

David Alcántara González y Argelia Rosillo de la Torre

La enfermedad de Alzheimer y su impacto en la percepción

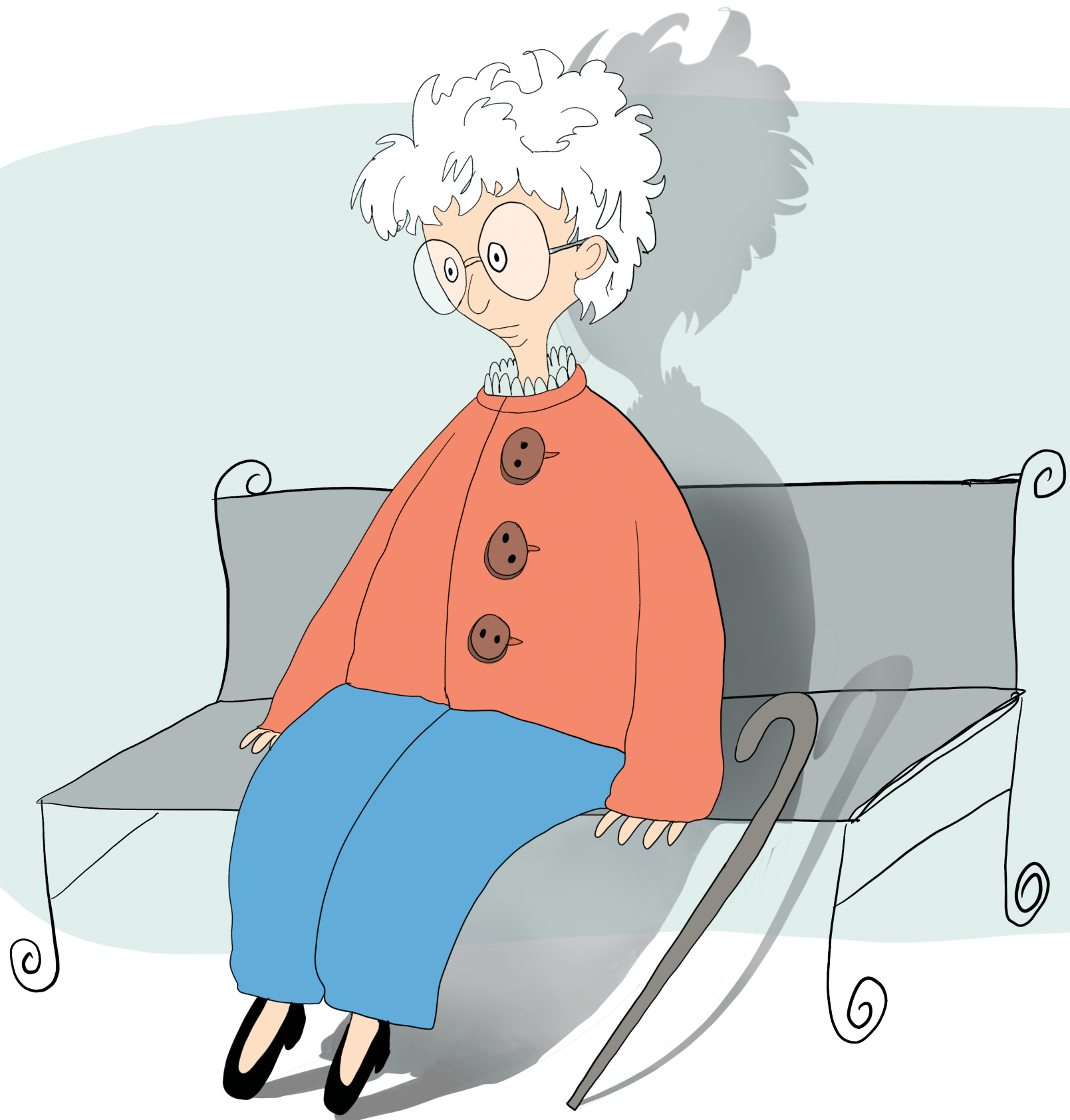
La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la pérdida de la memoria; sin embargo, la acompañan alteraciones neuronales en diversas áreas cerebrales encargadas de la integración de estímulos sensoriales como la olfacción, la visión, el oído, el gusto y el dolor, que son la base de los cambios en la percepción del ambiente que tienen lugar en pacientes con esta enfermedad.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo crónico que afecta a unas 50 millones de personas en el mundo. Se estima que en México hay cerca de 800 000 personas con demencia, de las cuales 60 a 70% son pacientes con EA. Debido a que el principal factor de riesgo es la edad, su prevalencia aumenta al envejecer la población, y se estima que para 2050 habrá más de 3 millones de personas con EA en nuestro país. Cabe destacar que la presencia de enfermedades como hipertensión, obesidad y diabetes parece incrementar las enfermedades neurodegenerativas, por lo que el número de pacientes con EA puede ser mucho mayor. Clínicamente, la EA se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo y pérdida de la memoria, lo cual sugiere la presencia de alteraciones en la función de las neuronas que integran diversas áreas en nuestro cerebro. La alta incidencia de la EA a nivel mundial constituye un problema no sólo para quienes la padecen, sus familiares y cuidadores, sino para los sistemas de salud encargados de su tratamiento. Por lo tanto, su detección temprana y el estudio de los mecanismos responsables de su generación son de crucial importancia para identificar blancos farmacológicos que contribuyan al desarrollo de mejores terapias.

