

ALOIS ALZHEIMER, EL MÉDICO EN RELACIÓN CONSTANTE CON SUS PACIENTES QUE QUERÍA AYUDAR A LA PSIQUIATRÍA CON EL MICROSCOPIO: SITUACIÓN ACTUAL DE SU LEGADO.

Ilmo Sr. Dr. D. José Regidor García

*Catedrático de Biología Celular (jubilado).
Profesor Honorífico de la ULPGC*

*Académico Correspondiente Real Academia Medicina Canarias
Vicepresidente Real Academia de Ciencias de Canarias
Presidente "ALZHEIMER CANARIAS"*

Discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Canarias

Abril de 2024

IN MEMORIAM

Dr. D. Manuel Herrera Hernández (1932 - 2023 †)

*Pediatra
Académico de Número de la
Real Academia de Medicina de Canarias*

Generoso impulsor de la RAMC en Las Palmas G.C.

Alois Alzheimer nació en el pequeño pueblo de Marktbreit en el estado de Baviera, Alemania, el 14 de junio de 1864. Siguiendo los deseos de su padre, Notario de profesión, inició sus estudios de Medicina en la Universidad Friedrich Wilhelm de Berlín en el año 1883. Un año después Alzheimer decidió volver a su ciudad natal para terminar su carrera en la cercana **Universidad de Würzburg** en 1887.

Allí conoció y se relacionó con el célebre fisiólogo e histólogo suizo **Rudolf Albert Kölliker** que le introdujo en la investigación histológica. En ese año, Alzheimer completó su tesis doctoral titulada *Über die Ohrschneckenmuskeln* (Sobre las glándulas ceruminosas), un estudio acerca de las glándulas del oído productoras de cera y que fue supervisado por el propio Prof. Kölliker.

Rudolf Albert Kölliker era natural de Zurich (Suiza). Ingresó en la Facultad de Medicina de su ciudad en 1836. Tres años después marchó a Bonn y más tarde a Berlín.

En esta última Universidad coincidió con los reputados histólogos Johannes Müller (1801- 1858), Friedrich Gustav Jakob Henle (1809- 1885) y Robert Remak (1815-1865).

En 1839 el botánico Matthias Jakob Schleiden y el fisiólogo Theodor Schwann formularon la "Teoría Celular" (todos los seres vivos están constituidos por células) que publicaron en su *Mikroskopische Untersuchungen über die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Wachsthum der Thiere und Pflanzen* (Investigaciones microscópicas sobre la coincidencia de los animales y las plantas en la estructura y el crecimiento).

Fue ese año cuando Kölliker, influido por Johannes Müller, su profesor de anatomía comparada y anatomía patológica, y por Henle como profesor de histología, decidió dedicarse a la investigación microscópica.

Tras esa experiencia, en 1888 Alzheimer se presenta y obtiene la plaza de Director Médico Adjunto en el

Asilo Municipal de Enfermedades Mentales y Epilepsias de Frankfurt, (conocido en la ciudad como el Palacio de los locos), y que dirigía el Prof. Emil Sioli. Allí, se introdujo definitivamente en la Psiquiatría al tiempo que se especializaba en la investigación de los tejidos del cuerpo humano y, en particular, de la corteza cerebral.

Un año más tarde, se incorpora al Asilo Municipal el reputado neuropatólogo **Franz Nissl**, que había desarrollado una nueva técnica histológica mediante el uso de las anilinas básicas "azul de toluidina" y "violeta de cresilo", para la tinción de los cuerpos neuronales en el tejido nervioso, (poniendo de manifiesto los ribosomas, el retículo endoplásmico rugoso y el nucleolo), técnica reconocida universalmente como la **"Tinción de Nissl"**.

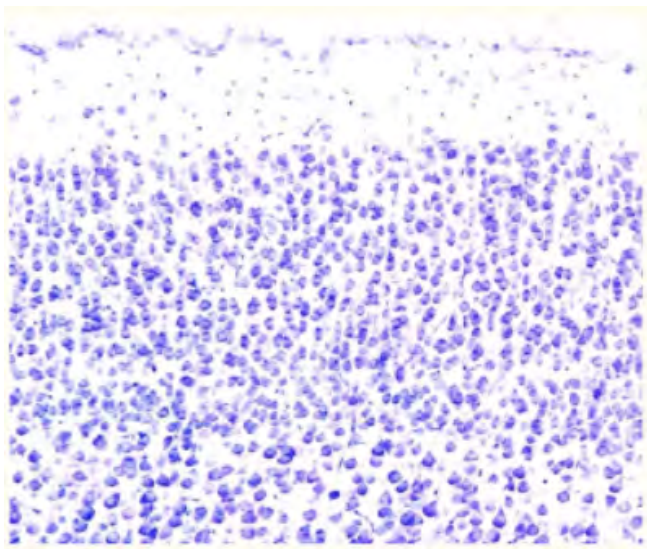


Imagen microscópica de la corteza cerebral de la rata usando la técnica de Nissl

Alzheimer compartió con Nissl una intensa labor en laboratorio y aprendió con él nuevos procedimientos encaminados a profundizar en el estudio de la patología de los trastornos nerviosos, lo que les permitió forjar una profunda amistad. De este modo, los dos médicos llevaron a cabo diversos estudios neuropatológicos sobre los pacientes con alteraciones mentales dirigidos a descubrir las bases orgánicas que se escondían tras esos trastornos, profundizando en las patologías del sistema nervioso.

En 1904, Alzheimer se convirtió en sucesor de Kraepelin (considerado como el fundador de la psiquiatría científica moderna, la psicofarmacología y la genética psiquiátrica), como profesor de psiquiatría y director de la clínica psiquiátrica de Heidelberg. En 1918, un año antes de la muerte de Nissl, Kraepelin le ofreció un puesto de investigador como jefe del Departamento de Histopatología en el recién fundado

del Instituto Max Planck de Psiquiatría, en Munich (Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie).

Es en esa época cuando Alzheimer decía que **"él no era sólo un neuropatólogo, sino un clínico en relación constante con sus pacientes que quería ayudar a la Psiquiatría con el microscopio"**.

Fruto de su trabajo conjunto, Nissl y Alzheimer publicaron, entre 1904 y 1918, su obra en seis volúmenes titulada: **"Estudios histológicos e histopatológicos del córtex cerebral"**, en la que abordaron, entre otras cuestiones, el **delirio alcohólico; los tumores cerebrales; la epilepsia; la parálisis general** y, sobre todo, la **demencia precoz**, una de cuyas formas más extendidas, recibiría más tarde, el nombre de **«enfermedad de Alzheimer»**.

Frau Auguste Deter ingresa en el Asilo Municipal de Frankfurt

A principios de 1900, Alzheimer "estaba obsesionado con la idea de que las enfermedades psiquiátricas eran como las otras enfermedades" y en 1901, mientras trabajaba en el Asilo Municipal para Dementes y Epilépticos de Fráncfort, conoció a una paciente que, a la postre, sería la responsable de que su nombre se hiciera mundialmente conocido: se trataba de la Sra. Auguste Deter.

El caso de Auguste fascinó al científico desde el primer momento. Según relata Konrad Maurer - colega y autor de la biografía de Alzheimer -, al ver a la paciente Alzheimer dijo "este es mi caso". El psiquiatra tenía la determinación de encontrar un caso para probar "que las enfermedades psiquiátricas eran como las otras enfermedades".



