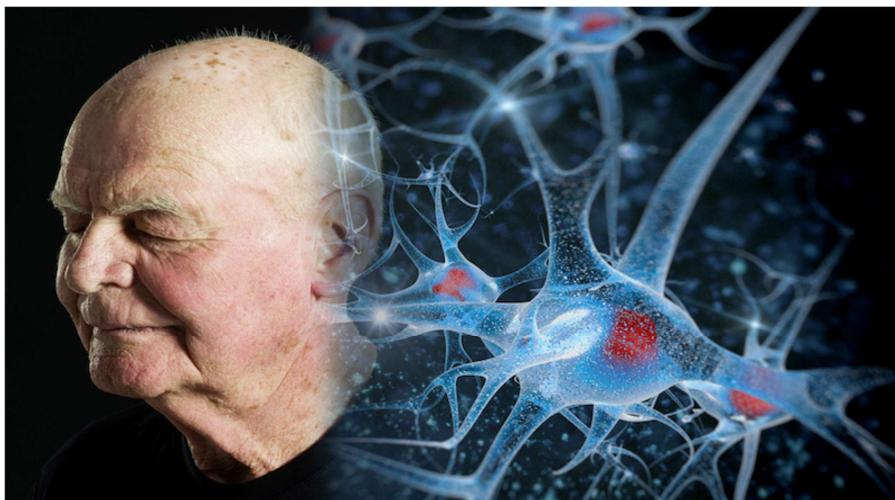
2. Alteración de la vida social**II. Otros síntomas conductuales**

- Ideas delirantes, alucinaciones
- Depresión, ansiedad
- Insomnio
- Agresividad
- Conducta inapropiada
- Falta de motivación



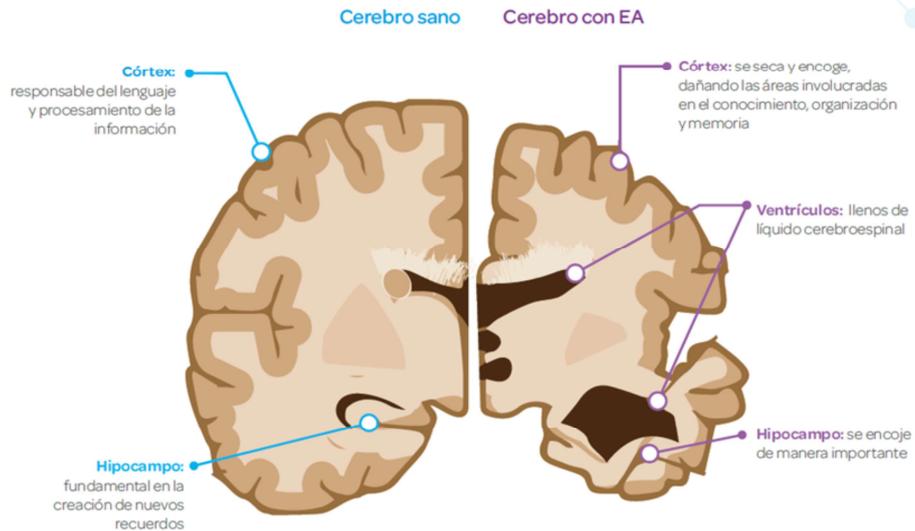
Estos son los síntomas que caracterizan a la enfermedad. Estos síntomas van apareciendo de manera gradual y se van agravando a medida que pasan los años. Se han definido 3 fases de la enfermedad: estadio inicial, fase moderada y estado avanzado.

Qué ocurre en un cerebro con Alzheimer?

