La enfermedad de Alzheimer: la muerte de la inteligencia

◆

HERMINIA PASANTES

El anciano está sentado en la esquina oscura de un cuarto exento de objetos, pero cargado de memorias. Las múltiples arrugas que decoran su rostro se continúan con las ajadas duelas del piso, tantas veces caminadas. El viejo cruza el recinto con la mirada hacia otra esquina; ahí hay otro hombre de mediana edad pero de aspecto aún más decadente. Son padre e hijo. Ninguno reconoce al otro; ambos han perdido su pasado en el tiempo, ambos lloran en silencio por lo que sienten que fueron pero no recuerdan. Ambos padecen la enfermedad de Alzheimer.

Fabio Salamanca Buentello[1]

La involución de la inteligencia es una de las más dramáticas consecuencias del deterioro físico asociado con la vejez. Durante mucho tiempo se consideró casi como una consecuencia natural del paso de los años que, así como endurece las arterias, arruga la piel y fragiliza los huesos, también reblandece la memoria y deteriora la inteligencia. En otros tiempos era excepcional que los individuos llegaran a los ochenta años y esta particular resistencia les merecía la admiración y el respeto de sus comunidades, las cuales aceptaban indulgentemente sus divagaciones intelectuales y su deficiente memoria que los llevaba a olvidar lo que habían desayunado esa mañana, aunque también a recordar con toda precisión el color de las rayas de la camisa de Pancho Villa el día que entró a Torreón. Con el avance de la medicina moderna, la expectativa de vida aumentó más de una década, con lo que los hombres y mujeres de sesenta, setenta y más años ya no eran en absoluto excepciones. Fue entonces cuando se advirtió que la incidencia de una pérdida de la memoria y de la capacidad de razonamiento no estaba exclusivamente asociada a unos pocos casos de senilidad, sino que podía presentarse en individuos cuyo estado físico era muy aceptable, independientes y productivos, que, sin embargo, paulatinamente mostraban los signos ominosos de un deterioro mental. Se comenzó a pensar entonces que este peculiar trastorno de la actividad intelectual vinculado con una edad avanzada podía ser una nueva entidad clínica, o no nueva del todo, tal vez, pero no identificada antes, cuando las personas morían mucho más jóvenes, de peritonitis, fiebre tifoidea, tuberculosis o complicaciones de parto. Este padecimiento se llamó enfermedad de Alzheimer en reconocimiento a la descripción meticulosa, tanto clínica como histopatológica, que de ella formuló en 1907 el médico bávaro Alois Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer afecta las cualidades más características de la especie humana: memoria, razonamiento, abstracción y lenguaje. La memoria es un integrante esencial del proceso intelectual. La asociación de datos del conocimiento adquirido (y recordado) es básica en la génesis del pensamiento y la abstracción de tal conocimiento distingue entre lo particular y lo general, para descubrir patrones de respuesta universal como pueden serlo las leyes biológicas o los principios de la organización social y cultural. El sustrato celular y molecular de la memoria ha sido y es aún objeto de intenso estudio por los neurobiólogos. Una zona del cerebro, el hipocampo, parece tener un papel crucial en la memoria en sí, mientras en la corteza frontal y otras zonas de la corteza cerebral se inte-

[1] "La muerte de la memoria", en *Revista de la Facultad de Medicina*, 36, UNAM, 1993, pp. 50-57.

