



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

PROCESOS OLFATIVOS, CONCIENCIA Y MEMORIA: “BIOMARCADORES OLFATIVOS COMO DETECTORES PRECOCES DEL ALZHEIMER”

Alumno: Lina Zian El Azami

Tutor: José María Colmenero Jiménez
Dpto: Departamento de Psicología

Mayo, 2021

Índice

1. Resumen	3
2. Abstract	3
3. Introducción: demencia, EA y biomarcadores olfativos	3
4. Neuroanatomía del sistema olfativo	6
4.1 Sistema olfativo	6
4.2 Procesos olfativos	7
4.3 Percepción olfativa	8
4.4 Evaluación del olfato	9
5. Alzheimer	10
5.1 ¿Qué es el Alzheimer?.....	10
5.2 Causas	11
5.3 Fases	12
5.4 Factores de riesgo y prevención	13
6. Relación entre la percepción olfativa y las enfermedades Neurodegenerativas (Alzheimer)	14
6.1 Biomarcadores y olfato	15
6.2 Disfunción olfatoria en el Alzheimer y la memoria	16
7. Conclusiones	19
8. Referencias.....	20

1. RESUMEN

En el siguiente trabajo se van a plantear, tanto aspectos relacionados con la enfermedad del Alzheimer, como investigaciones recientes sobre biomarcadores olfativos que podrían ayudar tanto a la detección precoz, como a la prevención de que se desarrolle dicha enfermedad, ya que como veremos a lo largo de este trabajo, en el Alzheimer (A) el déficit olfatorio está presente mucho antes de que aparezcan las alteraciones neurológicas típicas de cada caso y el deterioro cerebral sea evidente. Esto ayudaría a mejorar tanto la calidad de vida de pacientes que cursan dicha enfermedad, como la de sus familiares.

Palabras clave: Alzheimer, biomarcadores, sistema olfativo, prevención, memoria

2. ABSTRACT

In this work will address everything that refers to Alzheimer's disease and recent research on olfactory biomarkers that could help both early detection and prevention in the development of this disease, since as we will see throughout this document, in Alzheimer's (A) the olfactory deficit is present long before the neurological alterations typical of each case appear and the cerebral deterioration is evident. This early detection would help to improve both the quality of life of patients with this disease, as well as that of their relatives.

Keywords: Alzheimer's, biomarkers, olfactory system, prevention, memory

3. INTRODUCCION: demencia, EA y biomarcadores olfativos

En la actualidad, se considera que los trastornos por demencia son un factor importante de los costes en los sistemas sociales y de atención de la salud, y se han presentado estimaciones preocupantes de la prevalencia futura de dichas demencias. Es de gran interés para los políticos de los países tener una estimación de la contribución de los trastornos de demencia a los costes sociales y de atención médica globales, particularmente de cara a los pronósticos demográficos. Los costes mundiales de la demencia se estimaron a partir de cifras de prevalencia para diferentes regiones y estudios de coste de enfermedad de países clave utilizando un modelo basado en la relación entre los costes directos de atención por demencia y el producto interno bruto per cápita en cada país. Los costes directos mundiales de la demencia en 2003 se estiman en 156 mil millones de dólares en el escenario principal basado en una prevalencia mundial de 27,7 millones de personas con demencia (análisis de sensibilidad: 129-159 mil millones de dólares). El 92% de los costes se encuentran

en las economías avanzadas con el 38% de la prevalencia. Aunque existe cierta incertidumbre al respecto, resulta evidente que los costes mundiales son sustanciales y el aumento esperado de personas mayores en los países en desarrollo presenta un gran desafío (Wimo et al., 2006).

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más frecuente de demencia en los ancianos y afecta al 20% de las personas de edad superior a 80 años. Se trata de un trastorno degenerativo, de carácter progresivo y, hasta ahora, incurable, que origina un deterioro cognitivo y funcional grave de la persona afectada. La repercusión sobre los cuidadores también es muy alta, y da lugar a la sobrecarga de éstos. Los cambios sociodemográficos de las últimas décadas, con un aumento de la tasa de población anciana muy notable, han dado lugar a un crecimiento importantísimo del número total y relativo de personas mayores que convierten a la EA en un problema social y sanitario de primera magnitud (Martín-Carrasco, 2009).