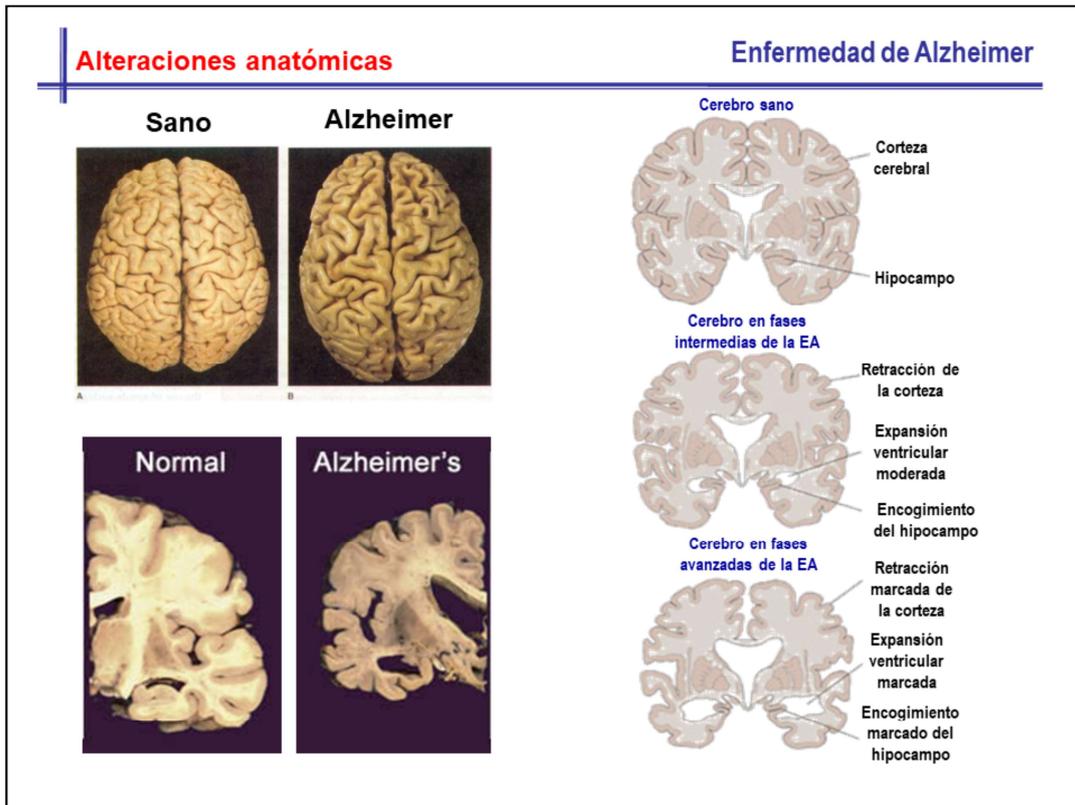


Qué ocurre en un cerebro con Alzheimer?

Alteraciones anatómicas en el cerebro de la EA



En un paciente con enfermedad de Alzheimer, el cerebro sufre una atrofia cerebral significativa. Se observa que hay una menor densidad cerebral, y un ensanchamiento de los surcos y los ventrículos.



Macroscópicamente, el cerebro de un paciente de Alzheimer revela una profunda ATROFIA cerebral, que se pone de manifiesto por un ensanchamiento de los surcos cerebrales y una expansión de los ventrículos y que afecta, principalmente, a áreas cerebrales relacionadas con el aprendizaje y la memoria. Se produce una gran pérdida neuronal, incluso el tamaño del cerebro disminuye.

