

BIOLOGÍA

DEL ALZHEIMER

Evolución y demencia

Compilador
Willian Orlando Castillo Ordoñez



BIOLOGÍA
ALZHEIMER

BIOLOGÍA
ALZHEIMER
Evolución y demencia

Compilador: Willian Orlando Castillo Ordoñez

Autores: Willian Orlando Castillo Ordoñez,
Nohelia Cajas Salazar, Nilza Velasco Palomino,
Nury Edith Cruz S. y Silvana Giuliatti.

• APOYO •
 2020



Universidad del Cauca
2022

Biología del alzhéimer : evolución y demencia / Willian Orlando Castillo Ordoñez ... [et al.] ; compilador, Willian Orlando Castillo Ordoñez. -- 1a ed. -- Popayán : Editorial Universidad del Cauca, 2022.

298 p.

Contiene datos curriculares de los autores y compilador. -- Incluye índice analítico.

ISBN 978-958-732-523-2 (impreso) -- 978-958-732-524-9 (digital)

1. Enfermedad de Alzheimer 2. Demencia I. Castillo Ordoñez, Willian Orlando.

CDD: 616.8311 ed. 23

CO-BoBN- a1089379

Catalogación en la publicación – Biblioteca Nacional de Colombia

Hecho el depósito legal que marca el Decreto 460 de 1995

Biología del alzhéimer: evolución y demencia

© Universidad del Cauca, 2022

© Compilador: Willian Orlando Castillo Ordoñez

© Autores: Willian Orlando Castillo Ordoñez, Nohelia Cajas Salazar, Nilza Velasco Palomino, Nury Edith Cruz S. y Silvana Giuliani

Primera edición en español

Editorial Universidad del Cauca, abril de 2022

ISBN impreso: 978-958-732-523-2

ISBN digital: 978-958-732-524-9

Diseño editorial: Área de Desarrollo Editorial - Universidad del Cauca

Corrección de estilo: Samuel Melo Balcázar

Diagramación: Ángela María Pereira

Diseño de carátula: Juan David Camayo

Editor General de Publicaciones: Juan Carlos Pino Correa

Editorial Universidad del Cauca

Casa Mosquera Calle 3 No. 5-14

Popayán, Colombia

Código Postal 190003

Teléfonos: (2) 8209900, ext. 1134

www.unicauca.edu.co/editorial/



Licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 2.5 Colombia (CC BY-NC-ND 2.5 CO).

Impreso en Bogotá D.C., Colombia. Printed in Colombia

Contenido

Agradecimientos	11
Prefacio	13
Introducción	15
La enfermedad de Alzheimer: pasado, presente y futuro	
Willian Orlando Castillo Ordoñez	21
La demencia como concepto en el tiempo	21
Fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer	28
Marco conceptual de la enfermedad de Alzheimer	30
Deterioro cognitivo leve –DCL–	33
Los dos tipos de alzhéimer: familiar y esporádico	34
La epigenética y el alzhéimer	41
Referencias	53
Epidemiología y factores de riesgos asociados a la enfermedad de Alzheimer	
Nohelia Cajas Salazar	59
Epidemiología mundial de la enfermedad de Alzheimer	59
Factores de riesgo asociados a la enfermedad de Alzheimer	63
Comorbilidades asociadas a patologías cerebrovasculares: obesidad y diabetes	72
Alteraciones en el microbioma y su efecto neurodegenerativo ...	76
Referencias	90
Contexto morfofuncional de la enfermedad de Alzheimer	
Nilza Velasco Palomino	
Nury Edith Cruz Solarte	107
Relación demencia y enfermedad de Alzheimer	110
Aspectos neuroanatómicos y procesos de memoria	113
Sustrato cerebral	114
Sistemas neurales de memoria a corto plazo	117
Sistemas neurales de memoria a largo plazo	121
Estructuras vulnerables a la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer	123

Otras conexiones asociadas a procesos de memoria	133
Imágenes diagnósticas en la detección de áreas atróficas relacionadas con la enfermedad de Alzheimer	139
Referencias	141
El estrés oxidativo como fuente del envejecimiento celular	
Willian Orlando Castillo Ordoñez	147
Evolución del oxígeno	147
Daño oxidativo y envejecimiento celular	149
El alzhéimer desde un acercamiento evolutivo	157
APOE2 y APOE3 nuevas isoformas en humanos seleccionadas contra la enfermedad de Alzheimer	170
El retraso de la enfermedad de Alzheimer como mecanismo de protección contra enfermedades cardiovasculares	171
Función y riesgo de APOE	173
Referencias	175
Histopatología y alteraciones bioquímicas de la enfermedad de Alzheimer	
Willian Orlando Castillo Ordoñez	185
Hipótesis de la cascada amiloide	187
Hipótesis colinérgica	192
Hipótesis tau	196
Hipótesis del estrés oxidativo	198
Desarrollo de drogas antialzhéimer	206
Las plantas como fuente potencial para contrarrestar la enfermedad de Alzheimer	216
Enfermedad de Alzheimer: mirando hacia el futuro	227
Referencias	228
Diagnóstico y biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer	
Willian Orlando Castillo Ordoñez	241
Los marcadores fisiopatológicos	244
Los marcadores topográficos	244
La saliva como medio para la identificar biomarcadores en alzhéimer	249
Las proteinopatías y la lipidómica como biomarcadores en alzhéimer	251