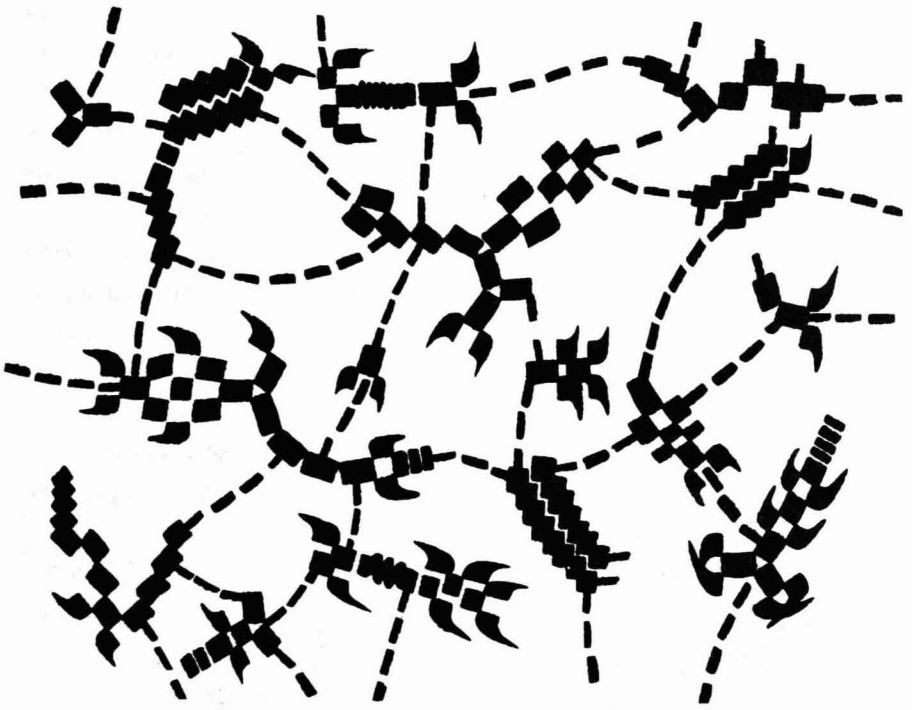
gra la información almacenada y se generan, por mecanismos mucho menos conocidos, el razonamiento y la abstracción. El lenguaje, como actividad eminentemente asociativa —nombre-objeto-sujeto-acción—, se deteriora en el momento mismo en que la memoria se pierde, aun cuando la adquisición de dicho lenguaje se haya consolidado desde la niñez. La enfermedad de Alzheimer, al atacar fundamentalmente el funcionamiento de la memoria, desencadena un deterioro intelectual progresivo, que pierde al individuo en una niebla de confusiones, hasta volverlo incapaz de recordar cómo y por qué se halla donde está, de saber quién es y quién ha sido y de reconocer la identidad de las personas y los objetos que lo rodean. Inhabilitado para guardar en su memoria los más elementales puntos de referencia, desaparece su sentido del tiempo y del espacio. Su poder de razonamiento, con su lógica derivada de la asociación de conocimientos previos para enfrentar situaciones nuevas, se ha perdido. El individuo, así, se encuentra en un estado de demencia —hay que distinguir aquí que para los clínicos la demencia es el deterioro de las funciones intelectuales y no los trastornos psicóticos.

El cuadro patológico en la enfermedad de Alzheimer se incia en forma aparentemente inofensiva, con la pérdida de la memoria de los hechos recientes y dificultades en la orientación espacial, que van apareciendo cada vez con más frecuencia. En ocasiones se presentan alteraciones emocionales, depresión, ansiedad y patrones de conducta alejados de los hábitos del individuo. A medida que el deterioro de la memoria va progresando, el enfermo es incapaz de desempeñar no sólo sus actividades productivas, sino hasta las más sencillas tareas cotidianas. Más adelante es prácticamente incapaz de cuidar de sí mismo y, en los casos graves, correspondientes a las etapas finales del padecimiento, no puede moverse, hablar o percibir el mundo exterior y queda invalidado por completo. Una vez que se inicia, la enfermedad tiene un periodo de avance que dura de cinco a diez años, después de los cuales permanece estable hasta que el enfermo muere.

¿Qué sucede en el cerebro? El primer caso descrito de este tipo especial de demencia fue el de una mujer de 51 años, paciente del doctor Alzheimer, la cual, pese a no ser una anciana, padecía muchos de los síntomas que los clínicos habían agrupado en la llamada demencia senil: pérdida de la memoria, desorientación en el tiempo y en el espacio y un deterioro intelectual progresivo hasta llegar a un cuadro claro de demencia. A la muerte de la paciente, el doctor Alzheimer estudió las características de su tejido cerebral y encontró alteraciones muy específicas en ciertas regiones del cerebro. La corteza cerebral y el hipocampo eran las más afectadas, pues en ellas había un gran número de neuronas —sobre todo las grandes neuronas piramidales características de esas áreas—, que, observadas detalladamente en el microscopio, parecían hallarse estranguladas por una red de filamentos fibrosos que rodeaban el núcleo de la célula. Las prolongaciones de las neuronas, mediante las cuales las células establecen la comunicación con otras neuronas, mostraban un aspecto anormal y en muchos casos habían degenerado. Alzheimer describió estas alteraciones celulares con acuciosidad y, con una visión sorprendente, las asoció con el cuadro de demencia verificado en su paciente. Con el tiempo, los patólogos confirmaron que tales estructuras fibrosas, llamadas ahora marañas o redes neurofibrilares, se encontraban siempre presentes en el cerebro de los enfermos de Alzheimer y causaban la muerte de las neuronas piramidales en zonas extensas de la corteza cerebral y el hipocampo, lo que explicaba en gran parte el cuadro de demencia progresiva característico del padecimiento.