Ovillos neurofibrilares

Placas seniles



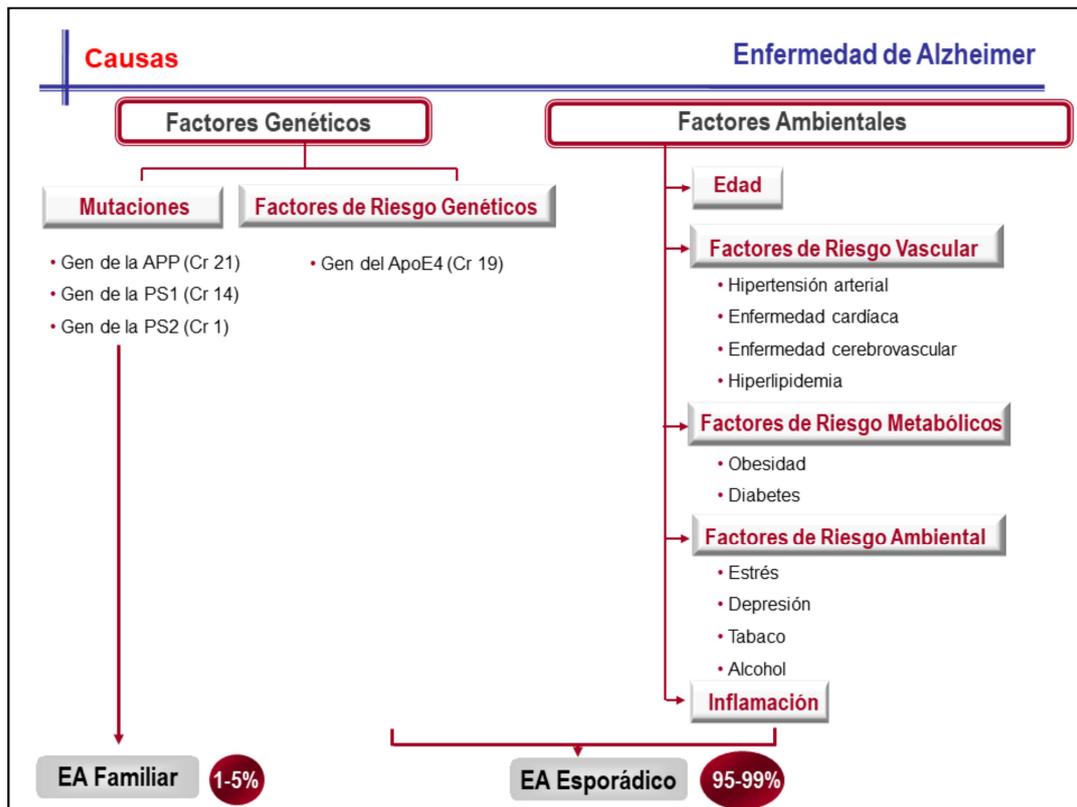
Histopatológicamente, la Enfermedad de Alzheimer se caracteriza por dos marcadores neuropatológicos que son la base del diagnóstico definitivo de la enfermedad:

Por un lado están las placas seniles que son depósitos extracelulares compuestos principalmente por el péptido beta amiloide. Y por otro lado están los ovillos neurofibrilares, que son acúmulos intracelulares de proteína tau en estado hiperfosforilado.

| Desequilibrio neuroquímico | Manifestación |
|-------------------------------|---|
| Déficit de serotonina | Relacionada con síntomas depresivos: obsesión, compulsión y agresividad |
| Déficit de noradrenalina | Asociada a depresión y agitación psicomotora |
| Déficit de acetilcolina | Asociado deterioro cognitivo y pérdida de memoria |
| Desequilibrio colina/dopamina | Aumento relativo de dopamina, asociado a alucinaciones, trastornos del sueño, psicosis |
| | 30 % de casos experimentan disminución relativa de dopamina con aparición de síndrome parkinsoniano |



Esta pérdida neuronal provoca una disminución significativa de los neurotransmisores (sustancias) que deberían liberar esas neuronas y que son fundamentales para una correcta función cerebral.



¿Cuáles son las causas de la enfermedad?

En la mayoría de los casos se desconocen las causas que producen la Enfermedad de Alzheimer. De hecho, se han descrito diversos factores tanto genéticos como ambientales que confieren una predisposición a padecer la enfermedad.

Hasta el momento se han identificado 3 genes con mutaciones relacionadas con el Alzheimer. En estos casos, la enfermedad se puede considerar que es de origen hereditario, se denomina “enfermedad de Alzheimer de origen familiar”, la enfermedad aparece antes de los 65 años y se estima que supone tan solo entre un 1 y un 5% de los casos.

Por otro lado, a la luz de estudios epidemiológicos, se han descrito múltiples factores de riesgo que podrían predisponer a padecer la enfermedad (hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad, diabetes, estrés...). Estos factores de riesgo están asociados a la enfermedad de Alzheimer denominada esporádica o de origen tardío, la cual aparece después de los 65 años y supone entre el 95 y el 99% de los casos.