Dicho lo anterior, y observando que la creciente magnitud del problema de las demencias y los problemas neurodegenerativos resulta verdaderamente preocupante, tanto a nivel social y económico, como a nivel personal, en cuanto a la calidad de vida de las personas que padecen algún tipo de demencia y la de sus familiares, existe elevado interés por encontrar una solución a dicha problemática y disminuir de esta forma esos costes y problemas sociales y de salud.

En el siguiente trabajo se plantea la existencia de unos biomarcadores olfativos que resultan de gran interés para las investigaciones recientes de personas con Alzheimer, y que gracias a los cuales se puede llevar a cabo una detección precoz de dicha enfermedad, mejorando así tanto la calidad de vida de los pacientes como todas las consecuencias que generan dichas demencias en la sociedad.

La mayor parte de investigaciones y datos que se tienen con respecto a las alteraciones cerebrales que se producen en la enfermedad del Alzheimer han sido obtenidas, sobre todo, de estudios post-mortem de personas que cursaban dicha enfermedad.

El sentido del olfato, que ha sido estudiado por su significado biológico y evolutivo, es actualmente uno de los focos de interés en las investigaciones sobre envejecimiento normal y patológico. Los últimos desarrollos científicos apuntan a una relación inversamente proporcional entre edad y sensibilidad olfatoria. En ciertas enfermedades neurodegenerativas, este declive sensorial es uno de los primeros síntomas del trastorno y correlaciona con la progresión de la enfermedad. Estos estudios se han basado especialmente en Alzheimer y

de Parkinson (Fusari Santillo y Molina Arjona, 2009).

Además, en la actualidad el avance en los estudios de los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer resulta clave, tanto para el diagnóstico precoz como para ofrecer calidad de vida a los pacientes que la padecen. En la última década, con la finalidad de realizar un diagnóstico más precoz y específico, se han propuesto unos nuevos criterios de investigación para la EA. El principal cambio respecto a los ya establecidos criterios del National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorder Association, es que la presencia de deterioro significativo de la memoria episódica, independientemente del grado de pérdida funcional, junto con la presencia de un biomarcador anormal, son suficientes para el diagnóstico de EA probable. De forma resumida, la aplicación de los nuevos criterios permite diagnosticar la EA cuando existe un déficit de memoria episódica, junto con una atrofia del hipocampo detectada por resonancia magnética (RM), o la alteración característica de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR), acúmulo de amiloide detectado por la tomografía por emisión de positrones o presencia de una mutación autosómica dominante para la enfermedad (Molinuevo et al., 2012).

Estos biomarcadores son indicadores biológicos cuya presencia e intensidad se puede relacionar con el desarrollo de una enfermedad u otra. Antes de que un biomarcador pueda usarse en la práctica clínica habitual, debe ser validado. Para ello, se requieren múltiples y largos estudios con grandes grupos de personas para poder llegar a establecer, de manera fiable, si la presencia del biomarcador está indicando la existencia de una enfermedad (Martínez-Rivera et al., 2008).

Por tanto, el biomarcador ideal debería: detectar una característica fundamental de la neuropatología de la enfermedad, haber sido validado en casos confirmados mediante estudio neuropatológico, tener una sensibilidad y especificidad superior al 80% para distinguir respecto a otras demencias y ser fiable, reproducible, no invasivo, fácil de realizar y accesible económicamente. Algunos de estos biomarcadores ya han comenzado a incluirse en los criterios diagnósticos más recientes de la EA (Baker, 2016).

4. NEUROANATOMIA DEL SISTEMA OLFATIVO

4.1 Sistema olfativo

Etcheverry, premio nobel de fisiología o medicina 2004, en su obra “El cerebro que huele”, se refiere al olfato como un sentido algo olvidado, aunque se sabe que resulta esencial para los animales, cuya alimentación y supervivencia depende de la identificación de los olores. Los olores resultan tan difíciles de describir que lo hacemos recurriendo a analogías, confirmando el escaso valor que les asigna nuestra cultura. Contamos con palabras que designan una gama muy vasta de matices de colores, pero ninguna que denote tonos y tintes de un olor (Etcheverry, 2005).