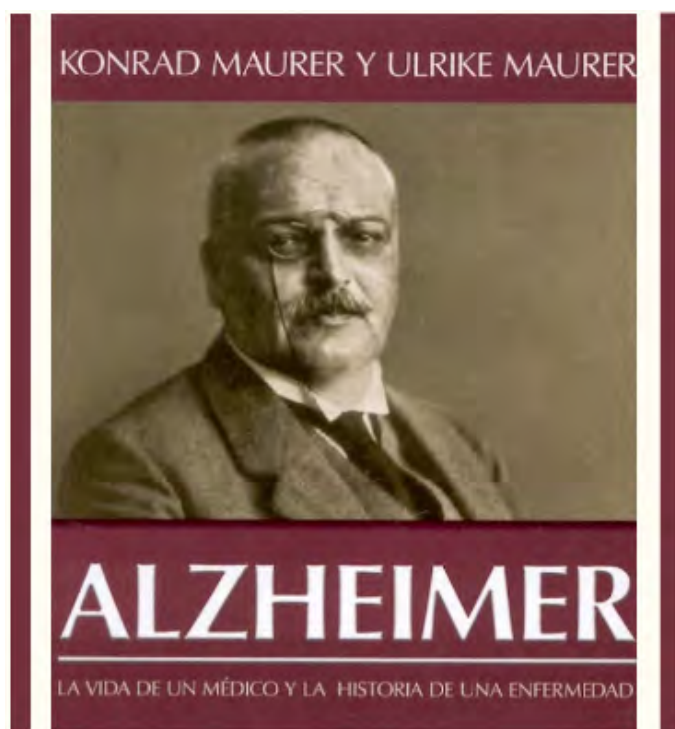
Auguste Deter se convirtió en la primera paciente del Dr. Alzheimer.

Auguste era una mujer de 51 años que presentaba un cuadro muy avanzado de pérdida de memoria. Sus síntomas iniciales habían sido unos ataques de

celos descontrolados, pues creía que su marido la engañaba con una vecina. Con el paso del tiempo, su estado se fue agravando, con pérdidas recurrentes de memoria, incluso hasta el punto de llegar a olvidar por completo aspectos de su propia vida.

Pendiente de la evolución de la paciente, que se consideraba que padecía una demencia presenil debido a su edad, Alzheimer anotó cualquier nuevo síntoma en la conducta de Auguste.

El doctor mantuvo un detallado historial médico de Auguste Deter que fue encontrado en la década de los años 90, por el equipo de Konrad Maurer, quien fue director del mismo hospital psiquiátrico en el que trabajó Alzheimer y que publicó junto a su esposa Ulrike en 1998, el libro de referencia titulado: **"ALZHEIMER. La vida de un médico y la historia de una enfermedad"**.



(Versión en español) Editorial Diaz de Santos, ISBN 84-7978-758-9.. 2006.

Gracias al trabajo de los Maurer, sabemos que Alzheimer había escrito cuidadosamente a mano todas sus preguntas, respuestas y observaciones sobre el estado de su paciente:

"Le enseñé un lápiz, un bolígrafo, un monedero, unas llaves, un diario y un cigarro y los identifica correctamente". "Cuando tiene que escribir señora Auguste D. escribe señora y después tenemos que repetir las otras palabras porque las olvida". "La paciente no puede progresar en su escritura y repite 'me perdí a mi misma'".

En 1903, Emil Kraepelin, le ofreció a Alzheimer la plaza de jefe de laboratorio y de Ana tomía Patológica en la Clínica Psiquiátrica de Múnich, cargo que él aceptó.

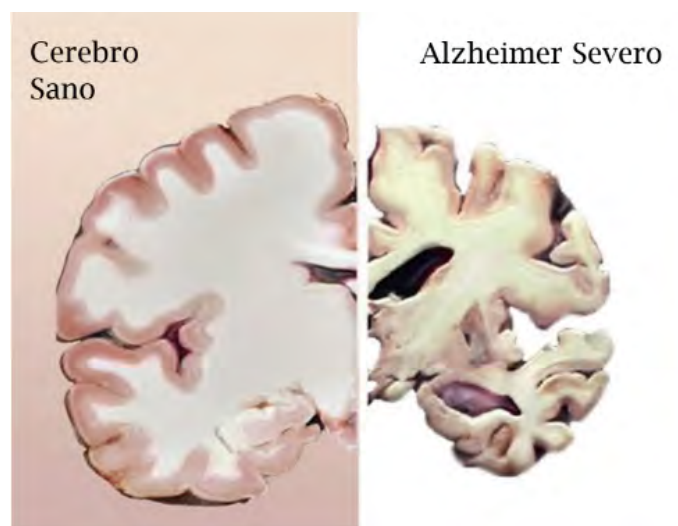
Durante su estancia en la capital bávara, Alzheimer estudió la demencia de origen arterioesclerótico y degenerativo, así como las psicosis. Pero siempre estuvo atento a la evolución del **caso de Auguste Deter**.

Auguste Deter acabó viviendo cinco años más en el Asilo Municipal. En su etapa final estaba totalmente demenciada y finalmente murió en 1906 a causa de una septicemia derivada de úlceras de decúbito.

Tras su fallecimiento, el Prof. Sioli dispuso que el cerebro de Auguste fuera enviado a la **Clínica Psiquiátrica de Múnich, para su estudio y análisis por el Dr. Alzheimer, que estaba convencido que las alteraciones mentales que sufría Auguste tenían una explicación neurológica.**

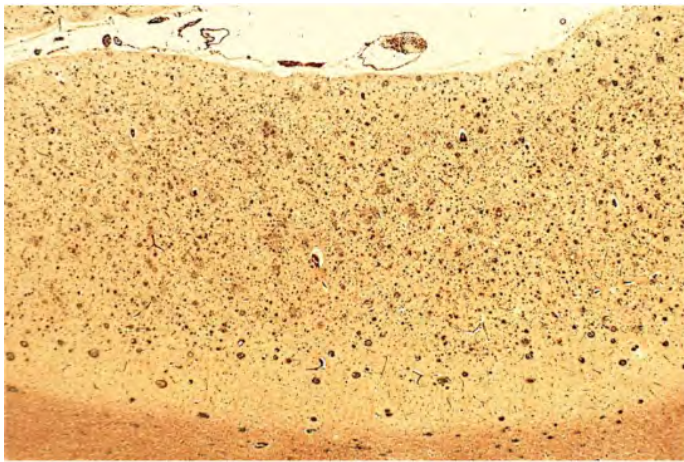
Alzheimer tomó muestras del cerebro de su paciente y se dio cuenta de que la corteza cerebral era más delgada de lo habitual provocada por una importante atrofia cortical, así como hidrocefalia y discretas alteraciones cerebrovasculares.

El estudio histopatológico dejó al descubierto la presencia en la corteza cerebral, de numerosas inclusiones anómalas que, posteriormente, se identificaron como **placas seniles amiloides**



extracelulares y por ovillos neurofibrilares intracelulares, conformando un conglomerado anormal de pequeñas fibrillas proteicas entrelazadas.

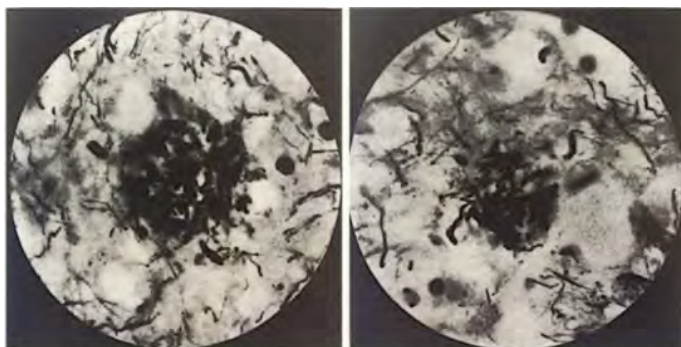
Este "enredo" nervioso que no se había descrito previamente fue la principal novedad que definiría a la nueva enfermedad.



Panorámica de la corteza cerebral de una enferma con E. Alzheimer (J. Regidor)

Las Placas seniles y los Ovillos neurofibrilares, son los signos que podrían explicar las causas del daño cerebral y, por ende, de su enfermedad. Hasta hoy "todavía creemos que esa es la razón del mal", según Maurer.

En la siguiente imagen, se pueden observar las Placas Seniles, tal y como las presentó Alzheimer.