¿Qué causa las alteraciones neuronales en la EA?

En el cerebro de los pacientes con la EA hay una acumulación de forma extracelular de la proteína beta amiloide ($A\beta$, placas seniles), así como de la proteína Tau de forma intracelular (marañas neurofibrilares). La presencia de las placas seniles



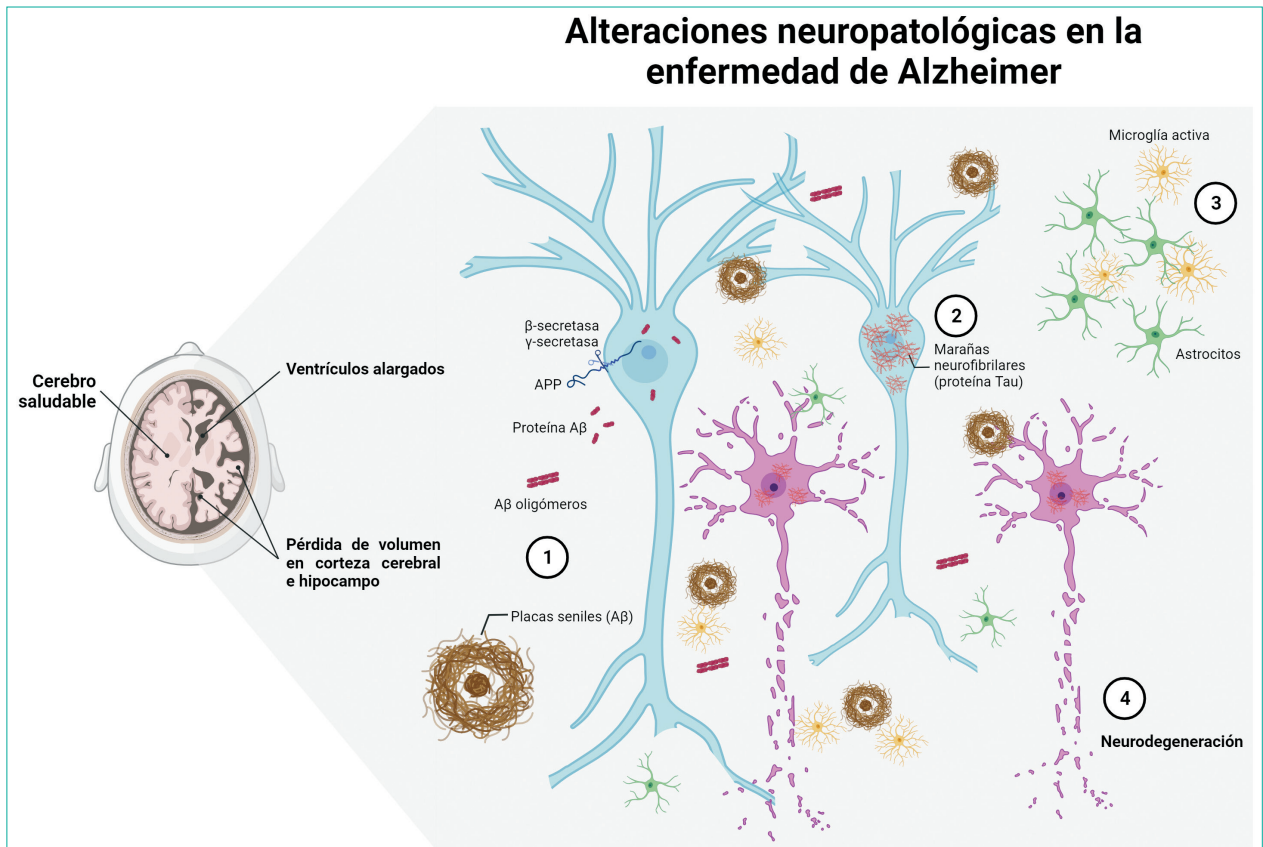


Figura 1. Alteraciones patológicas en la EA. Diversos mecanismos ocurren en el desarrollo de la EA que involucra: 1) la síntesis exacerbada de la Aβ; 2) la presencia de marañas neurofibrilares; 3) la generación de neuroinflamación mediada por la activación de astrocitos y microglía, 4) lo cual finaliza en procesos de neurodegeneración. (Creada con BioRender.com por D. A. G.)

y las marañas neurofibrilares produce afectaciones en diversos mecanismos moleculares que controlan la función y comunicación neuronal. Además, el desarrollo simultáneo de procesos como la neuroinflamación, mediada por la activación de células gliales como la microglía y los astrocitos, son de gran relevancia en la generación de la EA (véase la Figura 1). Todo esto impide que el sistema nervioso central realice de forma correcta los procesos que nos permiten tomar la información recibida por los sentidos, organizarla y responder adecuadamente a ella. En el largo plazo, por otra parte, se produce muerte neuronal y se terminan afectando diversas áreas cerebrales involucradas en los procesos de memoria y aprendizaje, así como en la interpretación de los diversos estímulos sensoriales, afectaciones que pueden ser la base de los cambios en la percepción del ambiente que tienen lugar en los pacientes con la EA.

Identificación de alteraciones tempranas en la EA

El estudio y caracterización de biomarcadores tempranos de la EA, que comprenden la presencia de alguna molécula en particular o de alguna alteración en el funcionamiento de grupos neuronales, son esenciales para realizar el diagnóstico temprano de la EA, así como para identificar blancos terapéuticos específicos. Los principales biomarcadores en la EA son la presencia de las proteínas Aβ y Tau, las cuales se identificaban exclusivamente cuando el paciente ya había fallecido, por lo que el diagnóstico de la EA se hacía de forma tardía. Sin embargo, gracias al avance de la ciencia y la tecnología, se ha podido identificar de forma más específica la presencia tanto de las mutaciones que causan la EA de inicio temprano (pruebas genéticas), así como la presencia de estos biomarcadores en fluidos biológicos, como la sangre o el líquido cerebrospinal de los pacientes. Además, el empleo de técnicas medianamente invasivas –como