El olfato es la sensación química de los olores gaseosos a los que se hace referencia coloquialmente como la capacidad de oler. El nervio olfatorio (el par craneal uno) en coordinación con otras estructuras neuroanatómicas en los conductos nasales, los neurotransmisores y la corteza cerebral es responsable de llevar a cabo este intrincado proceso químico sensorial. En los seres humanos, el olfato se acopla estrechamente a otras funciones complejas como el gusto y la formación de memoria involuntaria. Desde un punto de vista evolutivo, un sentido del olfato intacto es fundamental para evaluar, por ejemplo, la seguridad de las sustancias ingeribles, evaluar un peligro inminente, así como poder desenvolverse en las relaciones sociales. La capacidad de percibir y detectar olores tiende a disminuir con el envejecimiento normal. En un entorno clínico, los cambios en el olfato pueden representar la presentación inicial de la patología subyacente y justificar una evaluación médica exhaustiva (Branigan y Tadi, 2019).

Más concretamente, el sentido del olfato depende de la interacción de los estímulos olorosos con el epitelio olfatorio. En concreto, las moléculas olorosas se detectan cuando alcanzan la membrana o epitelio olfatorio, situado en la parte superior de cada fosa nasal. Esta membrana es un área sensible de aproximadamente 4-6 cm² en cada orificio nasal, y contiene unos 10-20 millones de neuronas receptoras olfatorias, cuya misión es la de enviar mensajes directamente al bulbo olfatorio. Cada neurona (bipolar) está cubierta al menos por 10 cilios que se proyectan hacia una capa mucosa situada en la región más superficial de la membrana olfatoria. Dichos cilios poseen el patrón ‘nueve más dos de los microtúbulos’ y carecen de movilidad. Estos cilios incrementan la superficie funcional y, por tanto, la capacidad de detección, a 22 cm².

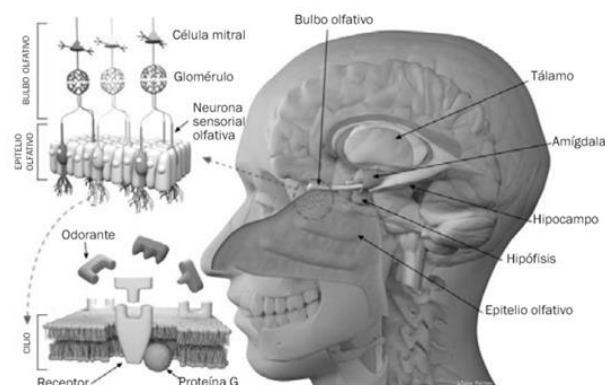
Los receptores olfatorios se localizan sobre los cilios de las neuronas maduras y se supone que aproximadamente son codificados por 1.000 genes diferentes. Se piensa que están especializados en las moléculas de proteínas receptoras. Los receptores de los cilios transforman las señales químicas de los distintos aromas en respuestas eléctricas. Cada neurona olfatoria expresa un único tipo de receptor. Una anosmia específica podría ser el resultado de la incapacidad, por parte de los cilios, de sintetizar la proteína apropiada (Fusari Santillo y Molina Arjona, 2009).

4.2 Procesos olfativos

En la nariz se halla el área de recepción de estímulos químicos olorosos, el epitelio olfativo, un tejido delgado que recubre los huesos de la cavidad nasal. En este epitelio se sitúan millones de células con forma bipolar: las neuronas sensoriales olfativas. Cada una de estas neuronas dirige una prolongación dendrítica que termina en 20-30 cilios hacia la mucosa que recubre la parte superior de la cavidad nasal, lo que permite aumentar la superficie de contacto entre la neurona y el mundo exterior. En estos cilios es donde ocurre la interacción inicial entre el compuesto volátil y el sistema nervioso.

Los receptores olfativos situados en estos cilios son proteínas plegadas, con una forma y tamaño específico, en los que encajan las moléculas de olor y es donde comienza el proceso real de transducción química.