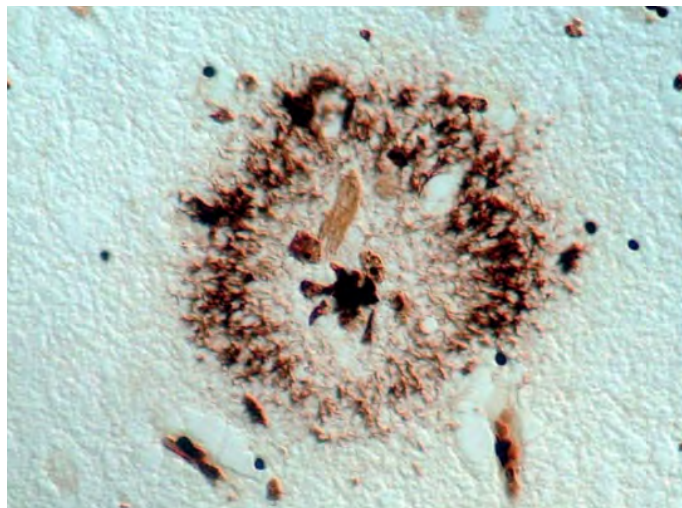


Plaques der Auguste D. in Form eines Häufens (Bielschowsky-Färbung)

Plaques der Auguste D. in Form geschlängelter Gebilde (Bielschowsky-Färbung)

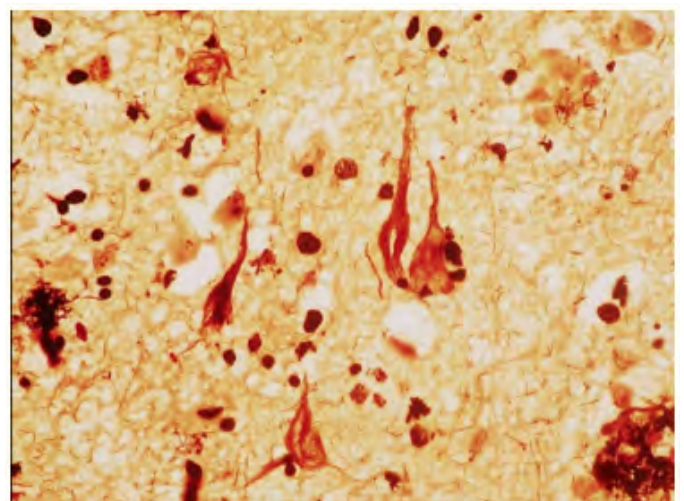
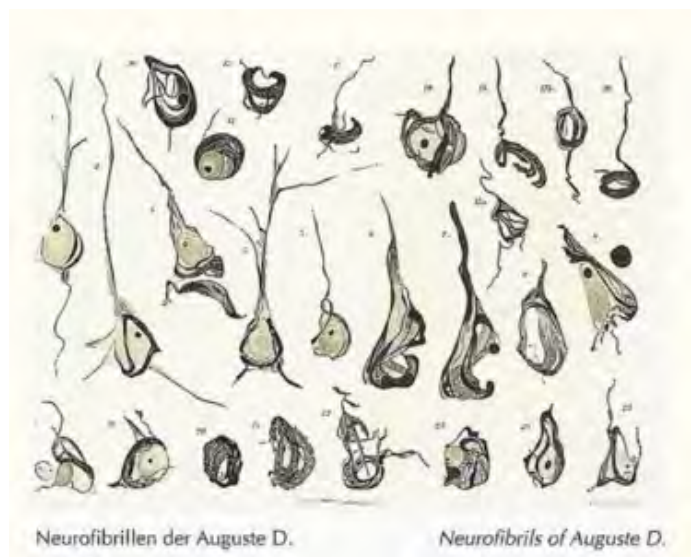
[Copyright Alois-Alzheimer-Schriftenreihe im Alzheimer-Geburtshaus in Marktbreit.]

En esta otra imagen se observa la Placa Senil en la micrografía marcada con tinción argéntica. También Alzheimer puso de manifiesto la presencia de los Ovillos neurofibrilares en el interior de las neuronas.



Unos seis meses después de la muerte de Auguste, Alzheimer fue invitado a participar en la **37ª Conferencia de Psiquiatría del Sur de Alemania**, que se celebraría en Tübinga, en noviembre de 1906.

Allí, el Dr. Alzheimer desarrolló su presentación que tituló **"Una enfermedad inusual de la corteza cerebral"**, en la que se refería al caso de Auguste Deter, describiendo las alteraciones estructurales anómalas en su corteza cerebral, (placas seniles y ovillos neurofibrilares), al tiempo que enumeraba los síntomas principales de esa enfermedad, tales como la pérdida de memoria, desorientación temporospatial, alucinaciones, deterioro cognitivo progresivo, así como otros síntomas neurológicos tales como delirios, alucinaciones y progresiva incompetencia psicosocial.



Ovillos neurofibrilares

Finalizada su presentación en el Congreso, el médico fue recibido con un "silencio ensordecedor", a la vista de lo cual, el presidente de la sesión intentó aliviar la vergüenza del psiquiatra diciendo: "Entonces, respetado colega Alzheimer, le agradezco sus



Alois Alzheimer con su equipo e investigadores visitantes

comentarios, claramente no hay ningún deseo de discusión”.

El Prof. Emil Kraepelin analizó detenidamente el trabajo de Alzheimer y conociendo los detalles de los hallazgos logrados, decidió bautizar la nueva dolencia como **"Enfermedad de Alzheimer"** en honor a su descubridor y la incluyó en la última edición (octava) de su célebre **"Manual de Psiquiatría"** publicado en 1910, lo que consolidó el nombre de la enfermedad.

Pese a que en un principio Alzheimer consideró que la enfermedad que se había diagnosticado por primera vez en Auguste Deter era "rara", ahora sabemos que se trata de una de las causas más comunes de demencia.

Finalmente, en agosto de 1912 Alzheimer obtuvo la Cátedra de Psiquiatría y Neurología en la Universidad de Breslavia (Wroclaw, Polonia). Poco después de incorporarse a su flamante nuevo puesto, a Alzheimer se le diagnosticó un cuadro clínico compatible con amigdalitis que, mal curada, se complicó posteriormente con una bacteriemia, **ocasionándole una endocarditis que le acabaría provocando una insuficiencia cardíaca**. Alois Alzheimer falleció cuando tenía 51 años.

La visión actual de Placas Seniles y de los Ovillos Neurofibrilares

Las placas seniles

En la actualidad conocemos que las placas seniles se constituyen por la asociación extracelular de fibrillas de la proteína beta amiloide. Dicha proteína se forma a partir del procesamiento de la Proteína Precursora del Amiloide (APP).

La APP es una glicoproteína sintetizada en el cuerpo neuronal siguiendo la ruta Retículo Endoplásmico Rugoso – Aparato de Golgi – Membrana plasmática.

Este proceso se realiza por gemación y formación de vesículas que se incorporan finalmente a la membrana plasmática, quedando como una proteína transmembrana. El gen de la APP se localiza en el cromosoma 21, lo que explica la posible aparición de un cuadro de Alzheimer en personas con síndrome de Down

La APP es procesada por una serie de enzimas denominadas "secretasas", de las que se han identificado tres: la alpha secretasa, la beta-secretasa y la gamma-secretasa.

Las dos primeras están en el espacio extracelular. La beta secretasa es la responsable de la formación del

Los ovillos neurofibrilares se producen en el interior de la célula nerviosa, comprometiendo gravemente la citoarquitectura de la neurona y, por tanto, su normal funcionamiento fisiológico.

Esto permite liberar al medio extracelular el péptido beta amiloide, al tiempo que se libera un nuevo péptido en el citosol: el AICD (APP Intracelular Domain), que se cree que desempeña un papel en la modulación de la expresión genética, la apoptosis y la dinámica citoesquelética, que son relevantes para los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad de Alzheimer.

