

Muestra de áreas
cerebrales asociadas
a la memoria
afectadas por lesiones
microscópicas
(*la franja marrón*)
típicas del alzhéimer



ANTES

DEL

Problemas psiquiátricos pueden constituir los primeros indicios de la enfermedad de Alzheimer

OLVIDO

Ricardo Zorzetto

PUBLICADO EN NOVIEMBRE DE 2018

La dificultad para encontrar las llaves del coche, guardadas distraídamente en el cajón de las medias en lugar de hacerlo en la habitual repisa porta llaves, o el terror al no recordar el camino de regreso a casa al cabo de un trote por el barrio, tal como el que vivió la profesora universitaria de la película *Siempre Alice*, de 2014, pueden no ser los primeros signos de la enfermedad de Alzheimer. Descrita hace poco más de un siglo por el psiquiatra y neuroanatomista alemán Alois Alzheimer y casi simultáneamente por el también psiquiatra y neuroanatomista checo Oskar Fischer, esta afección que elimina progresivamente las células cerebrales se volvió conocida por borrar la memoria y disminuir la capacidad de planificar y realizar tareas cotidianas tales como hacer la lista del supermercado. Estos signos, sin embargo, son típicos de los estadios avanzados de la enfermedad. Mucho antes, la misma puede manifestarse subrepticamente y confundiendo con problemas más comunes en la población, tales como la depresión, la ansiedad o alteraciones súbitas en los patrones de sueño y de apetito.

Desde hace ya algún tiempo se sabe que estos trastornos psiquiátricos son más frecuentes en

las personas que desarrollan alzhéimer al envejecer que en la población anciana sana. Con base en estudios poblacionales, una parte de los neurólogos y los expertos en salud mental sostiene que la depresión y la ansiedad surgirían primero, como consecuencia del aislamiento y de otras dificultades que el envejecimiento trae aparejadas y que, de no tratárselas, aumentarían el riesgo de padecer alzhéimer. Pero ahora están empezando a surgir evidencias de que, al menos en una parte de los casos, puede suceder también lo opuesto: las manifestaciones psiquiátricas surgirían como consecuencia de daños neurológicos de los estadios iniciales del alzhéimer.

Los indicios sólidos de que los problemas psiquiátricos precederían a la pérdida de la memoria y a la demencia, que se manifiestan entre dos y tres décadas después de las primeras lesiones neurológicas del alzhéimer, surgen de un trabajo llevado a cabo por la neuropatóloga brasileña Lea Tenenholz Grinberg, docente de la Universidad de São Paulo (USP) y de la Universidad de California en San Francisco (UCSF), Estados Unidos. La investigadora y sus colaboradores brasileños y estadounidenses observaron que, después de que surgen las primeras lesiones, aumenta el riesgo de

que aparezcan problemas psiquiátricos. La probabilidad de desarrollar ansiedad y alteraciones (aumento o disminución) del apetito y del sueño es tres veces más alta entre quienes muestran las lesiones iniciales que en las personas sin ellas. También el riesgo de depresión es casi cuatro veces más elevado y el de agitación seis veces mayor. “Estos resultados indican que, en una parte de esos casos, la enfermedad de Alzheimer ya está instalada en áreas que modulan la actividad cerebral cuando surgen las primeras manifestaciones psiquiátricas”, afirma Tenenholz Grinberg.

Los investigadores arribaron a esta conclusión al analizar los cerebros de 455 personas con edades entre 58 y 82 años almacenados en el Biobanco para Estudios del Envejecimiento de la USP, una de las mayores colecciones de cerebros del mundo. Allí hay 3.000 ejemplares donados por familiares de personas que pasaron por autopsias en el Servicio de Verificación de Defunciones de la Ciudad de São Paulo. A decir verdad, los autores del estudio no analizaron solamente el cerebro. Inspeccionaron también el tronco encefálico, el cual junto al cerebelo y al cerebro compone el encéfalo, el conjunto de estructuras alojadas en el cráneo. En 2009, Tenenholz Grinberg y los equipos del neuroanatomista alemán Helmut Heinsen, en ese entonces en la Universidad de Wurzburg, Alemania, y del neurólogo Ricardo Nitri y del geriatra Wilson Jacob Filho, ambos de la USP, habían confirmado que una de las primeras estructuras dañadas en la enfermedad de Alzheimer se encontraba en el tronco encefálico y no en el cerebro.