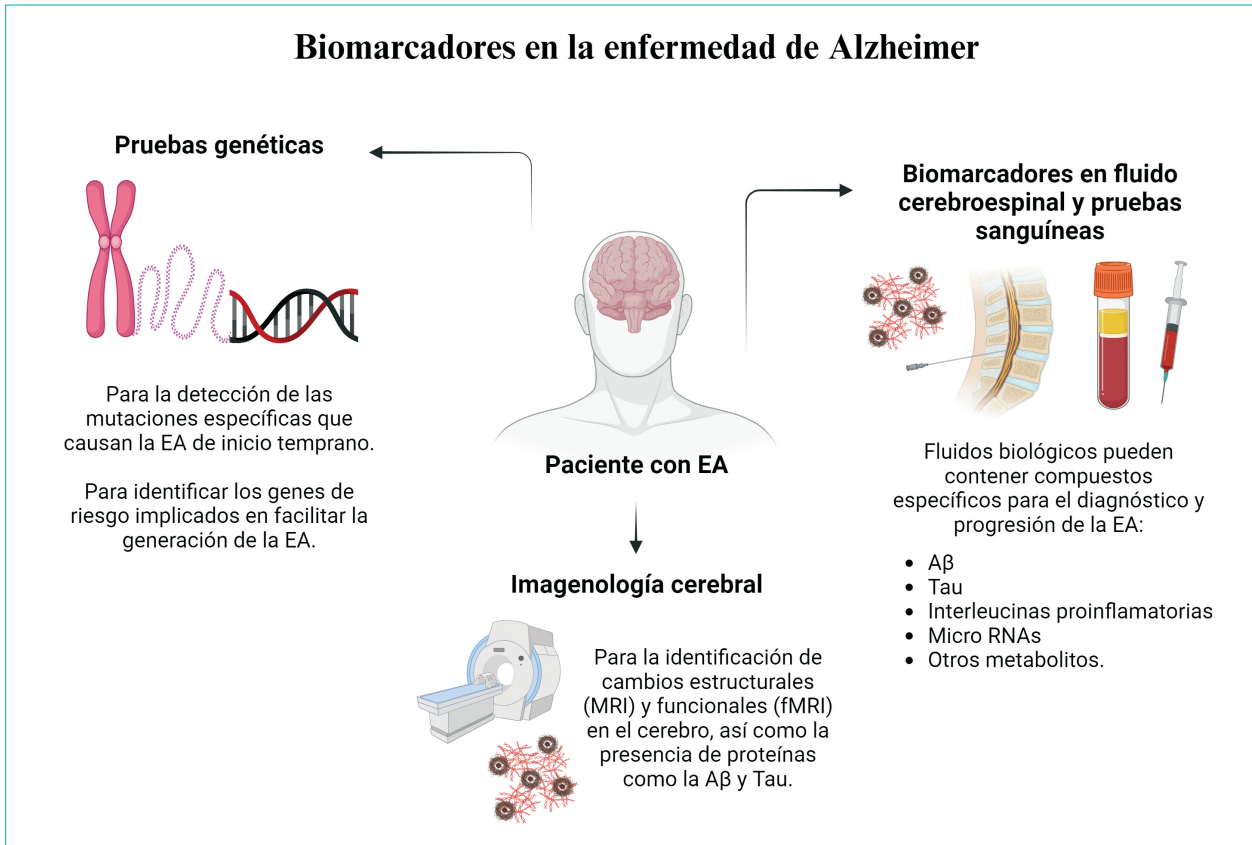


Figura 2. Biomarcadores en la EA. Los biomarcadores que permiten la identificación y diagnóstico de la EA se pueden agrupar en diversos grupos: las pruebas genéticas, la presencia de biomarcadores en fluidos biológicos, así como las alteraciones identificadas por imagenología cerebral. (Creada con BioRender.com por D. A. G.)

la resonancia magnética (MRI) y la tomografía (PET)—ha permitido identificar la presencia de A β y Tau, así como alteraciones estructurales en el cerebro de los pacientes, los que también se consideran biomarcadores para el diagnóstico de la EA (véase la Figura 2).

Por otra parte, hay un gran interés en la determinación de diversos tipos de biomarcadores cuya utilización sea no invasiva y barata, así como con el potencial de permitir evaluar el inicio de la EA. En este sentido, las alteraciones en la percepción de estímulos sensoriales como la olfacción, la visión, la audición y el dolor podrían funcionar como biomarcadores tempranos de la EA.

Alteraciones en la percepción y los sentidos en la EA

Diversas evidencias científicas han mostrado que en los pacientes con EA hay un decremento en la capacidad de percibir o interpretar ciertos estímulos

sensoriales, lo cual podría estar asociado a un aumento temprano en la concentración de agregados proteicos de A β y Tau, y causar alteraciones iniciales en la función de las neuronas involucradas en la percepción o integración de los estímulos sensoriales (véase la Figura 3). Estudios clínicos han descrito diversos síntomas que reflejan cambios en estas respuestas en pacientes aún con cognición normal, lo cual podría reflejar el inicio de la EA en el periodo conocido como de daño cognitivo leve.