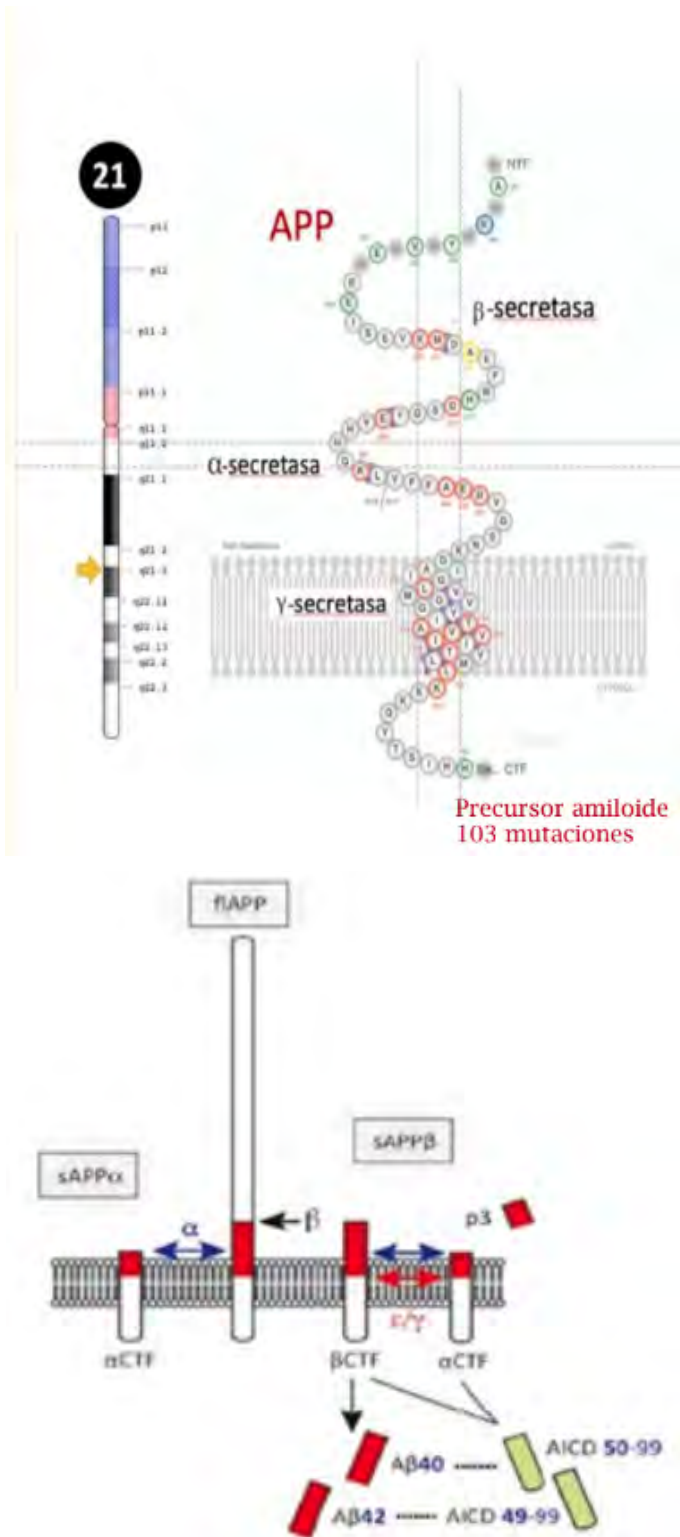
En el caso de las neuronas, la complejidad de su estructura requiere de un complejo sistema citoarquitectónico, conformado por estructuras lineales: los microtúbulos y los neurofilamentos.

Estos últimos son estructuras filamentosas estables y de gran longitud. Sin embargo, los microtúbulos son estructuras dinámicas sintetizadas por la incorporación de moléculas globulares, las tubulinas, que se asocian con formando un estructura cilíndrica de longitudes discretas.

La interacción de los microtúbulos con los neurofilamentos consigue que se establezca una continuidad estructural funcional.

La relación entre los microtúbulos y los neurofilamentos se consigue mediante una proteína estructural: la proteína Tau.

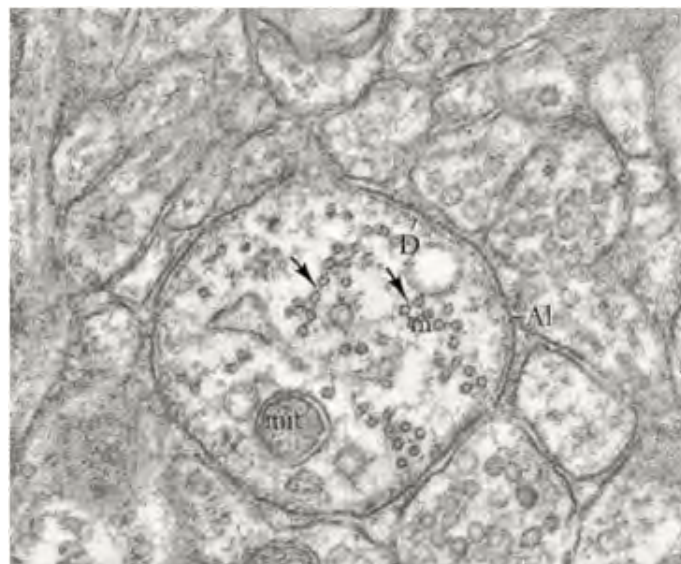
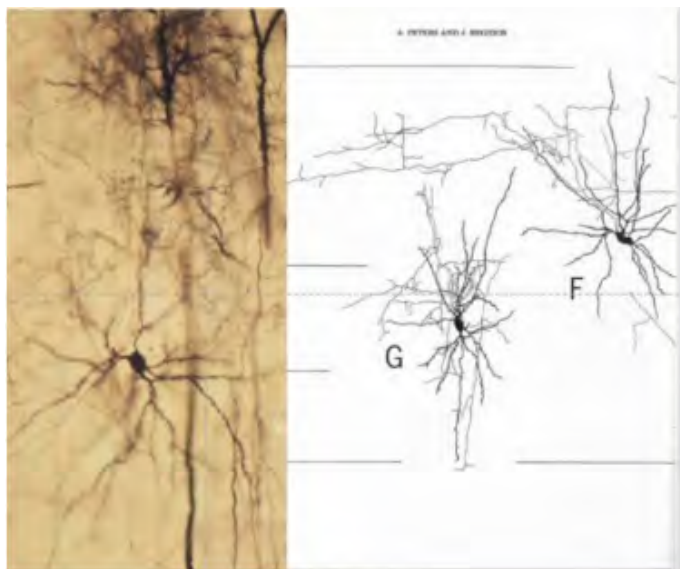
En determinadas circunstancias la proteína Tau puede sufrir una hiperfosforilación, lo que conlleva la pérdida de su relación con los neurofilamentos, provocando el desorden de los microtúbulos y, con ello, la interrupción de los transportes desde el cuerpo neuronal hacia la sinapsis y viceversa, lo que conduce al mal funcionamiento neuronal e incluso a la muerte celular.