En el actual artículo, publicado en octubre de este año en el *Journal of Alzheimer's Disease*, los investigadores agruparon los casos de acuerdo con la clasificación propuesta por la pareja alemana de neuroanatomistas integrada por Heiko Braak y Eva Braak (1939-2000). Esta escala, dada a conocer en el año 1991, agrupa los casos de alzhéimer en seis estadios, que aumentan de gravedad a medida que crece la cantidad de lesiones y de áreas afectadas del encéfalo. La misma fue objeto de una revisión en 2011 a cargo de Heiko Braak, con el propósito de tener en cuenta evidencias de que las primeras áreas afectadas en el alzhéimer se encuentran en el tronco encefálico.

La indicación de que los trastornos psiquiátricos anteceden al declive de la memoria se volvió evidente cuando el grupo de la USP y de la UCSF confrontó la evolución de los daños en el encéfalo observados en el microscopio con los problemas psiquiátricos y los síntomas clínicos de alzhéimer que presentaban

los pacientes meses antes de morir. En tanto, en los estadios 1 y 2, cuando las lesiones son pocas y se concentran en estructuras del tronco encefálico tales como el núcleo dorsal del rafe y el *locus coeruleus*, los síntomas de depresión, ansiedad, agitación y alteraciones del apetito y del sueño eran más frecuentes.

El tronco encefálico, considerado una de las zonas más primitivas del encéfalo, conecta a la médula espinal con el cerebro. En la historia evolutiva de los seres vivos, el mismo surge en los anfibios y, en los seres humanos, adquiere la forma de un cono invertido de unos 10 centímetros de longitud. Allí se alojan menos del 1% de los 86 mil millones de neuronas existentes en el encéfalo: las neuronas son las células que transmiten, procesan y almacenan información. Con todo, el tronco encefálico alberga varias pequeñas estructuras que desempeñan funciones fundamentales para la vida. Las mismas participan en el control de la respiración, del hambre, de los latidos cardíacos, de la presión sanguínea y de la temperatura corporal, aparte de la regulación de los ciclos de sueño y vigilia. También se conectan con regiones del cerebro que regulan el humor, la ansiedad y la formación y recuperación de la memoria.

Algunas de estas estructuras contienen neuronas especiales, productoras de más de un tipo de neurotransmisores, los compuestos encargados de efectuar la comunicación entre las células cerebrales. “A través de sus neurotransmisores, esas estructuras aumentan o disminuyen la actividad de muchas áreas cerebrales”, explica Nitri, coautor del estudio actual y experto en demencias.

Estos nuevos hallazgos pueden representar dos avances, aunque no inmediatos, en la investigación y en el tratamiento del alzhéimer. El primero indica que la detección precoz de síntomas psiquiátricos puede ayudar en las pruebas de nuevos

Muestras de tejido cerebral almacenadas en el Biobanco para Estudios del Envejecimiento de la USP



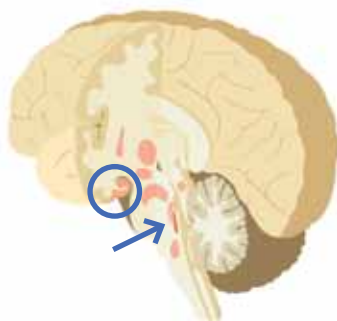
UNA LENTA PROGRESIÓN

El riesgo de presentar problemas psiquiátricos aumenta con la acumulación de lesiones en el cerebro

La gravedad de las lesiones



En el estadio más inicial, clasificado como 0 en la escala de Braak, surgen las primeras lesiones (las áreas color rosa) en el tronco encefálico. No hay síntomas



Las lesiones se intensifican en un núcleo (donde indica la flecha) del tronco encefálico y comienzan en la corteza (en el círculo) en los estadios 1 y 2. Crece el riesgo de sufrir depresión, ansiedad y agitación



Se agravan las lesiones en el tronco encefálico en los estadios 3 y 4. También avanzan por la corteza. El riesgo de padecer depresión, ansiedad y agitación continua es alto. Surgen fallas de memoria



En los estadios 5 y 6, hay muerte celular (las áreas oscuras) en el tronco encefálico y las lesiones toman la corteza. La memoria, la coordinación y la percepción del ambiente quedan comprometidas. Aparecen los delirios y las alucinaciones

FUENTES LEA T. GRINBERG LAB/ UCSF

medicamentos y así permitir la evaluación durante las fases iniciales de la enfermedad del desempeño de los compuestos en desarrollo, con miras a evitar o retardar la progresión del alzhéimer: en la actualidad, la mayor parte de los ensayos clínicos se lleva a cabo con personas que se encuentran en un estadio avanzado de la enfermedad, sin resultados alentadores. Asimismo, para algunos investigadores, la manifestación psiquiátrica del alzhéimer quizá haga posible poner en marcha más tempranamente la administración de los medicamentos disponibles. En un artículo publicado en 2015 en la revista *Neurobiology of Stress*, el grupo de la bióloga Elisabeth Van Bockstaele, de la Universidad Drexel, en Estados Unidos, sugiere que el uso de antidepresivos quizá pueda proteger a las estructuras del tronco encefálico contra las lesiones o restablecer la función de dichas estructuras.