Biomarcadores específicos en la enfermedad de Alzheimer	255
Referencias	259
Bioinformática estructural en la búsqueda de nuevos fármacos antialzhéimer	
Silvana Giuliatti	265
Métodos para el diseño de fármacos	269
Dinámica molecular	275
Acoplamiento molecular: un ejemplo	278
La química estructural y los ARN	280
Referencias	284
Índice analítico	291

Agradecimientos

Este libro ha sido realizado gracias al apoyo y esfuerzo de muchas personas, quienes de forma tácita han contribuido a su consolidación. Agradecemos a la Universidad del Cauca, al Departamento de Biología y de manera especial a la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad del Cauca. El libro es parte de los resultados obtenidos en el marco del proyecto con ID: 4677, financiado por esta entidad.

A esos individuos e instituciones que de forma anónima han contribuido con sus aportes a que este libro sea una realidad, nuestro mensaje de agradecimiento.

Finalmente, como autores queremos agradecer el apoyo de nuestras familias.

Prefacio

La escritura de este libro siempre estuvo motivada desde que inicié mis estudios en torno a la enfermedad de Alzheimer, en el Departamento de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo, Brasil. Desde entonces, el transitar a diario entre literatura, experimentos y personajes relacionados con la patología animó en mí ese deseo de unir, en una obra, generalidades subyacentes a la enfermedad. Al mismo tiempo, me llevó a incorporar los principios básicos de la biología, la genética y el papel de la bioinformática en la trayectoria del alzhéimer.

Con ese espíritu, integramos un grupo de profesionales en biología. Desde la neurogenética, la epidemiología molecular, la biología celular, la neuroanatomía y la bioinformática, nos dimos a la tarea de reunir diversas fuentes de información que nos permitieran adquirir una idea asequible al fenómeno del alzhéimer, además de registrar eventos históricos y los avances más notables relacionados a su etiología y tratamiento.

Este libro discurre sobre las bases biológicas de la enfermedad, describiendo algunos de los principios etiológicos sustentados en hipótesis. Igualmente, los principios del envejecimiento y mecanismos evolutivos que posiblemente facilitaron la expresión del alzhéimer entre el *Homo sapiens*. Además, la obra aborda los principales factores de riesgo y las nuevas estrategias terapéuticas auxiliadas por la bioinformática.

Respecto al tipo de lectores a quien está dirigido este libro, llama la atención porque no es para médicos ni para biólogos únicamente, sino para todo aquel que esté interesado en conocer un poco más sobre una de las enfermedades con

mayor tendencia pandémica en el siglo XXI. La secuencia como se ha organizado esta obra sigue un esquema cronológico. De ahí la forma sencilla como está escrita, las frecuentes citas bibliográficas que la acompañan y la notable sencillez con la que se definen conceptos complejos. De esta manera, se le facilita al lector sin conocimientos específicos comprender sin dificultad la temática elegida. Siendo así, esperamos que, al navegar entre palabras, dibujos, gráficos y fotografías, encuentren un motivo más para entender el milagro de la vida y la memoria.

Expreso mis agradecimientos por este espacio para compartir con los lectores los sentimientos que como autores nos suscitó esta obra. Así mismo, agradezco a los autores, quienes no solo son colegas, sino amigos.

Willian Orlando Castillo Ordoñez
Autor

Introducción

Soy una persona viviendo en la etapa inicial de Alzheimer. Y siendo así, estoy aprendiendo el arte de perder todos los días. Pierdo la orientación, pierdo objetos, pierdo el sueño, pero, sobre todo, pierdo mi memoria [...]. Mis ayeres están desapareciendo y mis mañanas son inciertos [...]. Toda mi vida acumulé recuerdos. Ellos eran mis bienes más preciosos.

Lisa Genova, en *Para Sempre Alice*.