Estos receptores están acoplados a una proteína G (GPCR, por sus siglas en inglés), por lo que cuando la molécula odorante encaja con el receptor, la proteína G se libera. Una vez que una molécula odorante se ha unido con su receptor específico, se inicia una cascada de eventos que transforma la energía química de la unión en una señal eléctrica (es decir, un cambio en el potencial de membrana de las neuronas sensoriales olfativas (Lopez-Mascaraque y Alonso, 2017).



Fuente: Fortes, tomada de (Lopez-Mascaraque y Alonso, 2017).

4.3 Percepción olfativa

Mientras que la visión depende de una gran variedad de receptores relacionados, el olfato depende de un gran número de receptores que pertenecen a múltiples familias. Es probable que la dimensión y diversidad del repertorio de receptores haya surgido para facilitar la detección y discriminación de la gran cantidad de olores que encuentran los animales en sus entornos. Recientemente se han descubierto nuevas familias de receptores de olores tanto en mamíferos como en insectos, y actualmente se están explorando sus funciones funcionales (Su et al., 2009).

Principalmente, todos los olores que un individuo percibe deben llegar a la cavidad nasal, sea por vía orto nasal o por vía retronasal. Luego, las moléculas químicas de olor deben atravesar una delgada capa de moco de 1 mm de espesor, situada en la parte superior de las fosas nasales, para llegar a los receptores olfatorios (Fuentes et al., 2011).

Las pequeñas células sensoriales distribuidas en el epitelio olfatorio tienen dos prolongaciones, una periférica gruesa y una delgada y central que se proyecta a través de la membrana basal. De la gruesa se origina un número variable de cortos folículos olfatorios que constituyen la fila olfatoria amielínica y a su vez forman pequeños fascículos. Estas diminutas fibras penetran en la cara ventral del bulbo olfatorio. La fila olfatoria constituye el nervio olfatorio. La terminal de dicho nervio es el bulbo olfatorio. La sustancia gris dentro de él alberga distintos tipos de células nerviosas que hacen sinapsis con las fibras olfatorias. Cerca de la porción caudal del bulbo se encuentran diseminados grupos de neuronas de tamaño medio que forman el núcleo olfatorio anterior. Algunas de estas células de este núcleo se encuentran a lo largo de los tractos olfatorios, y sus dendritas pasan entre las fibras del tracto olfatorio, de la cuales reciben impulsos. Se supone que estas neuronas sirven como parte de un mecanismo de refuerzo para los impulsos olfatorios. Por su parte, los axones penetran en el tracto olfatorio como fibras olfatorias secundarias y desde este punto se transmiten a la región olfatoria de la corteza cerebral que los interpreta como olores, originando las sensaciones olfatorias. El olfato parece ser el único de los sistemas sensoriales en que los impulsos llegan sin haber hecho escala en el hipotálamo (Quiroz Marcial, 2010).

4.4 Evaluación del olfato

Los médicos habitualmente no evalúan el olfato por no considerarlo útil o relevante para el diagnóstico y por el desconocimiento de la existencia de test específicos para identificar sus alteraciones. Sin embargo, existe evidencia clínica de que la presencia de

hiposmia o anosmia precede con mucha frecuencia, incluso por décadas, la aparición de enfermedades neurodegenerativas paradigmáticas como la enfermedad de Parkinson y Alzheimer. Por tanto, disponer de un método para identificar defectos olfatorios es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de estas enfermedades (Miranda y Pérez, 2006)

La medición de la olfacción en la práctica clínica dependerá tanto de la colaboración del paciente, como de otros factores, como su nivel de instrucción, características culturales, edad y sexo, hábitos como tabaquismo o uso de drogas, y patologías generales y otorrinolaringológicas. Por lo general, los pacientes no suelen ser conscientes de su pérdida de olfato hasta que no se les pasan pruebas para ello. Los exámenes que evalúan el olfato pueden clasificarse en tres tipos:

- Exámenes psicofísicos, en los que se requiere la cooperación del paciente para reconocer el estímulo olfatorio.
- Exámenes electrofisiológicos, que miden los cambios en los receptores cerebrales a un estímulo eléctrico inducido.
- Exámenes psicofisiológicos, que estudian las respuestas del sistema nervioso autónomo a un estímulo olfatorio, como cambios en la frecuencia cardíaca y respiratoria y otros.