“Un aspecto concerniente a la importancia del estudio que Tenenholz Grinberg coordinó reside en que muestra que la depresión de los ancianos puede no ser de origen primario, causado por factores sociales o ambientales, sino el resultado de una degeneración de regiones cerebrales”, afirma la psiquiatra Paula Villela Nunes, docente de la Facultad de Medicina de Jundiaí. Esto no significa que sería más fácil tratar a estas personas. Villela Nunes es especialista en psiquiatría geriátrica e investigadora del Instituto de Psiquiatría (IPq) de la USP, y estudia la acción de los compuestos producidos por el sistema nervioso que protegen el cerebro. La investigadora sospecha que

la depresión derivada del alzhéimer responde de peor manera a los antidepresivos a causa de las lesiones degenerativas presentes en el cerebro. “El tratamiento en los casos de depresión es quizá tan desafiante como el de las demencias”, dice Villela Nunes.

Una de las primeras estructuras del tronco encefálico afectada en el alzhéimer es la del *locus coeruleus*. Esta área contiene neuronas productoras de noradrenalina, el neurotransmisor que controla el interés, la atención, el estrés y otras reacciones al ambiente. Alteraciones en su funcionamiento pueden derivar en trastornos del sueño, ansiedad y depresión, además de alteraciones en la memoria e inflamaciones asociadas a las lesiones neurológicas del alzhéimer. Otra estructura afectada en los estadios iniciales de la enfermedad, identificada en el marco de los estudios de Tenenholz Grinberg y sus colaboradores en 2009, es el núcleo dorsal del rafe, un centro importante de síntesis de la serotonina. Alteraciones en los niveles de este neurotransmisor están asociadas a la depresión y a la ansiedad.

Durante las etapas iniciales de la enfermedad, esas estructuras exhiben tan sólo uno de los dos tipos de lesiones que Alois Alzheimer describió en 1906, quien sólo publicó tales hallazgos en 1907, el año en que Oskar Fischer hizo públicos sus datos. En un congreso psiquiátrico realizado en la ciudad alemana de Tubinga, Alzheimer relató el caso de Auguste Deter, una mujer internada

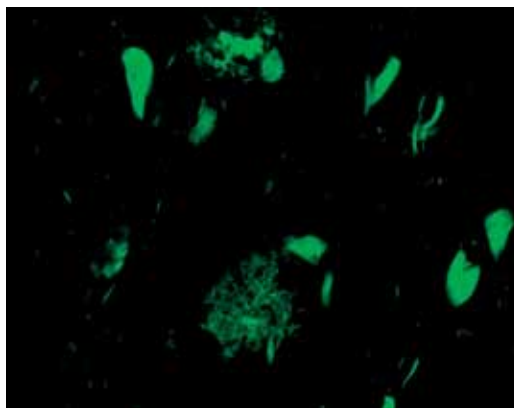
en 1901 con un brote de paranoia, que progresivamente exhibió problemas de sueño, pérdida de memoria, agresividad y confusión. Murió cinco años después, a los 50 años, con la capa exterior (la corteza) del cerebro tomada por dos tipos de lesiones que se volverían conocidas como placas de proteína beta-amiloide y ovillos neurofibrilares de la proteína tau. Sólo esta última aparece en el *locus coeruleus* de los cerebros que analizó el grupo de la USP y de la UCSF.

Análisis recientes de cerebros *post mortem* y experimentos con ratas genéticamente alteradas para desarrollar las lesiones del alzhéimer sugieren que los ovillos de la proteína tau son los primeros daños que aparecen en el tronco encefálico. En condiciones normales, dicha proteína cumple en el interior de las células el papel de un alambre que mantiene unido un haz de ramas delgadas: envuelve y estabiliza conjuntos de tubos proteicos que definen la arquitectura celular. Pero en el alzhéimer, sufre una alteración química que la deforma y que libera a las ramas. Sueltas, estas se acumulan de manera desordenada, perjudicando el funcionamiento de las células y en ocasiones matándolas.