A) Alteraciones en el sistema olfatorio

En general, el sistema olfatorio comprende inicialmente al epitelio nasal, en el cual se encuentran las terminales de las neuronas olfatorias que contienen los receptores encargados de detectar los diferentes aromas dependiendo de su estructura molecular. A continuación, la información se envía a otras células localizadas en el bulbo olfatorio (células mitrales),

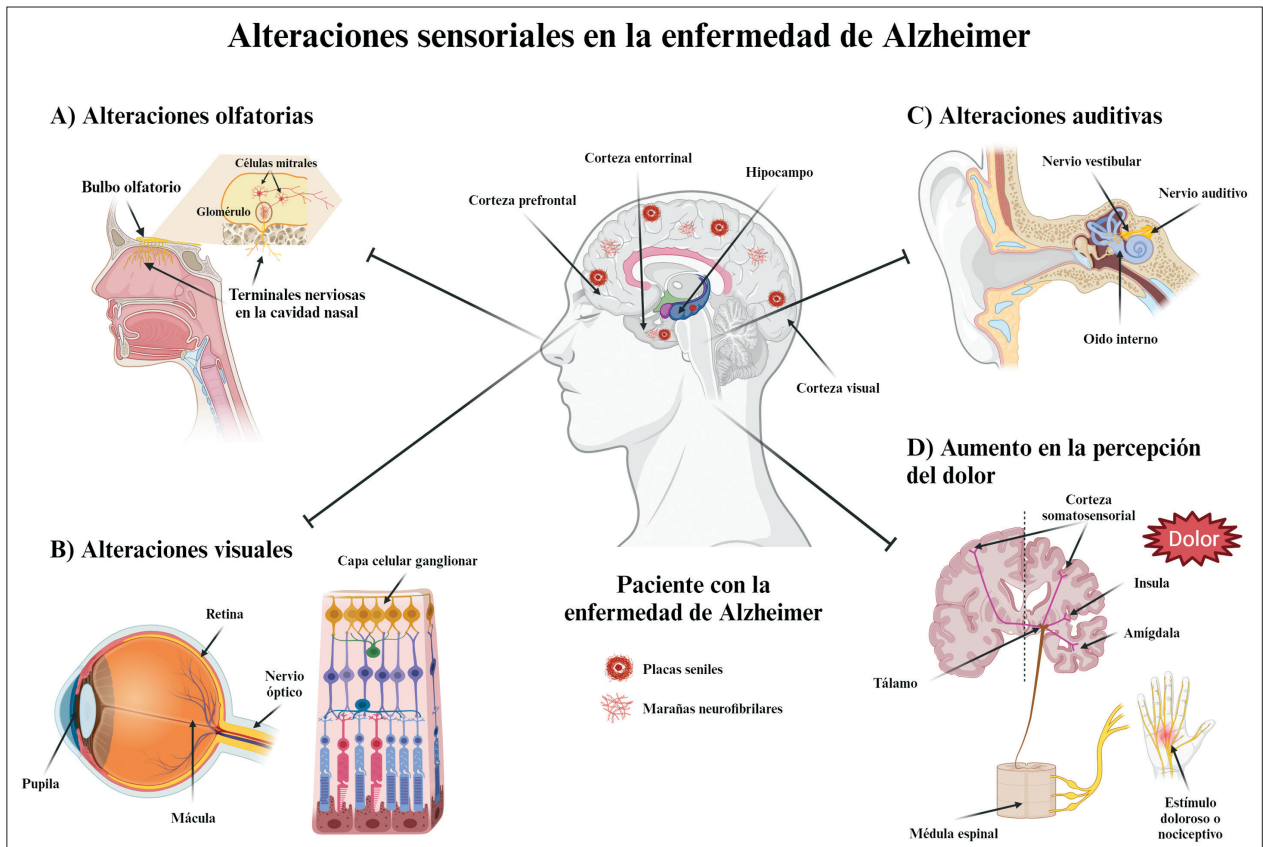


Figura 3. Representación general de las alteraciones sensoriales en la EA. Diversas alteraciones en estructuras cerebrales y las neuronas que las componen, así como cambios en su función biológica asociados a la presencia de A β y Tau son características de las diversas etapas del desarrollo de la EA. (Creada con BioRender.com por D. A. G.)