Factores de Riesgo

| |
|-------------------------------|
| Edad avanzada |
| Estrés |
| Depresión |
| Hipertensión |
| Obesidad, Hipercolesterolemia |
| Diabetes (tipo 2) |
| Vida sedentaria |
| Consumo de alcohol y tabaco |
| Traumatismo craneoencefálico |

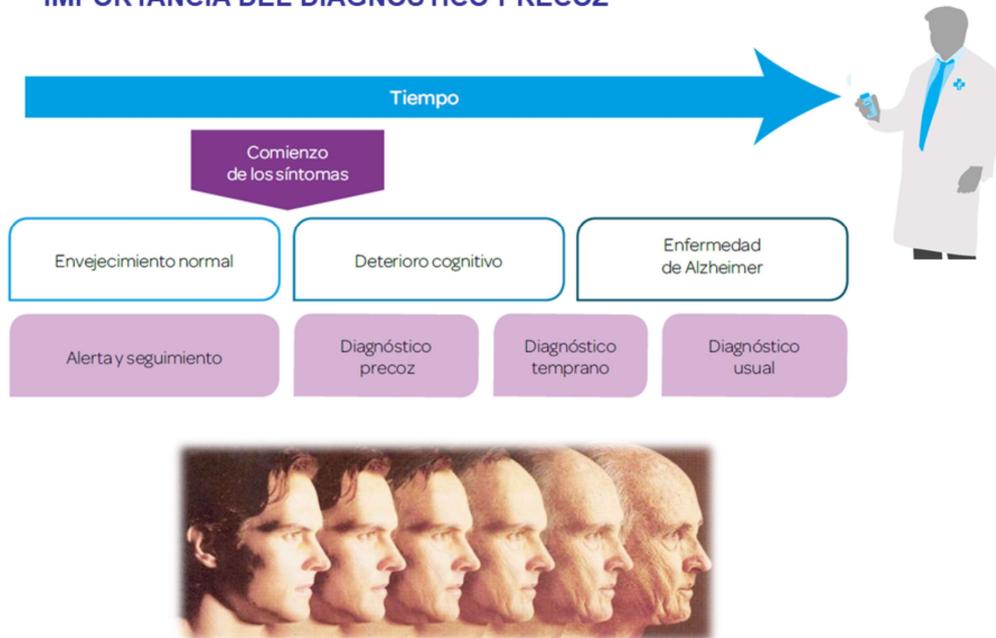
Factores protectores

| |
|---|
| Dieta mediterránea |
| Vida social enriquecedora y entorno favorable |
| Ejercicio físico moderado |
| Estimulación intelectual |
| Alto nivel educativo |



En esta diapositiva se exponen los principales factores de riesgo y protectores de la enfermedad.

IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ



Uno de los principales problemas que nos encontramos en la actualidad es que el diagnóstico se suele hacer cuando la enfermedad está bien establecida. Los profesionales subrayan la importancia de realizar un diagnóstico precoz (cuando están comenzando los síntomas) para poder trabajar en estadios iniciales y retrasar al máximo el agravamiento de los síntomas.

Diferencia entre envejecimiento y Enfermedad de Alzheimer

| | Envejecimiento | Enf de Alzheimer |
|-------------------------------|---|---|
| Quejas del paciente | Frecuentes | Pueden no existir |
| Quejas del informador | Ausentes | Frecuentes |
| Alteraciones memoria | Suelen ocurrir | Con suficiente intensidad para interferir en la vida normal |
| Otras alteraciones cognitivas | Disminuye la velocidad de procesamiento Disminuye la concentración y la atención | Con suficiente intensidad para interferir en la vida normal |
| Trastornos del comportamiento | No | Frecuentes (depresión, ansiedad, apatía) |
| Deterioro funcional | No | Sí |



1. Intervenciones de estimulación cognitiva

- Técnicas de orientación de la realidad
- Terapia de reminiscencia
- Entrenamiento cognitivo
- Estimulación sensorial



2. Intervenciones para las actividades de la vida diaria

- Técnica de la asistencia graduada
- Practicar conductas para afianzarlas
- Adaptar las actividades y el entorno a las capacidades del paciente
- Formación al cuidador

3. Intervenciones para la mejora de la actividad física

- Físico
- Cognitivo
- Psicológico
- Social



Aparte de los fármacos, es importante conocer y apoyarse en el tratamiento no farmacológico. La estimulación intelectual de los pacientes es clave para mantener la actividad cerebral y la capacidad de aprendizaje y memoria.