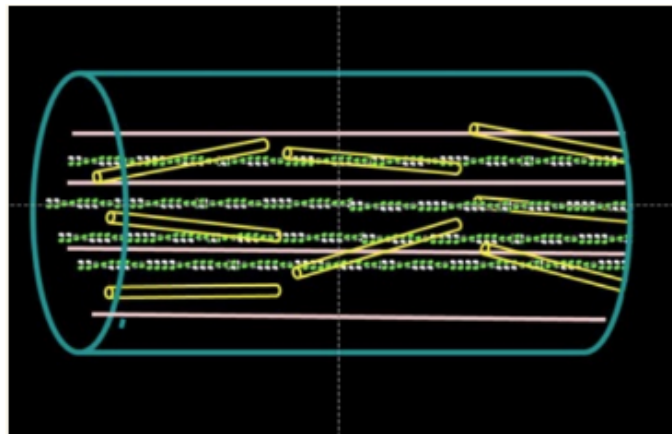
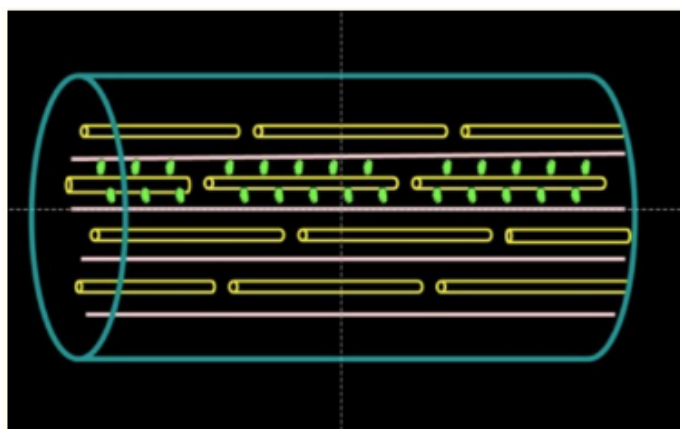
Proceso proteolítico de la Proteína Precursora del Amiloide (APP), con la liberación del fragmento β Amiloide al espacio extracelular y el fragmento AICD (APP-Intracellular Domain), liberado en el citosol

beta-amiloide, mientras que el fragmento liberado por la alpha-secretase es un producto no amiloideo.

Por último, la gamma-secretasa es un complejo transmembranoso en el que se encuentra la proteína Presenilina (PSEN1) y que es responsable del corte del fragmento de la APP en el interior de la membrana.



Visión de la complejidad dendrítica y axonal y de la distribución de los microtúbulos en una sección transversal de una dendrita



Esquema de la organización de los microtúbulos y su relación con los neurofilamentos a través de la proteína Tau

La genética de la Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA), tiene un componente genético que, en la mayoría de los casos (99%), no es un factor determinante en el desarrollo de la enfermedad, aunque en algunos casos puede contribuir a aumentar el riesgo de desarrollo de la EA, como en el caso del gen APOE e4.

En otros casos, hay genes asociados con las proteínas características del metabolismo de las proteínas beta-amiloide y Tau, cuyas mutaciones siguen un carácter mendeliano, autosómico dominante, que conduce a la aparición de la EA ("familiar") y que supone un 1% de los casos que se constatan por los antecedentes de la EA en dos o más generaciones consecutivas antes de los 60 años.

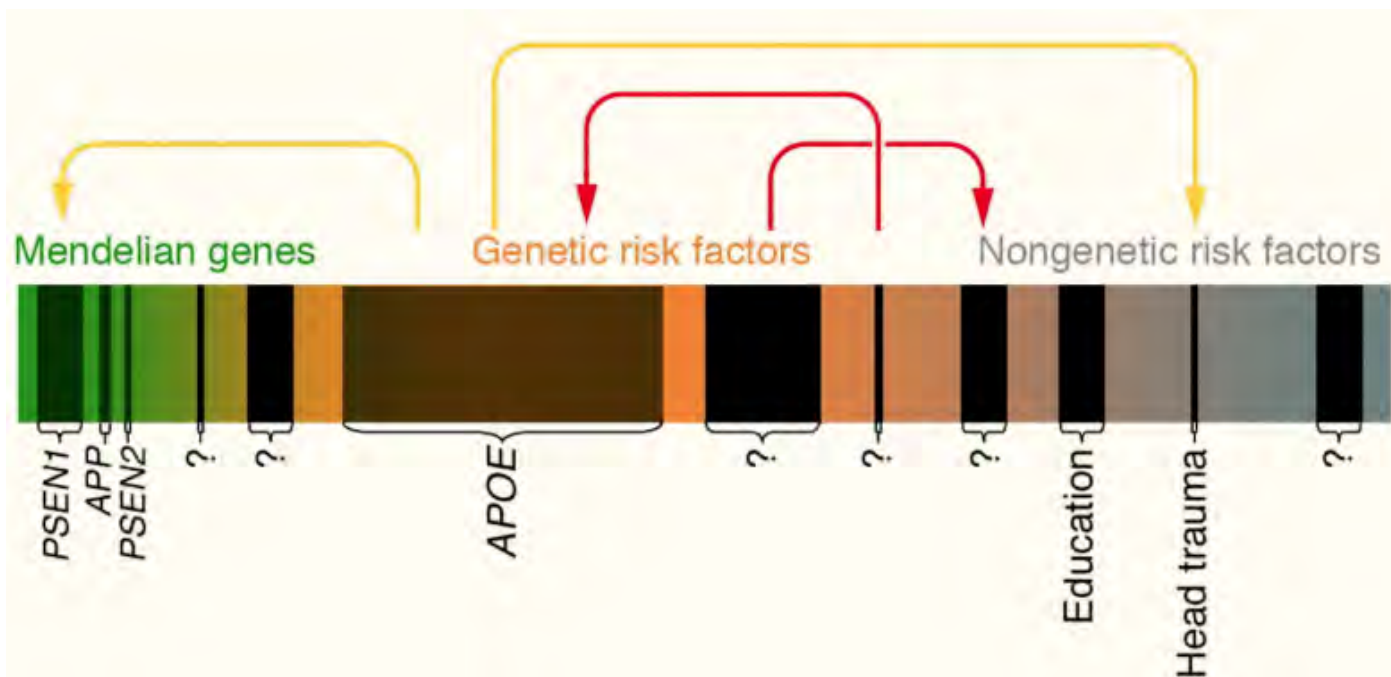
En estos casos, las mutaciones en genes como APP, PSEN1 y PSEN2 pueden causar esta forma hereditaria

de Alzheimer. Los descendientes de portadores de estas mutaciones tienen un 50% de probabilidades de heredarlas.

Aunque la genética juega un papel en algunos casos, factores como la edad, salud cardiovascular y estilo de vida también influyen en el desarrollo del Alzheimer.

Gen de la APP

El gen de la APP codifica la proteína precursora de amiloide, una proteína transmembrana que se escinde para formar péptidos A β amiloidogénicos. Las mutaciones en APP están asociadas con formas familiares de enfermedad de Alzheimer de aparición temprana, así como con la Agiopatía amiloide cerebral (CAA). Las mutaciones patógenas generalmente alteran el procesamiento de las secretasas, lo que provoca un aumento general en la producción de A β



Bertram, L. et al. *J. Clin. Invest.* 2005;115:1449-1457

y/o un cambio en la proporción de péptidos A β específicos. En la actualidad se han reconocido 103 mutaciones.

Gen de la PSEN1

PSEN1 codifica presenilina-1, que es una subunidad de la γ -secretasa, (la aspartil proteasa responsable de la generación de A β). Se han informado de 349 mutaciones en PSEN1 y las mutaciones en PSEN1 son la causa más común de aparición temprana de la enfermedad de Alzheimer.

Gen de la PSEN2

El gen PSEN2 codifica la presenilina-2, una subunidad de la γ -secretasa, que también contribuye a la generación de A β . Las mutaciones sin sentido en PSEN2 (se conocen 80 mutaciones), son una causa rara de aparición temprana de la enfermedad de Alzheimer.

Gen de la MAPT

El gen MAPT, codifica la proteína Tau asociada a los microtúbulos, una proteína fundamental en la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer. Las mutaciones MAPT no están relacionadas con formas familiares de EA, pero también pueden causar demencia frontotemporal (DFT) y varias otras tauopatías.

Las mutaciones patogénicas, que pueden ser exónicas o intrónicas, generalmente alteran la producción relativa de isoformas de Tau y conducen a cambios en el ensamblaje de los microtúbulos y/o la propensión de Tau a formar agregados. Se han reconocido 15 mutaciones.

TREM2

El gen TREM2 codifica para un receptor transmembrana expresado en células mieloides 2, que modula la actividad microglial y la supervivencia. Las variantes de TREM2 causan, principalmente, la enfermedad de Nasu-Hakola (NHD), una rara demencia autosómica recesiva de aparición temprana, pero también pueden modificar el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer (EA), demencia frontotemporal (DFT), enfermedad de Parkinson (EP) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Se conocen 48 mutaciones.