Las redes neurofibrilares son haces densos de filamentos anormales con forma helicoidal, estrechamente asociados con las proteínas integrantes del esqueleto que sostiene internamente a las neuronas. Este citoesqueleto (de *cytos*, célula) desempeña un papel importante en la función neuronal, ya que permite a las células adaptarse a cambios en el medio externo y comunica entre sí a las distintas regiones de una neurona (recuérdese que las

neuronas tienen formas espectaculares, a menudo con largas y numerosas prolongaciones), al llevar sustancias nutritivas, proteínas y mensajeros químicos desde el lugar en donde se forman hasta aquel donde se necesitan. En las neuronas de los enfermos con Alzheimer el citoesqueleto se desagrega progresivamente y es reemplazado por los haces de filamentos helicoidales antes mencionados. Estos últimos contienen una proteína, la proteína *tau*, que también forma parte del citoesqueleto normal, donde interviene en la cohesión de los diversos elementos que lo forman. En los filamentos helicoidales de las neuronas de los enfermos de Alzheimer, la proteína referida se encuentra también presente, pero ha sufrido una modificación, ya que contiene una cantidad mucho mayor de moléculas de fosfato que la normal. Posiblemente por eso ya no puede mantener la cohesión del citoesqueleto y sí permite, en cambio, que los filamentos anormales se mantengan estrechamente unidos.



Otra de las alteraciones típicas del cerebro de los individuos con Alzheimer es la presencia en la corteza cerebral, y en otras áreas, de las llamadas placas seniles, formadas por depósitos compactos de una proteína fibrosa conocida como β amiloide. El nombre amiloide se debe a que, al describirla por primera vez, su descubridor consideró que semejaba un grano de almidón. Esta proteína se forma a partir de otra más grande, la proteína precursora del amiloide, que llega al cerebro a través de los vasos sanguíneos. En cierto momento, por razones todavía no muy claras, se desprende un fragmento de la molécula precursora del amiloide, el β amiloide, que se interna en el tejido cerebral. Sin embargo, esto no basta para crear la estructura típica de las placas seniles. Es necesario que esta proteína β amiloide se transforme químicamente para ser capaz de formar agregados compactos responsables, aparentemente, de producir la degeneración de las neuronas. Cuando esto sucede, como siempre que hay muerte celular en el cerebro, las células de la glía se concentran en el área lesionada y pueden generar un cuadro inflamatorio que contribuye a propagar la muerte de las neuronas. En las neuronas en cuyas prolongaciones se han formado las placas seniles, aparecen las redes neurofibrilares y eso determina finalmente la muerte celular. Estas dos alteraciones, las redes neurofibrilares y las placas seniles, son ahora las evidencias patológicas que identifican a la enfermedad de Alzheimer y, de hecho, el diagnóstico inequívoco del padecimiento sólo puede hacerse después de localizarlas mediante un examen histológico del cerebro *postmortem*.

Es pertinente aclarar que la presencia de la proteína β amiloide se observa también en otros padecimientos, llamados amiloidosis, pero en ellos, a diferencia de lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer, la especie difusa no forma nunca los agregados compactos característicos de la enfermedad aquí tratada. También los individuos afectados por el síndrome de Dawn tienen en su cerebro niveles muy altos de la proteína β amiloide en su forma difusa, pero es sólo hacia la tercera o cuarta década de su vida cuando se produce la agregación de esta proteína en las estructuras características de las placas seniles. En este caso, la presencia del β amiloide se debe a que la información genética para su proteína precursora se encuentra en el cromosoma 21, del que las personas con síndrome de Dawn tienen una copia extra. Asimismo, en el cerebro de las personas de edad avanzada, pero que no padecen la enfermedad de Alzheimer ni muestran un deterioro serio de su memoria, hay la proteína β amiloide en su forma difusa, aunque no forma los agregados compactos de las placas seniles. Con base en estas observaciones, uno de los aspectos más importantes en la

investigación actual sobre la enfermedad de Alzheimer se centra en conocer cuáles son los factores que promueven el paso de la forma difusa a la agregada, que es la que aparentemente se relaciona en forma directa con la muerte de las neuronas.