que la codifican y procesan de forma inicial, para su integración en diversas estructuras cerebrales (corteza entorrinal, perirrinal e hipocampo) que generan las memorias contextuales asociadas a los aromas (véase la Figura 3A). Coincidentemente, el desarrollo de la EA involucra un daño inicial en estas áreas –como lo ha mostrado la escala de Braak que evalúa los agregados de Tau–, por lo que el procesamiento de la información olfatoria puede verse alterado. De hecho, estudios epidemiológicos han documentado que la percepción de los aromas parece estar afectada de forma notoria en la EA, incluso antes del periodo de daño cognitivo leve. Es decir, el grado de alteración en la percepción de los aromas parece estar asociado con el progreso de la EA.

Respecto a los mecanismos involucrados en la generación de estas alteraciones olfatorias, mediante el uso de modelos animales de la EA, se ha descubierto que cantidades muy bajas de la A β (200 pmol) pueden

afectar la función celular en el bulbo olfatorio, dañando la capacidad de los animales de percibir el aroma de su alimento. Por otro lado, la densidad de marañas neurofibrilares en el bulbo olfatorio está altamente relacionada con daños en la corteza entorrinal en pacientes con EA avanzada. Además, el uso de la imagenología por resonancia magnética funcional (fMRI) asociada a pruebas olfatorias muestra una disminución en la activación de áreas cerebrales involucradas en el procesamiento olfatorio, así como cambios en el volumen y densidad en áreas como la corteza olfatoria primaria, la amígdala y la corteza insular. Esto sugiere alteraciones en los procesos locales de codificación inicial de la información, así como en su integración en estructuras corticales de relevancia.

B) Alteraciones en el sistema visual

Otras alteraciones documentadas en la EA son las que ocurren en el sistema visual (véase la Figura 3B). Se

ha observado que en pacientes con EA hay un adelgazamiento en las fibras del nervio de la retina, en la capa celular ganglionar y en el volumen macular, así como alteraciones en la corteza visual, lo cual sugiere que cambios en la morfología celular pueden estar asociados a estas alteraciones. Como consecuencia, la función visual también se ve afectada, de forma que la sensibilidad de contraste de la visión está disminuida. Estos cambios se asocian con la disminución en la respuesta de la pupila, así como a cambios en el volumen macular que pueden deberse a la presencia de procesos inflamatorios y gliosis. De hecho, la supersensibilidad en la dilatación de la pupila causada por la aplicación de un bloqueador colinérgico se ha propuesto como un biomarcador de la EA.

Es interesante que el desarrollo de glaucoma constituye una característica importante de la EA. Además, mediante estudios con PET se ha observado que la presencia de estas alteraciones está asociada con el aumento de placas y oligómeros de las proteínas A β y Tau. Por otro lado, utilizando un modelo animal transgénico de EA, se encontró que los daños en la retina anteceden a la alteración neuronal en otras áreas cerebrales. Sin embargo, aún es un tema en discusión si la EA aparece primero en el sistema visual.

C) Alteraciones en el sistema auditivo

Hay evidencias de que la pérdida auditiva podría estar asociada con el desarrollo de daño cognitivo leve y demencia. Se ha observado que la reducción en la función cognitiva asociada a una pérdida en la capacidad auditiva de 25 dB fue equivalente a una pérdida de casi siete años con relación al proceso de envejecimiento normal. Además, un estudio que dio seguimiento a pacientes por 10 años mostró que las personas que reportaban tener dificultades auditivas tuvieron mayor probabilidad de desarrollar demencia. De forma interesante, en estos pacientes el uso de dispositivos para mejorar la audición parecía tener un efecto benéfico.

En cuanto a los cambios en la morfología cerebral y la actividad neuronal asociados con trastornos auditivos y demencia, se sabe que –en condiciones normales en el cerebro– si se potencia un ritmo os-

tilatorio lento mediante la aplicación de estímulos auditivos, se obtiene una mejora en la consolidación de la memoria declarativa. Por lo tanto, si en la EA hay alteraciones en los mecanismos neuronales que generan estos patrones cerebrales, podría haber daños que vinculan la generación de demencia con la pérdida en la audición. Además, en modelos animales de la EA se observó que la pérdida auditiva inducida por la exposición a ruidos de gran intensidad hace más severo el deterioro cognitivo. Con todo, aún no es claro que la pérdida auditiva sea un marcador de la enfermedad.