El fragmento que abre esta presentación es recogido del libro *Para sempre Alice* –versión en portugués–, de la neurocientífica y escritora Lisa Genova. La novela muestra de forma descarnada y trágica cómo la enfermedad del alzhéimer de inicio precoz interrumpe, alrededor de los cincuenta años, la vida y los sueños de una famosa profesora y neurolingüista llamada Alice Howland. Frente a los primeros episodios de amnesia, las cosas pasan sin importancia, hasta que un día se pierde al regresar a su casa. Estrés, probablemente; tal vez síntomas de menopausia. Nada que un médico no pueda tratar. Pero, en realidad, nada de eso es lo que está sucediendo. Irónicamente, la profesora estudiosa del lenguaje y con la memoria más brillante de Harvard es diagnosticada con una enfermedad neurodegenerativa incurable: alzhéimer precoz. Frente a ese diagnóstico, lo único cierto es que se encuentra frente a un camino sin salida, corto y recto, en el que forzosamente está obligada a entrar. De forma sutil, el alzhéimer le va arrebatando esa capacidad de diálogo, verbo y memoria, al igual que la fuerza a reinventarse a diario

con la única certeza de que nunca más será la misma. Cada día navega entre frases más lentas y entrecortadas, lo que refleja los matices crudos que acompañan a un paciente con alzhéimer, hasta quedar finalmente sin memoria. Sin embargo, frente a ese drama individual y familiar, una sonrisa, una voz, un toque, la presencia de un ser querido puede, por instantes y de vez en cuando, traer de vuelta su memoria.

La palabra alzhéimer es para muchos una palabra sombría y aterradora, sinónimo de lo que la memoria arrebató. Se trata de un problema de salud pública mundial que afecta progresivamente nuestra sociedad a medida que aumenta la esperanza de vida. Como Alice, existen actualmente en el mundo alrededor de cincuenta millones de pacientes con demencia y se estima que este número aumentará a más de cien millones para el año 2050. Su magnitud, sin lugar a duda, justifica el interés científico que la enfermedad ha suscitado en las últimas décadas.

Clínicamente, el alzhéimer presenta un inicio ambiguo y discreto. Sus síntomas a menudo no son reconocidos, lo que le resta la importancia que revisten para el diagnóstico temprano de la enfermedad. Conforme la patología avanza, la capacidad de pensar, razonar, recordar y aprender se ve cada vez más limitada e incapacitante, hasta confinar al paciente al estado más miserable de la vida humana: sin memoria y sin capacidad para realizar las más simples actividades de la vida diaria, como puede ser respirar o deglutir. Como consecuencia, no solo el paciente es quien sufre los efectos de esta compleja enfermedad, sino que la tragedia se extiende a algún miembro de la familia, quien debe proporcionar los cuidados y atenciones necesarias. Con ello, el impacto es familiar y social.

Ahora bien, contextualizar el alzhéimer en toda su expresión precisa de un abordaje más amplio, que permita entender la gama de situaciones que se presentan en el paciente y en la familia. Para ello, se hace necesario entender el envejecimiento como un proceso que está asociado al riesgo para sufrir esta enfermedad. Ello no implica la ausencia de casos de alzhéimer

precoz, como el caso de Alice. Hay casos incluso de otros más prematuros con un inicio alrededor de los 30 y 35 años, como los portadores de la mutación paisa en Antioquia, Colombia.

En el contexto del envejecimiento, el encontrar la eterna juventud y evitar la muerte, esta última para muchos asumida como parte de la tragedia humana, ha sido ambición y sueño de diversas culturas en todas las épocas de la historia. Alcanzar una longevidad más allá de la media puede ser un paso previo en el camino hacia la conquista de esa vieja fantasía: la inmortalidad. Diversos estudios, que bucean en los mecanismos del envejecimiento, han conseguido extender la vida de diferentes animales, usados como modelo biológico. Adicionalmente, cientos de suplementos, fórmulas y emprendimientos tecnológicos surgen a diario con la expectativa de prevenir la senectud. Tal interés no tiene límites. Se busca a cualquier valor detener el paso del tiempo e ir más allá del reloj biológico. No obstante, en este transitar de sueños y aventuras se debe esperar que esa conquista no traiga una vejez como la de los inmortales de la novela de *Gulliver*. Mucho menos una inmortalidad como la de Titono o Titón, el griego.

El anhelo de una vida extensa podría ser desdibujada y hasta frustrante. Vivir más allá no necesariamente tiene que estar exenta de las limitaciones físicas y mentales subyacentes a la edad. Los griegos lo sabían. Como humanos tenemos límites en la capacidad de prevenir y aún más en la capacidad para comprender lo que realmente se necesita y se quiere. De allí que la gran mayoría de los anhelos sean incompletos. Sin embargo, en los últimos años, la población mundial ha experimentado un cambio notorio en la expectativa de vida: las personas hoy viven más. Este fenómeno no es exclusivo de los países ricos, sino también de países con ingresos medios, como Colombia.