“Los ovillos constituyen las primeras lesiones que los patólogos logran observar, pero sospecho que no son las desencadenantes del problema”, afirma el bioquímico Sergio Teixeira Ferreira, docente de la Universidad Federal de Río de Janeiro (UFRJ) y estudioso de las causas del alzhéimer. Al igual que otros expertos, Teixeira Ferreira ve el origen del problema en la superficie externa de las células, en la degradación anormal de la proteína precursora de beta-amiloide, esencial para la supervivencia de las neuronas. Factores ambientales diversos –tales como el tabaquismo, el estrés prolongado o la privación del sueño– parecen favorecer el desmonte inadecuado de esta proteína, generando fragmentos denominados péptidos beta-amiloides. Estos péptidos tienden a adherirse unos a otros para formar largas fibras, las cuales a su vez se aglomeran en las placas de beta-amiloide que observara Alzheimer en el cerebro de Auguste Deter.

A mediados de la década de 1990, se postuló que esas placas que se acumulan fuera de las células causarían la muerte masiva de neuronas. Con todo, al cabo de poco tiempo surgieron dudas. Había gente con el cerebro tomado por placas y sin demencia, y también lo contrario. Durante los últimos 20 años han aumentado las evidencias de que el efecto más tóxico es causado por conglomerados menores: los oligómeros beta-amiloides, que producirían daños directa e indirectamente.

En la primera situación, estos parecen bloquear las sinapsis (las conexiones entre las neuronas), lo que lleva a las células a atrofiarse y morir. Los



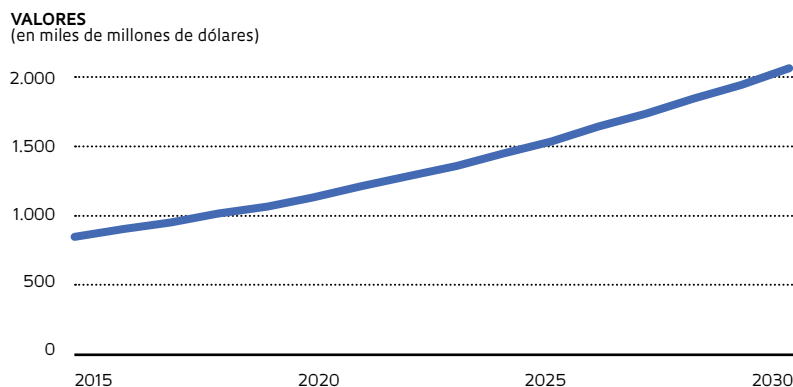
La estructura en forma de tela (por debajo del centro de la imagen) es un conglomerado de placas beta-amiloide. Las estructuras en forma de llama de vela son ovillos neurofibrilares

oligómeros también penetran en las neuronas y alteran a la proteína tau, lo cual favorece la formación de los ovillos neurofibrilares, también letales para las células. En la UFRJ, Teixeira Ferreira y la neurocientífica Fernanda De Felice están ayudando a develar la toxicidad de los oligómeros que, en parte, puede ser indirecta. En experimentos con células y con animales, los investigadores demostraron que los oligómeros causan una reacción inflamatoria: estimulan a las microglías, las principales células de defensa del sistema nervioso central, a producir citosinas, como el factor de necrosis tumoral alfa. Este mediador inflamatorio, a su vez, vuelve a las neuronas más sensibles a la acción de los oligómeros.

Pasados 112 años de la caracterización del alzhéimer, decenas de miles de estudios han sido publicados y se han testeado algunas decenas de compuestos con el objetivo de intentar detener o retrasar la enfermedad. En la actualidad, los expertos apuestan a la búsqueda de formas de detectar

EL COSTO DE LA ENFERMEDAD

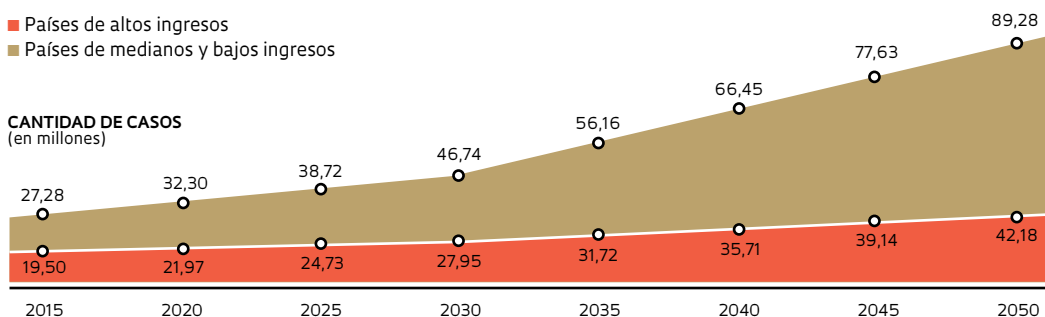
En 2015 se gastaron en el mundo 818 mil millones de dólares en el tratamiento de las demencias. En 2030, ese valor llegaría a los dos billones de dólares