D) Alteraciones en la percepción del dolor

Pese a que el aumento en la percepción del dolor es característica del envejecimiento, en los pacientes con enfermedades neurodegenerativas como la EA parece haber un incremento (de cerca del 45%) en la prevalencia del dolor crónico (véase la Figura 3D). Esto se correlaciona con el deterioro cognitivo, de modo que cuanto más severa es la demencia puede haber una mayor intensidad del dolor, pero se piensa



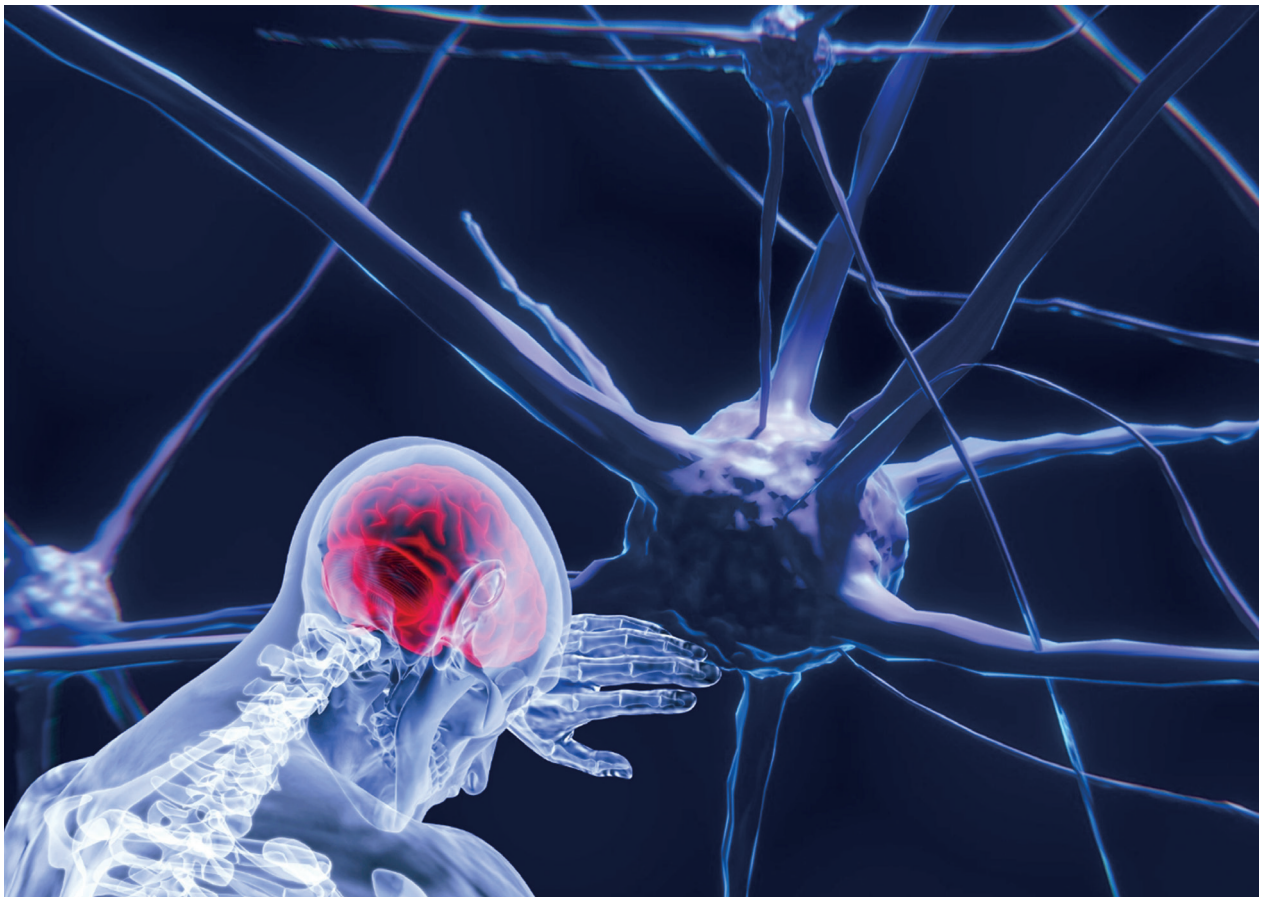
que la percepción del dolor puede estar subestimada en la EA debido a la dificultad de los pacientes para comunicarla.