Según registros del último censo (DANE 2018), Colombia envejeció. Hoy los hombres tienen una expectativa de vida promedio de setenta y cinco años, y las mujeres, de ochenta. Ello significa un aumento de 3,4 años en la última década. La

pirámide poblacional en el país, en lugar de tener una base amplia y una punta aguda, presenta una base delgada, un centro grueso y una punta afinada. Como complemento, se usó la relación de Fritz, un indicador que muestra cuántas personas menores de veinte años hay por cada cien habitantes, las cuales tienen entre veinte y cincuenta años. En este caso, Colombia pasó de 105 a 70. Esto significa que es una población madura, está a 10 puntos de ser considerada vieja.

Hoy en Colombia las personas viven más. No obstante, esa extensión de vida no necesariamente está exenta de enfermedades. De hecho, los estudios muestran que esos años ganados llegan acompañados de discapacidad. Según el Ministerio de Salud, los mayores de 65 años en Colombia (85%) padecen más de dos enfermedades crónicas. En consecuencia, generan un impacto económico significativo para la familia y el Estado. Se denominan enfermedades crónicas y también no transmisibles porque no son infecciosas, además de que se caracterizan por su larga duración.

Entre las enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento como factor de riesgo sobresale la enfermedad de Alzheimer. Esa enfermedad enigmática y caprichosa es capaz de dejar al paciente con la palabra en la punta de la lengua. Esta es la que reportará Alois Alzheimer en 1907. La misma que continúa acompañada por diversos y variados matices biológicos y que es reto de la medicina desde hace más de un siglo. Es la misma que, con el aumento en la expectativa de vida, lentamente se convierte en una pandemia. Entender las bases biológicas que la sustentan y los factores que la desencadenan es una tarea que viene siendo explorada por diversos investigadores a nivel mundial. Sin embargo, ningún tratamiento consigue revertir la enfermedad. De allí la necesidad de entender los mecanismos subyacentes de la misma.

En el espectro del alzhéimer, inicialmente el olvido repentino y a la vez paulatino que día a día envuelve a la memoria hace que esta, la capacidad más atractiva del ser humano y que le permite viajar en el tiempo y revivir el pasado, se diluya lentamente. La memoria es el resultado de un proceso evolutivo que de

manera coordinada alterna lo real con lo imaginario. Traer de vuelta un recuerdo implica ordenar una serie de emociones y sensaciones almacenadas en diversos circuitos del cerebro. Si bien con la edad la capacidad para recordar disminuye, ello no significa síntomas de alzhéimer. Sin embargo, cuando los síntomas se acentúan es hora de ir al médico. El alzhéimer es una enfermedad que enseña a perder todos los días, y como lo dijo la escritora Elizabeth Bishop, en su poema *One Arte* [Un arte]: “He aprendido el arte de perder a diario, pierdo la orientación, pierdo objetos, pierdo sueños, pero sobre todo pierdo recuerdos” (1984: 178).

El alzhéimer es un borrador que alcanza de improviso, quizá cuando se está en el mejor disfrute y goce de la vida. Se trata de una enfermedad que no conoce de estatus ni credos. Tampoco discrimina sexos ni nacionalidades. Es la nueva pandemia de cara al siglo XXI. Por todo eso, y en virtud de quienes tenemos interés en explorar y entender la realidad de aquellos que están en su mundo irreal, hemos escrito este libro titulado *Biología del alzhéimer: evolución y demencia*. Al navegar entre sus páginas, el lector podrá entender los principios y mecanismos básicos de la enfermedad. Para beneficio del lector –si no es mucha arrogancia presuponer el beneficio–, hemos querido incorporar el papel preponderante de la biología como sustrato básico para el entendimiento etiológico de la patología. De esta manera, e intentando ser coherentes con el desarrollo de cada tópico, el libro se ha organizado en siete capítulos.

El primer capítulo, “La enfermedad de Alzheimer: pasado, presente y futuro”, aborda el concepto de demencia en el tiempo, describe las diferentes fases de la enfermedad y los tipos de alzhéimer; así como algunos de los mecanismos epigenéticos implicados. El segundo capítulo, “Epidemiología y riesgos asociados a la enfermedad de Alzheimer”, puntualiza en algunos de los factores de riesgo y comorbilidades asociadas a la patología. El tercer apartado se ha denominado “Contexto morfofuncional de la enfermedad de Alzheimer” y explora desde un enfoque neuroanatómico los procesos asociados a la memoria y a la