La situación actual de la Enfermedad de Alzheimer

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), de la OMS, define la DEMENCIA como un síndrome clínico pluricausal caracterizado por múltiples déficits cognitivos sin pérdida de conciencia.

El déficit cognitivo se acompaña generalmente por un deterioro del control emocional, del comportamiento social y de la motivación.

Son Funciones Cognitivas aquellas relacionadas con la Memoria; la Orientación en tiempo y espacio, el Lenguaje, el Juicio, la Percepción, la Atención y la Programación.

En su última versión, CIE-11, (2022), las demencias quedan encuadradas dentro de los trastornos neurocognitivos.

Según el informe de The Lancet Commission (2020): Dementia, Prevention, Intervention and Care, la demencia es el mayor desafío global para la salud y la asistencia social que tenemos en el siglo XXI.

La demencia ocurre principalmente en personas mayores de 65 años que, dado el incremento en las tasas de longevidad registrado en los últimos

años en todo el mundo y, particularmente en España, no cabe duda de que nos estamos enfrentando a un reto sanitario y social de primer orden.

A nivel mundial, alrededor de 47 millones de personas vivían con demencia en 2015, y se prevé que este número se triplique para 2050 (141 millones).

La demencia afecta a personas sanas, que gradualmente pierden sus capacidades intelectuales y físicas, afectando también a sus familiares y otras personas que los apoyan y que tienen que hacer frente a la realidad de convivir con un familiar o amigo que se deteriora con la enfermedad, debiendo responder a sus necesidades, tales como el aumento de la dependencia y los cambios de comportamiento.

Pero también, afecta a la sociedad en general porque las personas con demencia también requieren atención sanitaria y social.

Considerando que la demencia es causada por distintas enfermedades o lesiones que afectan directa e indirectamente al cerebro, la OMS ha establecido que, dentro de las formas más comunes de demencia, la enfermedad de Alzheimer, que es la forma más común, representa entre un 60% y un 70% de los casos.

Otras formas incluyen demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy (agregados anormales de proteínas en el interior de las células nerviosas) y un grupo de enfermedades que contribuyen a la demencia frontotemporal (degeneración del lóbulo frontal del cerebro).

El diagnóstico de las demencias

Sobre los signos y síntomas, la OMS señala lo siguiente:

A veces, la persona tiene cambios de humor o de conducta antes de que empiecen los problemas de memoria. Los síntomas empeoran con el tiempo y la mayoría de las personas con demencia precisarán ayuda en su día a día.

Signos y síntomas precoces son:

- Olvidar cosas o acontecimientos recientes
- Perder o extraviar cosas
- Perderse al caminar o conducir
- Sentirse desubicado, incluso en lugares familiares
- Perder la noción del tiempo
- Dificultades para resolver problemas o tomar decisiones
- Problemas en las conversaciones y dificultad para encontrar las palabras

La demencia también puede aparecer después de un accidente cerebrovascular o en el contexto de determinadas infecciones, como el VIH, de resultados del consumo nocivo de alcohol, de lesiones físicas reiteradas al cerebro (conocidas como encefalopatía traumática crónica) o de deficiencias nutricionales. Los límites entre las distintas formas de demencia son difusos y frecuentemente coexisten formas mixtas.

- Dificultades para realizar tareas habituales
- Errores de cálculo al juzgar visualmente a qué distancia se encuentran los objetos

Los cambios comunes en el estado de ánimo y el comportamiento incluyen:

- Sensación de ansiedad, tristeza o enojo por las pérdidas de memoria
- Cambios en la personalidad • Conducta inapropiada
- Renuncia al trabajo o a las actividades sociales

- Pérdida de interés por las emociones de otras personas

En todo caso, hay que considerar que la demencia afecta a cada persona de una manera diferente, en función de las causas subyacentes, otras condiciones de salud y el funcionamiento cognitivo de la persona antes de enfermar.

Pruebas diagnósticas de las demencias

Las principales pruebas pueden agruparse en las siguientes:

1) Pruebas de valoración del estado cognitivo y funcional. Tests de valoración Cognitiva:

- Mini examen cognoscitivo de Lobo
- MMSE – Mini Mental State Examination de Folstein
- MoCA -Montreal Cognitive Assessment
- Pfeiffer cuestionario
- Índice de Barthel de Valoración Funcional del Paciente
- Entrevista con familiares y amigos

2) Pruebas de laboratorio:

- Detección de beta-amiloide y proteína Tau en Líquido Ceforraquídeo
- Detección de proteína Tau 217 en plasma

3) Pruebas de diagnóstico por imágenes del cerebro

- Imágenes por resonancia magnética
- Tomografía computarizada (TAC)
- Tomografía por emisión de positrones (PET)
- Tomografía por emisión de fotón simple (SPECT)

Beneficios del diagnóstico temprano

Cuando una persona tiene problemas de memoria, es posible que tenga miedo de consultar a su médico. Incluso personas cercanas o sus familiares, suelen ocultar sus síntomas. Pero evitar el acceso al diagnóstico es un error frecuente que retrasa las posibles intervenciones, farmacológicas y cognitivas que podrían beneficiar al enfermo y a sus familiares y cuidadores.

Si bien no hay cura para la enfermedad de Alzheimer, el diagnóstico temprano sigue siendo útil. Saber lo que puedes hacer es tan importante como saber lo que no se debe hacer. Si los problemas de memoria se deben a otra afección que se puede tratar, los proveedores de atención médica pueden decidir iniciar un tratamiento.

Para las personas con demencia por enfermedad de Alzheimer, los médicos pueden ofrecer intervenciones con medicamentos y sin medicamentos para controlar los síntomas más frecuentes, pudiendo recetar medicamentos que retrasan el deterioro de la memoria y otras habilidades cognitivas y alteraciones de conducta. También podrían tener la oportunidad de participar en ensayos clínicos.

El diagnóstico temprano también ayudará al enfermo y a su familia y cuidadores a planificar el futuro. Así, se podrán tomar decisiones informadas sobre varios temas, tales como:

- Los recursos y servicios comunitarios adecuados
- Opciones de atención residencial y cuidados en el domicilio
- Planes para manejar asuntos financieros
- Expectativas sobre la atención médica y las decisiones médicas futuras

Número de personas diagnosticadas de demencia en España

El número de personas diagnosticadas con demencia en España es muy significativo. Según *Stata*, en 2018, más de 206.000 personas de 90 años o más vivían con demencia en España, y se prevé que esta cifra aumente hasta casi 537.000 en 2050.

La Asociación Alzheimer España afirma que actualmente más de 800.000 personas viven con la enfermedad

de Alzheimer en España, y se estima que hay más de 900.000 personas que padecen algún tipo de demencia, siendo el Alzheimer responsable del 60%-70% de casos.

La prevalencia de la demencia en España supone un reto crítico para el sistema sanitario español,

debido a su impacto económico y social, ya que se espera que el número de personas afectadas se duplique en las próximas décadas.

Alzheimer Disease International, en su Informe Mundial sobre el Alzheimer de 2023, destacó la situación en la que se encuentra la atención a los pacientes con demencia y las dificultades para establecer un diagnóstico temprano de la demencia.

El 75% de las personas con demencia en todo el mundo **no están diagnosticadas**, lo que equivale a 41 millones de personas.

El estigma clínico sigue siendo una barrera importante para el diagnóstico, con 1 de cada 3 creyendo que no se puede hacer nada.

El 90% de los médicos identificaron retrasos y tiempos de espera adicionales debido a la COVID-19.

El 33% de los médicos que respondieron a la encuesta, manifestaron que no se puede hacer nada sobre la demencia, así que ¿por qué molestarse?

Tratamiento farmacológico de la EA

En la actualidad, la enfermedad de Alzheimer aún no tiene cura, pero existen medicamentos que pueden ayudar a vivir con los síntomas de la enfermedad, siendo una de las estrategias para ayudar a retrasar o manejar la pérdida de memoria, los problemas de pensamiento y razonamiento, y el funcionamiento diario.