Los exámenes psicofísicos se consideran subjetivos y los electrofisiológicos y psicofisiológicos, se consideran objetivos. Los psicofísicos, como los test de identificación, son los más empleados en clínica por su facilidad de ejecución y coste. El paciente debe identificar el olor de una lista con nombres o imágenes. Se prefieren en este caso los test con alternativas múltiples que facilitan la identificación. Los test miden a qué concentración puede ser detectado un olor (límite de detección) y su identificación (límite de reconocimiento). En cuanto a las pruebas objetivas, en la práctica no se encuentran disponibles con facilidad, y aún hay algunas en etapa experimental. Una de ellas es el electroolfatograma (EOG) que requiere la instalación de un electrodo en el neuroepitelio, lo que provoca gran incomodidad al paciente. Permite obtener potenciales eléctricos en respuesta a una estimulación olfatoria. No obstante, su poco uso clínico, es de gran utilidad en la investigación de la transducción olfatoria a nivel de la mucosa (Carrillo et al., 2017).

Existen varios test olfatorios actualmente en uso, de los cuales destaca el UPSIT (Test de investigación del olfato de la Universidad de Pennsylvania), que evalúa 40 fragancias y en uso principalmente en Estados Unidos y en países de Europa como Inglaterra, y el Sniffin Stick Test, desarrollado por Hummel en Alemania. Este último consiste en 12 olores comunes que son presentados a las personas y cuya aplicación no demora más de cuatro minutos.

Para este test, es considerado anormal reconocer menos de 10 olores, pero esto varía según el sexo y la edad del paciente. En general la mujer tiene mejor olfato que el hombre (Miranda y Pérez , 2006).

Tabla 3. Exámenes que miden la función olfatoria

Subjetivos
- Test psicofísicos:
- Ortonasales
UPSIT, SinffinStick Test y otros
- Retronasales
Polvo estandarizado, Candy smell test
Objetivos
- Test electrofisiológicos
Electroolfatograma
Potenciales evocados quemosensoriales
- Test psicofisiológicos
Olfatometría por método poligráfico
- Pruebas de imagen funcionales

Fuente: tomada de (Miranda y Pérez, 2006)

5. ALZHEIMER

5.1 ¿Qué es el Alzheimer?

La enfermedad del Alzheimer (EA) es un tipo de lesión cerebral orgánica cuya etiología es desconocida y que es más propensa en personas de edad avanzada o cuyos familiares también padecen Alzheimer.

La EA se caracteriza principalmente por una atrofia cerebral difusa (disminuye su tamaño y su actividad fisiológica) que ocasiona un deterioro continuo de varias funciones mentales y se manifiesta por una pérdida progresiva de la capacidad de pensamiento abstracto, por la imposibilidad de asimilar nuevos conocimientos y de expresarse con claridad y, en última instancia, por la incapacidad funcional en el ámbito social y laboral.

Los trastornos de personalidad, junto con la alteración de la conducta y la pérdida de memoria, suelen ser el motivo principal de consulta médica por parte de los familiares. La EA destruye la red nerviosa de las neuronas del cerebro, siendo estas las unidades estructurales del sistema nervioso y cuya función consiste en procesar la información. En efecto, todo lo que pensamos, sentimos o recordamos depende de la actividad de estas células, que codifican dicha información, la integran y la envían a otras partes del cerebro (Nieto Carrero, 2002).

5.2 Causas de la EA

En 1907, el psiquiatra Alois Alzheimer describió por primera vez los signos patognomónicos de la EA en August D., una mujer de 51 años que había sido ingresada en un sanatorio mental con signos de demencia. Aunque el primer síntoma que mostró la mujer era la idea de que estaba celosa de su marido, pronto también desarrolló una rápida pérdida de memoria. Estaba desorientada en su casa, cargaba cosas de un lado para otro y las escondía. A veces pensaba que alguien estaba tratando de matarla y se ponía a llorar de manera fuerte.