relación entre la demencia y la enfermedad de Alzheimer. Por su parte, el cuarto capítulo aborda el papel del estrés oxidativo como fuente del envejecimiento celular; además de describir la enfermedad de Alzheimer como resultado de un proceso evolutivo. El capítulo quinto, “Histopatología y alteraciones bioquímicas de la enfermedad de Alzheimer”, se centra en las principales hipótesis asociadas a la etiología de la enfermedad y describe los medicamentos cuyo uso tiene sustento en las hipótesis planteadas. Adicionalmente, aborda algunos principios biológicos de las plantas como estrategias terapéuticas frente a la enfermedad. El sexto apartado, “Diagnóstico y biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer”, narra el uso de los biomarcadores y su potencial como herramientas en el diagnóstico patológico y clínico de la enfermedad. Finalmente, la obra cierra con una mirada hacia la bioinformática como estrategia en la búsqueda de nuevos fármacos antialzhéimer. Además de que el uso del *docking* molecular *in silico* y la química estructural son discutidos, ejemplifican su aplicación. De esta manera, se cierran los abordajes orientados como aportes al entendimiento de la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer: pasado, presente y futuro

WILLIAN ORLANDO CASTILLO ORDOÑEZ

*Todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor
de su propio cerebro.*

Santiago Ramón y Cajal, en *Reglas
y consejos sobre investigación
científica: los tónicos de la voluntad.*

La demencia como concepto en el tiempo

El concepto de demencia ha evolucionado a lo largo de 2500 años. Partió de una vaga idea de un proceso inevitable del envejecimiento hasta una comprensión contemporánea más detallada de los distintos rasgos clínicos y patológicos. En el modelo grecorromano, la senescencia en sí misma era considerada una enfermedad. Al respecto, Aristóteles (384-322 a. C) adoptó perspectivas similares a las promulgadas por Hipócrates (460-377 a. C), considerado el padre de la medicina. La demencia es una consecuencia inevitable del envejecimiento. Por su parte, Galeno (150-200 d. C), el médico romano, enfatizó en el modelo hipocrático sobre la importancia del cerebro, que es opuesto al modelo aristotélico, quien creía que el corazón era la fuente de la vida y la base de la cognición humana.

Con la caída del Imperio grecorromano –año 476– se inició la Edad Media o periodo medieval –desde el siglo V hasta el siglo XV–. La época más controvertida de la historia humana. La idea que tenemos de esta es que se trata de un periodo oscuro y enigmático, en el cual la sociedad sufrió una parálisis bajo el dominio de la religión y la superstición. Es considerado por muchos como un periodo oscuro para la ciencia y, al mismo tiempo, una de las épocas de la historia de la humanidad más deshumanizadora y triste. Las doctrinas teológicas, mezcladas con el barbarismo, prohibieron el avance para el conocimiento de las enfermedades, y gran parte de estas pasaron a ser consideradas como castigo divino. Esto llevó a que el enfermo recibiera el impacto del rechazo social, la persecución y la muerte. Sin embargo, a pesar de las prohibiciones, el fraile Roger Bacon (1214-1294), de la Orden de los Franciscanos, promovió el uso de la experimentación para llegar a la verdad. Postura que lo llevaría a la cárcel, lugar donde escribiría *Métodos para prevenir la aparición de la senilidad*. En su obra, Bacon refiere al cerebro como el centro de la memoria y la cognición, pero la demencia en su contexto continuaba siendo vista como un rasgo inevitable del envejecimiento.

Entre los siglos XVII y XIX, la ciencia comenzó a tomar otra orientación con la era de la revolución científica. La investigación hace cuestionamientos cada vez más profundos, lo que ofreció una mejor caracterización del comportamiento, la cognición y sus bases biológicas. La disección de cuerpos humanos se tornó una valiosa herramienta en la medicina, al mismo tiempo que surgió una mayor necesidad en la caracterización del cerebro y en la capacidad para entender mejor las enfermedades mentales. En 1664, Thomas Willis (1621-1675), considerado el padre de la anatomía comparada, acuñó el término neurología en su obra *Pathologicae cerebri et nervosi generis specimen* (1664), para referirse al estudio del sistema nervioso, haciendo una clasificación comprensiva de la demencia. Al mismo tiempo, describió algunos componentes causales asociados a factores congénitos, traumas en la cabeza, abuso de sustancias como el alcohol, epilepsia prolongada, enfermedad y vejez.

A partir del siglo XVII, la comprensión del cerebro se extendió más allá de la anatomía y entró al campo de la patología. En 1776, William Cullen (1710-1790) categorizó a la demencia senil en el grupo de las neurosis y fue reconocida por primera vez como una entidad médica. Para el año de 1806, el médico Phillippe Pinel, dedicado al estudio y tratamiento de las enfermedades mentales, humanizó e individualizó el tratamiento y abogó por la creación de instituciones especiales para el cuidado apropiado de personas con enfermedades mentales.