FUENTES WORLD ALZHEIMER REPORT 2015/ ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL

A RITMO ACELERADO

Los casos de demencia aumentarían más rápido en países de medianos y bajos ingresos a causa de la elevación de la expectativa de vida y del mayor riesgo de padecer enfermedades cerebrovasculares



FUENTES WORLD ALZHEIMER REPORT 2015/ ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL

las lesiones al comienzo o antes de que estas se empiecen a producir –se encuentran en desarrollo estudios por imágenes tendientes a detectar la presencia de los oligómeros en el cerebro– y utilizar compuestos que eviten los daños antes de que surjan los signos clínicos de la enfermedad.

En enero de este año había 112 compuestos en una de las tres etapas de ensayos clínicos en seres humanos por las cuales deben pasar los medicamentos antes de salir al mercado. De ellos, el 63% son compuestos que apuntan a alterar el curso de la enfermedad, de acuerdo con una evaluación del neurólogo Jeffrey Cummings, de la Clínica Cleveland, Estados Unidos, publicada en la revista *Alzheimer's & Dementia*. En general, son anticuerpos, moléculas de origen biológico que se adhieren a los péptidos beta-amiloideos, a la proteína tau o a ambos, neutralizándolos. Cuando se los aplica en estadios avanzados, resultan poco eficaces, pero ahora van en aumento los intentos de probarlos con gente sin síntomas de alzhéimer o con riesgo elevado de desarrollar la enfermedad. Uno de esos estudios es el que lleva adelante en Colombia el neurólogo Francisco Lopera, docente de la Universidad de Antioquia. Lopera y sus colaboradores están tratando con el anticuerpo monoclonal Crenezumab a 100 individuos de una familia portadora de una alteración genética que acelera la producción de beta-amiloide y lleva a la demencia antes de los 50 años. Estos participantes tomarán la medicación durante cinco años y luego los resultados se compararán con los de quienes recibieron placebo: los primeros datos saldrán en 2022. “Al comenzar el tratamiento con personas asintomáticas, esperamos tener más éxito en la neutralización del amiloide”, le comentó Lopera a *Pesquisa FAPESP*. “Puede ser

que se haga necesario aplicar también anticuerpos que bloqueen a la proteína tau.”

Existe una urgencia para encontrar tratamientos eficaces contra el alzhéimer. Los compuestos utilizados para retardar la pérdida de la memoria actúan sobre el neurotransmisor acetilcolina y aumentan la atención. Así y todo, funcionan a lo sumo durante algunos años. Asimismo, la enfermedad se ha venido volviendo más frecuente a medida que la gente vive más. La Organización Mundial de la Salud calcula que existen casi 50 millones de personas con demencia en el mundo, y en el 60% al 80% de esos casos, la causa es el alzhéimer. Esta cifra se triplicará hasta 2050 (véase el gráfico arriba). El cuidado de las personas con demencia insuere 818 mil millones de dólares anuales en el mundo, según el *World Alzheimer Report 2015*, publicado por la organización no gubernamental Alzheimer's Disease International. En Brasil, el tratamiento de cada persona cuesta en promedio 16.500 dólares por año, según muestran datos publicados este año por científicos de la USP, de la Universidade de Taubaté y del Hospital Santa Marcelina en *PLOS ONE*. Cálculos aproximados sugieren que habría 1.200.000 personas con demencia en el país y que 100 mil nuevos casos surgirían anualmente. ■

Proyecto

Diagnóstico nosológico de demencia en la población brasileña (nº 06/55318-1); Modalidad Ayuda a la Investigación – Regular; Investigador responsable Ricardo Nitrini (USP); Inversión R\$ 123.173,15.

Artículo científico

EHRENBERG, A. J. et al. Neuropathologic correlates of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. v. 66, n. 1, p. 115-26. 16 oct. 2018.

Los restantes artículos y proyectos consultados para este reportaje se encuentran listados en la versión *online* de esta revista.