Hasta este momento, parece claro que las alteraciones ya definidas en la biología del cerebro provocan la muerte de las neuronas piramidales situadas en las regiones donde se asientan la memoria y el razonamiento, y que ésta es la causa de la demencia en los pacientes con Alzheimer. Al respecto, pues, la investigación ha avanzado. Sin embargo, la pregunta tal vez más importante, la referente a las situaciones que en un momento determinado desencadenan estos cambios en el cerebro y provocan la muerte de las neuronas, está lejos de obtener respuesta. Se ha pensado que una disminución en las defensas del individuo contra los agentes oxidativos, debida al envejecimiento, podría acelerar la muerte neuronal. Ésta es la razón por la cual, ante la falta de otra medida mejor, se trata la enfermedad de Alzheimer con sustancias antioxidantes como la vitamina E y el zinc. Otra hipótesis empleada para explicar el fenómeno consiste en que la presencia en el medio de contaminantes como aluminio, localizado en cantidades un poco mayores que las normales en los enfermos, podría volver las neuronas más susceptibles a los sucesos bioquímicos que hemos descrito. En algunos casos, parece claro que el padecimiento aparece con mayor frecuencia en una misma familia, lo que indica la posibilidad de una alteración genética. Esta probable alteración se está buscando en el cromosoma 21, ya que la elaboración de un exceso de proteína β amiloide —cuya información genética se encuentra en aquel cromosoma— parece ser el inicio de la patogénesis. En algunas familias se ha encontrado, efectivamente, una mutación del cromosoma 21. Sin embargo, el componente genético parece ser más complejo, ya que en las familias en que la enfermedad de Alzheimer es frecuente se ha localizado otra mutación en el cromosoma 14, relacionada también con la formación de una proteína asociada al β amiloide, lo cual sugiere que el defecto puede vincularse no sólo con un gen, sino con varios.

Al mismo tiempo que se investiga aceleradamente para profundizar en el conocimiento de los mecanismos responsables de la muerte neuronal que causa la enfermedad de Alzheimer, se sigue una estrategia encaminada a diseñar tratamientos más o menos directamente relacionados con lo que se sabe en la actualidad acerca del padecimiento. Así, se busca detener la invasión del cerebro por la proteína precursora del β amiloide o, mediante otro tipo de manipulaciones, se intenta evitar que esa molécula precursora desprenda al β amiloide. También, como ya se mencionó, se investiga la manera de impedir la formación de los agregados compactos de esta proteína que se requieren para el desarrollo de la placa senil. Otra línea de ensayo terapéutico se basa en la administración de neurotransmisores o sus precursores, con el propósito de reemplazar aquellos que han dejado de formar las neuronas muertas. Las neuronas que primordialmente se destruyen durante la enfermedad de Alzheimer son las que usan la acetilcolina como mensajero para comunicarse con otras neuronas, por lo que se ha intentado un tratamiento de reemplazo, administrando a los pacientes sustancias análogas a la acetilcolina, capaces de compensar funcionalmente la pérdida de las neuronas muertas. Sin embargo, después de varios estudios cuidadosos en este sentido, se ha confirmado la ineficacia de tal procedimiento. Igualmente, los tratamientos con tacrina, ergoloides o EDTA no han dado ningún resultado confiable. Un estudio preliminar basado en la administración de estrógenos a mujeres enfermas de Alzheimer parece ofrecer ciertas perspectivas de alivio, pero en este momento, desafortunadamente, no puede decirse que exista ninguna terapia eficaz para combatir este padecimiento.

Los estudios epidemiológicos no han encontrado ningún factor poblacional, de ubicación geográfica, sociocultural o emocional que pueda asociarse directamente con la aparición de la enfermedad de Alzheimer. El único factor con el que claramente se vincula su desarrollo es la vejez. La enfermedad de Alzheimer no se presenta nunca en individuos jóvenes (con excepción de los que padecen el síndrome de Dawn). Pero la vejez es un fenómeno integral en extremo complejo, donde tienen lugar innumerables cambios, no sólo en el cerebro sino en toda la fisiología del individuo. Entonces, nos encontramos en una situación en que se pretende explicar el origen de un padecimiento desconocido en medio de un fenómeno que tampoco se conoce. Es como buscar, a ciegas, algo que no se sabe qué es. El panorama parece poco alentador. Sin embargo, debe reconocerse que los descubrimientos sobre los mecanismos básicos del deterioro cerebral característico de la enfermedad de Alzheimer han avanzado de una manera impresionante y, por ello, no parece imposible diseñar estrategias encaminadas a interrumpir alguno de los eslabones de la cadena que culmina en la muerte neuronal, aunque queden sin conocerse las causas que la iniciaron. Por el momento, tal vez esto sea suficiente. ◆