A finales del siglo XIX, nuevos conceptos y técnicas emergieron, lo que contribuyó a la caracterización etiológica de algunas de las enfermedades mentales. En el año de 1864, Samuel Wilks (1824-1911) proveyó una descripción definitiva de atrofia y cambios en el cerebro asociadas a la demencia y al envejecimiento. Rudolf Virchow (1821-1902), considerado el padre de la patología celular, creía que la degeneración vascular eran lesiones asociadas con la edad, con lo que llegó en su época a ser ampliamente aceptado el concepto de arterioesclerosis. Esto se constituyó a la vez en la plataforma para que, en 1984, Otto Binsswanager (1852-1929) asociara la demencia como el resultado de una extensiva desmielinización arterioesclerótica de la materia blanca subcortical. Él estableció al mismo tiempo la enfermedad vascular como causa predominante de la demencia senil.

Con la mejora en las técnicas de microscopía e histoquímica, una exploración cada vez más minuciosa permitió identificar por primera vez elementos del sistema nervioso, que hasta ese entonces eran desconocidos. A finales del siglo XIX, la demencia fue considerada una condición del deterioro cognitivo y fisiológico asociada a enfermedades crónicas del cerebro.

El inicio del siglo XX se puede considerar como el comienzo de la era moderna de las enfermedades demenciales. Sobresalen en este periodo investigadores como el neuropatólogo Alois Alzheimer (1864-1915) y Franz Nissl (1860-1919), quienes desarrollaron y aplicaron tinciones histológicas que mostrarían detalles patológicos del cerebro nunca vistos. Así mismo,

son significativos los aportes de Emil Kraepelin (1856-1926), fundador de la psiquiatría moderna y supervisor de la investigación de Alzheimer. También son importantes los aportes del neuropatólogo alemán Max Bielschowsky (1869-1940), quien mejoró la tinción de plata *-reazione nera* o reacción cromoargéntica- originalmente descubierta en 1873 por Camillo Golgi (1843-1926).

En 1906, usando el método de Bielschowsky, el Dr. Alzheimer descubrió una nueva patología en el cerebro de Auguste Deter, quien murió en abril de 1906. La edad relativamente joven de Auguste y la rapidez con que terminó el curso de la enfermedad llamó la atención del Dr. Alzheimer, por lo que se propuso investigar en el cerebro de Auguste los rasgos neuropatológicos de la enfermedad. Encontró que entre una tercera y cuarta parte de las neuronas corticales del cerebro habían desaparecido, y gran parte de las que aún permanecían presentaban enredos gruesos en forma de espiral dentro de su citoplasma. Adicionalmente, el médico observó la presencia generalizada de placas entre las neuronas. Estas observaciones le permitieron especular que las alteraciones dentro y entre las neuronas se debían a cambios químicos en el cerebro y que llevaban eventualmente a la muerte neuronal.

El 3 de noviembre de 1906, Alzheimer presentó el caso de Auguste Deter en la Trigésimo Séptima Conferencia de Psiquiatría en Tübingen. Su intervención en la conferencia no recibió la apreciación y la magnitud que años más tarde tendría su descubrimiento. En los siguientes años, el Dr. Alzheimer y otros investigadores continuaron reportando detalles sobre los cambios histopatológicos asociados a la demencia. Siguiendo los rasgos histopatológicos descritos por Alzheimer, los médicos comenzaron a considerar este tipo de demencia como una entidad única y a menudo referida como enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, fue Emil Kraepelin quien, en 1910, en su publicación *Textbook of Psychiatry*, incluyó el término “enfermedad de Alzheimer” (Berríos 1990) como un subtipo especial de demencia senil, llamada demencia presenil -con características clínicas y neuropatológicas semejantes a las de Auguste Deter; es

decir, con ocurrencia en edad menor a los sesenta y cinco años-. Durante muchas décadas, este tipo de diagnóstico o enfermedad de Alzheimer quedó reservado exclusivamente a los casos de demencia presenil –o precoz-, en oposición a los casos bien establecidos, más frecuentes y ya conocidos en el siglo XX, como la demencia senil.

A finales de los años cincuenta y durante los años setenta, la escuela inglesa, con *sir* Martin Roth, empezó a incorporar cambios para el estudio científico de la demencia, argumentando semejanzas existentes entre la demencia presenil y la demencia senil. Roth y sus colegas Blesed y Tomlinson demostraron que, en la mayoría de los casos, la demencia senil presentaba también enmarañados neurofibrilares y placas amiloides, lo que se correlaciona con la severidad del deterioro cognitivo (Roth 1955; Blessed, Tomlinson y Roth 1968). Quedó demostrado a finales de los años sesenta que la hasta entonces denominada enfermedad de Alzheimer y la demencia senil eran en realidad, aunque con algunas diferencias en la manifestación clínica, la misma condición clínico-patológica (Ryan, Rossor y Fox 2015).