Aunque estos medicamentos no curan la enfermedad, pueden mejorar la calidad de vida y prolongar la independencia, aliviando temporalmente algunos síntomas, en unos casos, y en otros, contribuyendo a retrasar el avance de la enfermedad.

Considerando que en la enfermedad de Alzheimer se produce una muerte neuronal progresiva como consecuencia de la acción de las proteínas beta-

amiloide y Tau, resulta evidente que la intervención en etapas tempranas de la enfermedad, particularmente en la etapa presintomática, es un factor esencial para el éxito de la terapia farmacológica, puesto que las neuronas muertas no pueden ser reemplazadas y que el circuito cerebral en el que estaban integradas queda deteriorado estructural y funcionalmente.

Los primeros fármacos utilizados para tratar la enfermedad de Alzheimer son los "anticolinesterásicos", tras la aprobación en 1993 por la FDA de la TACRINA (Cognex). En España fue aprobado en 1996, siendo considerado como "fármaco de prescripción hospitalaria", dados sus efectos secundarios adversos.

El uso de estos fármacos se sustentaba en los déficits funcionales de las áreas hipocampales (relacionadas con la memoria y la orientación), cuyo transmisor es la "acetilcolina". Los anticolinesterásicos actuarían impidiendo la acción de la colinesterasa, aumentando así función colinérgica. Nuevos anticolinesterásicos con efectos secundarios más leves son:

Donepezilo (Aricept); Galantamina (Reminyl) y Rivastigmina (Exelon).

Un abordaje diferente, lo constituye la Memantina (Namenda), aprobada por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. En este caso funciona regulando la actividad del glutamato, un mensajero químico ampliamente involucrado en las funciones cerebrales, incluso el aprendizaje y la memoria. Los efectos secundarios comunes incluyen mareos, dolor de cabeza, confusión y agitación.

Por último, la FDA ha aprobado recientemente el primer medicamento para tratar los síntomas de agitación asociados con la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer: Rexulti (brexpiprazol), lo que evitaría el uso de los neurolépticos.

En cuanto a los fármacos desarrollados para el control de la producción del beta-amiloide, la FDA ha aprobado para el Alzheimer, dos nuevos fármacos: Aducanumab (Aduhelm™), y Lecanemab (Leqembi).

Estos fármacos actúan de diferentes maneras para apoyar la comunicación neuronal y tratar los síntomas asociados con la enfermedad, siendo las primeras terapias diseñadas para remover beta-amiloide del cerebro con la idea de reducir el deterioro cognitivo y funcional en personas viviendo con Alzheimer

temprano. No obstante, se están vigilando los efectos secundarios de estos fármacos, por posibles daños en el cerebro.

Las terapias no farmacológicas para la enfermedad de Alzheimer

Las terapias no farmacológicas para la enfermedad de Alzheimer son intervenciones teóricamente sustentadas, focalizadas y replicables que se realizan sobre el paciente o el cuidador, buscando obtener beneficios relevantes.

Estas terapias, también conocidas como intervenciones psicosociales, son utilizadas debido a la falta de tratamientos farmacológicos eficaces.

Investigaciones han demostrado que estas intervenciones pueden ser tan efectivas o incluso más que los fármacos para mejorar la calidad de vida de las personas con demencia y sus cuidadores, así como para tratar algunos síntomas de la enfermedad.

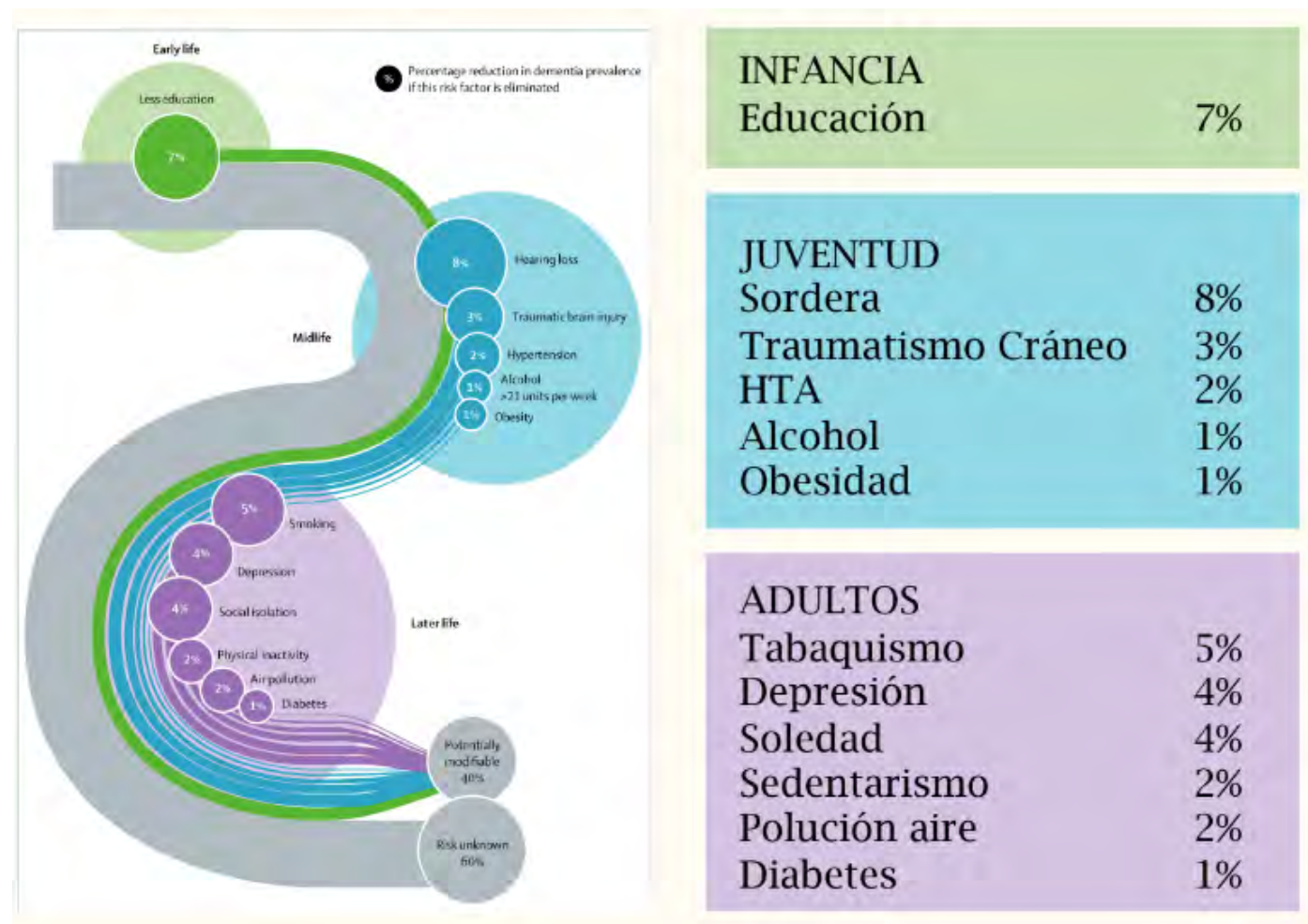
Algunas de las principales terapias no farmacológicas incluyen:

- Actividades cotidianas.
- Danza creativa terapéutica.
- Estimulación psicomotriz.
- Reminiscencia mediante fotografías, música y objetos del pasado.
- Uso de videojuegos para estimulación cognitiva.
- Intervención con animales para reducir conductas agitadas.
- Programa de activación cognitiva integral.
- Programa de recuperación del ocio.

Estas terapias buscan mantener la autonomía, estimular la memoria, mejorar la calidad de vida y ralentizar el avance de la enfermedad en pacientes con Alzheimer.

Factores de riesgo de las demencias

Según el estudio de The Lancet Commissions: Dementia prevention, intervention, and care: 2020, solo en un 40% de los casos se ha podido reconocer



Fracción de la Población relacionada con los factores de riesgo de demencia potencialmente modificables

el riesgo. El 60% de los casos de riesgo siguen siendo desconocidos.