La terapia de orientación a la realidad (TOR) es un conjunto de técnicas mediante las cuales la persona toma conciencia de su situación en el tiempo (orientación temporal), en el espacio (orientación espacial) y respecto a su propia persona (orientación personal). Proporciona a la persona una mayor comprensión de aquello que le rodea, y produce un aumento en la sensación de control y en la autoestima.

La terapia de reminiscencia Es una técnica de comunicación que se centra en estimular principalmente la memoria episódica o autobiográfica del usuario. Se utilizan recursos como fotografías, música, archivos grabados, artículos de periódico del pasado, objetos domésticos, conversaciones informales, etc, con el objetivo de conservar la identidad del sujeto mediante la reactivación de su pasado personal. Se intenta provocar una evocación de situaciones del pasado (juventud o infancia), activando el funcionamiento y la reminiscencia de la memoria remota y resaltando aspectos emocionales del recuerdo como: acontecimientos históricos y personales significativos para el individuo, sensaciones, olores o simplemente el reconocimiento de objetos.

Esta técnica facilita las relaciones interpersonales y la comunicación de los usuarios, aumentando asimismo la sensación de bienestar y su autoestima.

Las técnicas de orientación a la realidad y reminiscencia son aproximaciones terapéuticas apropiadas para las fases leves y moderadas de la enfermedad de Alzheimer.

Establecer una rutina en el horario de las comidas, de sueño o de ejercicio físico moderado.

- Realizar una dieta variada y equilibrada, vigilando la posible pérdida de peso e incluyendo/evitando

alimentos que prevengan/produzcan estreñimiento y/o incontinencia.

- Mantener una adecuada hidratación.

- Mantener los hábitos de higiene anteriores a la aparición de la enfermedad y establecer una rutina,

facilitando la acción del aseo.

- Se recomienda la realización ejercicios de concentración y activación de la memoria.

| Desequilibrio neuroquímico | Manifestación |
|-------------------------------|---|
| Déficit de serotonina | Relacionada con síntomas depresivos: obsesión, compulsión y agresividad |
| Déficit de noradrenalina | Asociada a depresión y agitación psicomotora |
| Déficit de acetilcolina | Asociado deterioro cognitivo y pérdida de memoria |
| Desequilibrio colina/dopamina | Aumento relativo de dopamina, asociado a alucinaciones, trastornos del sueño, psicosis 30 % de casos experimentan disminución relativa de dopamina con aparición de síndrome parkinsoniano |



Donepezilo
Galantamina
Rivastigmina



El tratamiento farmacológico va dirigido principalmente a tratar de compensar esas deficiencias de neurotransmisores responsables de los síntomas. En concreto, los déficit de acetilcolina en el cerebro serían los responsable de la pérdida de memoria.

RESUMEN

1) Fármacos sintomáticos

Donepezilo, Galantamina, Rivastigmina (aumentan la acetilcolina)

Memantina (en combinación)

Psicofármacos (neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos).

Anticolinesterásico + Memantina + Psicofármaco

2) Futuro

Fármacos preventivos

Estabilizadores/curativos

- Moduladores beta y gamma secretasas
- Inhibidores agregación del péptido Ab
- Inmunización péptido Ab
- Neuroprotectores
- Antiinflamatorios

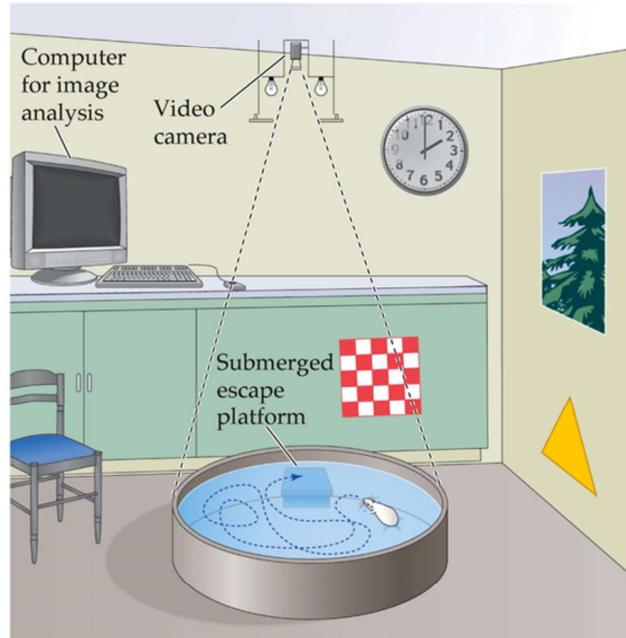


¿Cómo investigamos la Enfermedad de Alzheimer en el laboratorio?