A partir de los años setenta, y con la unificación de la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil en un solo concepto de enfermedad, una nueva frontera se trazaba entre la demencia y el envejecimiento normal. Se enfatizó a la vez en que el deterioro cognitivo no es resultado inevitable del envejecimiento.

Una vez que la separación entre enfermedad de Alzheimer y demencia senil fue eliminada, se pudo concluir que la primera era muy común y la responsable de la mayoría de las demencias. En 1976, Roberth Katzman, en una publicación titulada “The prevalence and malignancy of Alzheimer’s disease: A major killer”, unificó el concepto de alzhéimer y argumentó que la enfermedad podría ser la cuarta o quinta causa más común de muerte en los Estados Unidos (Katzman 1976).

En 1984 se establecieron los criterios para el diagnóstico consensuado de la enfermedad de Alzheimer, los cuales estaban basados en el juzgamiento clínico del médico sobre

las causas de un síntoma individual, complementado con las manifestaciones del paciente, de la familia o de los amigos. Fueron auxiliados, a la vez, con test cognitivos, como los criterios de diagnóstico del National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association –NINCDS-ADRDA–, y que aún se usan en muchos países.

En la mayoría de los casos, la evaluación general de un paciente con demencia requiere de un historial médico cuidadoso, basado en exámenes neurológicos y psiquiátricos. Estos suelen ser complementados, a la vez, con estudios de laboratorio para excluir enfermedades metabólicas subyacentes que se enmascaran con la enfermedad de Alzheimer. Parte de estos exámenes no están fácilmente al alcance de los pacientes, pues se tratan de procedimientos que demandan alto costo y requieren de mucho tiempo. En respuesta a esta necesidad, en 1997, el Instituto de Investigaciones Reagan de la Asociación de Alzhéimer y el Instituto Nacional sobre Envejecimiento convocaron a un grupo de trabajo para examinar el estado actual de los biomarcadores *antemortem* para la enfermedad. La declaración de este consenso definitivo se publicó en 1998 (The Ronald y Group 1998). En esta declaración se definieron las características de un biomarcador ideal y se describieron los pasos necesarios para que un biomarcador propuesto logre la aceptación por parte de la comunidad médica. Al final, el grupo de trabajo concluyó que ninguno de los biomarcadores existentes hasta ese momento alcanzaba la aceptación universal como criterios de consenso para un marcador ideal. Sin embargo, varias pruebas identificaron marcadores para la enfermedad de Alzheimer familiar, y otras pruebas resultaron promisorias como ayuda diagnóstica para el alzhéimer esporádico (Growdon 1999).

En la década del 2000, y gracias a los avances en el conocimiento de la enfermedad, nuevos conceptos fueron revisados y redefinidos. En el 2007, los nuevos criterios para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, publicados por un grupo de expertos internacionales (Dubois *et al.*

2007), resultaron en una revolución para la comprensión y entendimiento de la enfermedad. Estos criterios propusieron que la enfermedad de Alzheimer ahora podía ser definida en vida del paciente, centrados en un núcleo clínico del deterioro temprano, aun sin cuadro demencial, utilizando biomarcadores de soporte, como la neuroimagen estructural con resonancia magnética –RM–, la neuroimagen molecular con tomografía por emisión de positrones –PET– y el análisis de péptido beta amiloide –A β – o proteína tau en líquido cefalorraquídeo (Tabla 1).

Tabla 1. Enfoque diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

Antes del 2007	Después del 2007
Diagnóstico por exclusión	Diagnóstico basado en biomarcadores
Ayudas diagnósticas: Sangre para descartar endocrinopatías, enfermedades infecciosas o inflamatorias	Síndrome amnésico tipo hipocampal Huella biológica sobre el LCR: A β , proteína tau
TC/RM: descartar lesiones vasculares, tumores, hidrocefalia	Visualización de lesiones cerebrales por PET

Fuente: elaboración propia con base en Dubois (2018).

Antes del 2007, el diagnóstico de la enfermedad era presuntivo y se realizaba por exclusión; es decir, descartando otras enfermedades. Durante esa época, los test psicométricos y el juzgamiento clínico permitían inferir la patología, la cual se daba generalmente cuando el paciente alcanzaba el umbral de demencia. Sin embargo, un diagnóstico definitivo solo era posible *post mortem* a través del estudio anatomopatológico del cerebro.