Aunque la existencia de las demencias es una realidad perfectamente identificada en los países desarrollados unida al notable incremento de la longevidad y, por tanto, a la posibilidad de mayor número de personas con demencia, la Organización Mundial de la Salud, no cesa en denunciar que “el mundo no está abordando el reto de la demencia”, considerando que sólo una cuarta parte de los países del mundo cuenta con una política, estrategia o plan nacional de apoyo a las personas con demencia y sus familias.

En la misma línea, The Lancet, en su editorial de octubre de 2021, reclamaba que había que reforzar la Salud Pública para dar una respuesta a las personas con demencia.

En este sentido, El Servicio Canario de la Salud, editó en 1998, una “Guía de Práctica Clínica de la Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias”, como resultado de una Conferencia de Consenso, multilateral. Esta Guía fue actualizada en el año 2003.

A este respecto, es muy importante recordar y reconocer el papel que juegan los familiares y cuidadores de los enfermos con demencia.

De hecho, la organización británica Alzheimer Research, nos recuerda que:

- El 71% de las horas de cuidados informales son realizadas por mujeres
- Hay 700m cuidadoras informales para a 850m personas con demencia, (UK)
- El 30% de las cuidadoras lo llevan haciendo entre 5 y 10 años
- El 20% de las cuidadoras lleva más de 10 años
- El 20% de las cuidadoras han pasado a contratos a tiempo parcial como consecuencia de sus responsabilidades de cuidados y se sienten penalizadas
- El 63% de las cuidadoras han tenido que dejar su trabajo, renunciar a tener una familia o jubilarse anticipadamente
- El 48,4% de las cuidadoras desarrollan enfermedades

crónicas y discapacidad

- Sólo el 32% de las cuidadoras tienen la vida social que les gustaría tener
- El 64% de las cuidadoras no tienen apoyo formal o éste es insuficiente
- El 83% de las cuidadoras no tienen preocupación por su seguridad personal
- El 53% de las cuidadoras dicen que se ya cuidan lo suficiente (culpabilidad)

Las asociaciones de enfermos y familiares de Alzheimer

Las Asociaciones de familiares de enfermos de Alzheimer y otras demencias, desempeñan un papel crucial en el abordaje integral de la enfermedad, brindando apoyo tanto a las personas afectadas como a sus familias a lo largo de todo el proceso de la enfermedad.

Estas asociaciones acumulan la experiencia de familias que han convivido con la enfermedad y ofrecen una amplia gama de servicios dirigidos a los pacientes y sus familias, como información sobre la enfermedad, asesoramiento legal, formación para cuidadores, asistencia psicológica, grupos de ayuda mutua, servicios de ayuda domiciliaria, terapias no farmacológicas, entre otros.

Además, estas asociaciones suelen contar con profesionales como psicólogos, terapeutas, trabajadores sociales y médicos que dirigen y llevan a cabo los servicios y actividades ofrecidos

En resumen, las asociaciones de familiares de enfermos de Alzheimer son un recurso valioso que proporciona apoyo emocional, información práctica y servicios especializados para mejorar la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus cuidadores.

Alzheimer Canarias es una asociación fundada en 1995, tras el encuentro de un grupo de familiares de enfermos con demencia junto a profesionales sanitarios, sociales y académicos, estimulados por la aprobación del primer fármaco contra la enfermedad de Alzheimer: la TACRINA. Su principal objetivo es contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, así como de sus familiares y cuidadores.

La asociación cuenta con 3000 metros cuadrados de instalaciones (cedidos en uso por el Cabildo de Gran Canaria), y más de 100 profesionales dedicados al cuidado de personas con Alzheimer y brinda diversos servicios como atención domiciliaria, apoyo psicológico y asistencia social.

Además, Alzheimer Canarias colabora con diferentes entidades para ofrecer centros terapéuticos de día para personas con Alzheimer y otras demencias en diversas localidades en todas las islas Canarias. La asociación desempeña un papel crucial en la representación de los pacientes y sus familias en las relaciones con las administraciones públicas, tanto de servicios sanitarios como sociales. En la actualidad, la asociación cuenta con cerca de 5000 socios.

Bibliografía

1. Ashton, NJ. Diagnostic Accuracy of a Plasma Phosphorylated Tau 217 Immunoassay for Alzheimer Disease Pathology. *JAMA Neurol.* 2024;81(3):255-263
2. Diagnostic Accuracy of a Plasma Phosphorylated Tau 217 Immunoassay for Alzheimer Disease Pathology.
3. Yue Leng, & Kristine Yaffe, Harnessing Brain Pathology for Dementia Prevention. *JAMA Neurol.* 2024;81(3):229-231
4. Long, S., Benoist, C., Weidner, W. 2023. Informe Mundial sobre el Alzheimer 2023: Cómo reducir el riesgo de demencia: nunca es demasiado pronto, nunca es demasiado tarde. Londres, Inglaterra: Alzheimer's Disease International
5. Darae Ko, et al. Use of Lecanemab for Patients With Cardiovascular Disease The Challenge of Uncertainty. 2024. doi:10.1001/jama.2024.2991
6. E. Thomas Carazo y M.J. Nadal Blancob. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la demencia en atención primaria. *SEMERGEN* 2001; 27: 575-586.
7. Cummings, J. Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies are Transformative Treatments that Redefine Alzheimer's Disease Therapeutics. *Drugs* (2023) 83:569–576 Rodrigo, J. Martínez, AP.
8. Fernández, Serrano, J. Bentura, M.L., Moreno, M. A, Martínez Murillo. R. y Regidor, J. Características neuropatológicas y moleculares de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2007;42(2):103-10.
9. Alzheimer's Association. Tratamientos para el Alzheimer. 2024. Alz.org
10. Gil Gregorio, P. y Martín Sánchez, J.. Tratado de Geriátrica para residentes. Cap. 17, Demencias. SEGG. 2006.
11. Mayo Clinic. Enfermedad de Alzheimer: los medicamentos ayudan a controlar los síntomas. 2024.
12. Escala de Deterioro Global (GDS) de Reisberg. Hipocampo.org. 2018
13. Velasco, S. L., Ayuso, L. L., Contador, I. y Pareja, F. B. (2015). Versiones en español del Minimental State Examination (MMSE). Cuestiones para su uso en la práctica clínica. *Revista de neurología*, 61(8), 363- 371
14. Rossetti, H. C., Lacritz, L. H., Cullum, C. M., & Weiner, M. F. (2011). Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology*, 77(13), 1272- 1275
15. Cid-Ruzafa, J. y Damián-Moreno, J. Valoración de la discapacidad física: EL ÍNDICE DE BARTHEL *Rev Esp Salud Pública* 1997. 71: 177-137
16. Alzheimer's.gov. Investigaciones sobre la enfermedad de Alzheimer y las demencias relacionadas.
17. Altarriba, MC y Baz Rodríguez P. Guía de Demencias en Atención Primaria. Biblioteca Pierre Fabre. 2021.
18. López-Álvarez, J. y Agüera-Ortiz, L.F. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría *Psicogeriatría* 2015; 5 (1): 3-14
19. Wiesje M. van der Flier, et al. Towards a future where Alzheimer's disease pathology is stopped before the onset of dementia. *Nature Aging* volume 3, pages 494–505 (2023).

20. Gill Livingston et al. Dementia prevention, intervention, and care. The Lancet Commissions. Lancet 2017; 390: 2673–734.
21. Guy McKhann, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. NEUROLOGY 34 939-944. 1984
22. Acosta GB In Search of the Mysterious Alzheimer's Disease. Clin Exp Pharmacol 56:001-005. 2013
Tarun Ramesh, BS, et al.
23. Transforming Value-Based Dementia Care Implications for the GUIDE Model. JAMA Internal Medicine 184 (3): 238-239. 2024.
24. Richards M. and Brayne C., What do we mean by Alzheimer's disease?. BMJ 341: 865-867. 2010