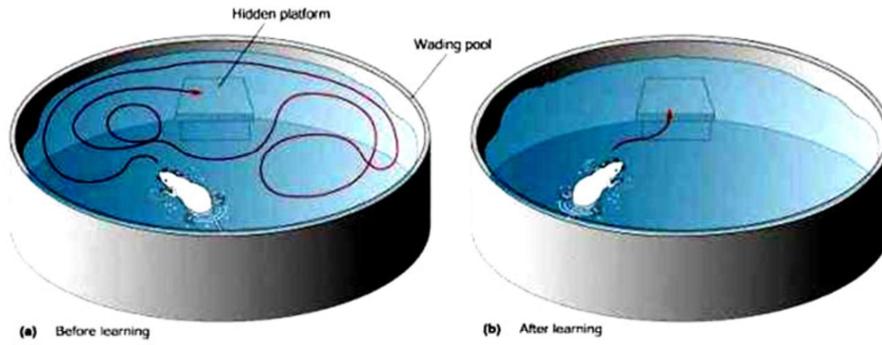


Para poder evaluar la memoria y el estado anímico de los animales en el laboratorio se utilizan una serie de tests de conducta que están ampliamente validados en la comunidad científica. Gracias a estos tests que realizamos a los animales, podemos probar la eficacia de posibles nuevos fármacos.

1. TESTS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA EN ANIMALES

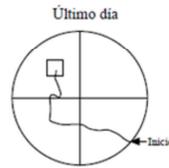
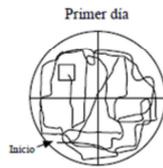
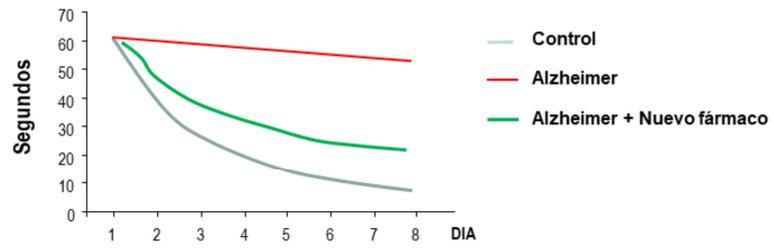


1. TESTS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA EN ANIMALES



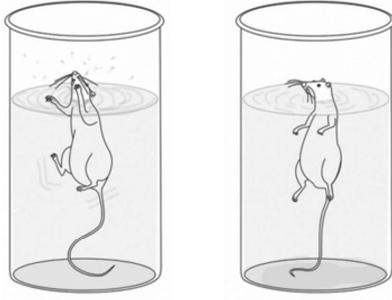
1. TESTS DE APRENDIZAJE Y MEMORIA EN ANIMALES

Tiempo en encontrar la plataforma

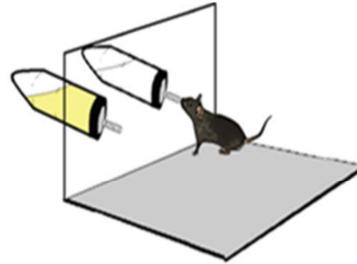


2. TESTS PARA EVALUAR EL ESTADO ANÍMICO

Test de la natación forzada



Test de consumo de sacarosa



Unas reflexiones finales.....

1. Importancia del diagnóstico temprano
2. No olvidar la estimulación intelectual
3. Papel clave de los familiares y amigos
4. Necesidad de la investigación



“El Alzheimer borra la memoria pero no los sentimientos: la esencia de la persona va mucho más allá de su memoria”



Muchas gracias