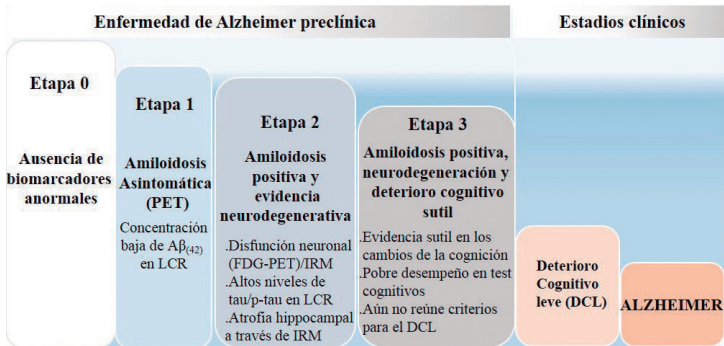
En el 2011, se propuso la estratificación de la fase temprana o preclínica de la enfermedad de Alzheimer y, en el mismo año, se ajustaron los criterios de diagnósticos, los cuales no habían sido revisados desde 1984, año en que fueron establecidos (McKhann *et al.* 2011; Sperling *et al.* 2011).

Evidencias convergentes sugirieron que el proceso fisiopatológico de la enfermedad de Alzheimer comienza años e incluso décadas antes de la manifestación clínica. Estudios del cerebro por imágenes y ensayos en líquido cefalorraquídeo proveen evidencia *in vivo* del proceso patológico de la enfermedad. Estos muestran que existen alteraciones sutiles que pueden ser detectadas años antes de cumplir con los criterios del diagnóstico cognitivo leve –DCL–, el cual antecede a la progresión de demencia tipo alzhéimer. Surge así la necesidad de definir claramente un biomarcador y el perfil cognitivo que mejor predice la progresión de la enfermedad, desde los estadios preclínicos a los clínicos del DCL y la demencia tipo alzhéimer. La larga fase preclínica de la enfermedad comienza a ser vista como una oportunidad para una intervención terapéutica (Sperling *et al.* 2011).

Fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer

Las etapas más tempranas subyacentes a la manifestación clínica de la enfermedad de Alzheimer se conceptualizan como una trayectoria continua en el proceso neurodegenerativo (Esquema 1). Gracias a la investigación en la identificación de biomarcadores, ahora es posible detectar la enfermedad en la etapa preclínica, antes de la aparición de los primeros síntomas, al mismo tiempo que es posible rastrear los eventos biológicos en esta etapa silente de la enfermedad.

Cada una de las estratificaciones que integran a la fase preclínica avanza paulatinamente hacia la frontera que marca el límite entre la razón y la demencia, el DCL y la demencia tipo alzhéimer. Sin embargo, la positividad de los biomarcadores tipo $A\beta_{42}$ o proteína tau, denominados “firma biológica de la enfermedad de Alzheimer”, no necesariamente implican una correlación lineal con la sintomatología clínica en sujetos sanos. No obstante, en sujetos con alteraciones cognitivas leves, sin demencia, la positividad de esos biomarcadores aumenta la capacidad de predecir su evolución a demencia en un periodo de aproximadamente cuatro años.



Esquema 1. Fases preclínicas y clínicas de la enfermedad del Alzheimer

Fuente: elaboración propia.

Nota: Gracias a los biomarcadores biológicos, como los encontrados en el LCR y en la sangre, junto con los biomarcadores de imagen, hoy es posible detectar la enfermedad antes de las primeras manifestaciones clínicas.

Determinar el riesgo asociado al desarrollo de la demencia tipo alzhéimer, y el curso temporal de la progresión en individuos sin demencia, abre una ventana crucial para la intervención terapéutica con estrategias que modifiquen el curso de la patología, antes de que este alcance y cruce la fina línea hacia la demencia. En esta fase preclínica de la enfermedad, y según el grupo de Sperling (Sperling *et al.* 2011), también estarían clasificados los portadores de uno o más alelos de la apolipoproteína E4 (*APOE4*), quienes son conocidos por presentar un mayor riesgo para la enfermedad de Alzheimer tipo esporádico. Por otra parte, los portadores de mutaciones autosómicas dominantes (*APP*, *PSNE1/2*, trisomía 21), quienes se encuentran en la etapa presintomática, con marcadores positivos, casi siempre manifestarán síntomas clínicos con progreso a demencia. La fase preclínica abarca una fase conceptual de la enfermedad, con características biológicas propias, sin que ello implique que todas las personas que presentan evidencias patológicas tempranas de la enfermedad progresen a una demencia clínica tipo alzhéimer.

Seguida de la fase preclínica, se encuentra la enfermedad de Alzheimer prodrómica o estado predemencial, según Dubois (Dubois 2000), o DCL, según Petersen (Petersen *et al.* 1999). Se trata de una fase de la enfermedad, en la cual el sujeto