Se sabe que diversas alteraciones en la integración de la información sensorial en el sistema nervioso central son la base del desarrollo de dolor crónico, lo cual está asociado a mecanismos de hipersensibilidad relacionados con la disfunción cognitiva y emocional. Algunos de estos mecanismos involucran daños en diversas estructuras del cerebro (corteza prefrontal, la ínsula, el tálamo, la corteza anterior del cíngulo, etc.) que son relevantes en los procesos que median los dos componentes importantes en la percepción del dolor: la respuesta fisiológica y la respuesta afectiva al dolor (aquella identificación del dolor que no involucra simplemente la percepción dolorosa, sino también la parte fundamental de la experiencia, las emociones y la conducta ante el dolor). Estos mecanismos incluyen cambios en el volumen de la materia gris cerebral,

así como alteraciones en el sistema noradrenérgico (daños al *locus coeruleus*, en donde se sintetiza la noradrenalina), y su involucramiento en el desarrollo de neuroinflamación. De hecho, se considera que la presencia de dolor crónico puede acelerar el proceso de la EA. Sin embargo, muy pocos estudios se han enfocado en explorar una interrelación entre la EA y el dolor crónico.

Conclusión

Algunas alteraciones en diversos sistemas sensoriales pueden constituir biomarcadores del desarrollo de la EA, como es el caso de alteraciones en el sistema olfatorio, lo cual tiene un gran potencial como predictor del desarrollo temprano de la EA. Por ello, el desarrollo de pruebas clínicas para la identificación de aromas y la capacidad de recordar un olor han sido de gran relevancia para diferenciar un paciente normal de aquellos con deterioro cognitivo



leve y con EA. La aplicación de estas pruebas junto con la identificación de biomarcadores que operen de forma no invasiva permitirán una detección temprana de la EA. Finalmente, es indispensable una mejor comprensión de mecanismos involucrados en la percepción sensorial que pudieran sugerir cambios tempranos en la EA y el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos, como los enfocados al sistema noradrenérgico y la neuroinflamación, ya que el uso reciente de terapias inmunológicas en etapas iniciales del proceso fisiopatológico, si bien ha contribuido a un retraso significativo en el desarrollo de la EA, tiene costos y efectos secundarios que limitan su aplicación.

Dr. David Alcántara González

Center for Dementia Research, Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, Nueva York.
david.alcantarag@nki.rfmh.org

Dra. Argelia Rosillo de la Torre

División de Ciencias e Ingenierías en la Universidad de Guanajuato, Campus León, México.
rosillo.a@ugto.mx

Lecturas recomendadas

- Sosa Ortiz, A. L. y G. I. Acosta Castillo (2017), "Situación epidemiológica actual", en L. M. Gutiérrez Robledo *et. al.* (comps.), *La enfermedad de Alzheimer y otras demencias como problema nacional de salud*, México, Conacyt/Intersistemas, pp. 19-33.
- Biessels, G. J. y D. Despa (2018), "Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications", *Nature Review of Endocrinology*, 14:591-604.
- Murphy, C. (2019), "Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease", *Nature Review of Neurology*, 15:11-24.
- Paciello, F. y cols. (2021), "Auditory sensory deprivation induced by noise exposure exacerbates cognitive decline in a mouse model of Alzheimer's disease", *Elife*, 10:e70908.
- Criscuolo, Ch. y cols. (2018), "The retina as a window to early dysfunctions of Alzheimer's disease following studies with a 5xFAD mouse model", *Neurobiology of Aging*, 67:181-188.
- Cao, S. y cols. (2019), "The link between chronic pain and Alzheimer's disease", *Journal of Neuroinflammation*, 16:204.