Estaba completamente desorientada en el tiempo y el espacio. A veces verbalizaba que no entendía nada y que todo le resultaba extraño. También presentaba alteraciones en su comportamiento, ya que a veces saludaba de manera agradable al médico que la trataba como si fuera un conocido e incluso le pedía disculpas por no haber completado las tareas del hogar, pero otras veces protestaba en voz alta verbalizando que el médico tenía intenciones de matarla o hierirla. August D. muestra un comportamiento delirante, arrastra su ropa de cama, llama a su marido y a su hija y parece sufrir alucinaciones auditivas. A menudo gritaba durante muchas horas. En el examen histopatológico del cerebro de August D., Alzheimer identificó placas y ovillos neurofibrilares y afirmó que la demencia que padecía esta paciente estaba relacionada con las lesiones que observaba (Stelzmann et al., 1995).

Las causas que originan la enfermedad no han sido del todo elucidadas. Algunos factores de riesgo que han sido asociados con la enfermedad de Alzheimer son los factores genéticos, eventos vasculares, historia de traumatismo en la cabeza, estrés oxidativo, disminución de la producción de óxido nítrico a nivel endotelial y su consecuente inflamación, hipertensión, hiperhomocisteinemia, resistencia a la insulina, diabetes, hipercolesterolemia, obesidad, alteraciones hormonales, factores del estilo de vida (alimentación, actividad física, etc.) y factores psicológicos (González Rodríguez et al., 2016).

Los análisis neuropatológicos de los cerebros confirman el diagnóstico si se observan dos marcas histopatológicas conjuntas: las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Las placas seniles están formadas por el depósito extracelular de los péptidos amiloide (β A), mientras que los ovillos neurofibrilares (NFTs) son un depósito intracelular de la proteína denominada tau. Aunque la EA es una enfermedad mayoritariamente notable (en un 90-95%), un porcentaje entre 5-10% (dependiendo de poblaciones), son variantes genéticas dominantes, denominadas (Alzheimer Familiar Dominante, FAD). Así se han caracterizado tres genes FAD mutantes, presentes en los cromosomas humanos 21, 14 y 1; correspondiendo a la proteína de Precursora del Amiloide (APP), a Presenilina 1 (PS1) y

Presenilina 2 (PS2), respectivamente. Además, se han descrito una serie de variantes alélicas (existentes en la población normal por lo tanto no mutante), de varios genes, que se han caracterizado porque conllevan un aumento de la probabilidad de sufrir esta patología (algunos de estos son: ApoE, Clusterin, PICALM, etc.).

El origen de la enfermedad de Alzheimer no está completamente esclarecido. Dentro de las diversas hipótesis que se ha estado presentando a través de los años, quizás la teoría “amiloidogénica” es la que tiene mayor difusión. Esta teoría se basa en la capacidad de los diferentes genes FAD mutantes descritos para modificar la cantidad de péptido amiloide (β A), y la capacidad de este péptido polimerizado en generar neurotoxicidad, en el nivel celular y, finalmente, a formar de placas seniles en el nivel histopatológico. Además se considera que este péptido debe ser el responsable de generar la disfunción neuronal que, en una segunda acción, genera la hiperfosforilación y la polimerización de la proteína neuronal tau en primer lugar, y después esta variante hiperfosforilada genera los NFT's. (Wandosell, 2014).

5.3 Fases de la EA

Los síntomas en la fase inicial van desde una simple, insignificante, pero a veces recurrente pérdida de memoria hasta una pérdida de la memoria a corto plazo constante y más pronunciada. Se afectan las capacidades para aprender nuevos hechos o crear nuevas memorias. También existen problemas del lenguaje que se caracterizan, principalmente, por una reducción del vocabulario y una disminución en la fluidez de las palabras, aunque el paciente sigue siendo capaz de comunicar adecuadamente las ideas básicas. También aparece torpeza al realizar tareas motoras finas, tales como escribir, dibujar o vestirse, así como ciertas dificultades de coordinación y de planificación. Del mismo modo, otra característica en esta etapa es que la persona se desorienta en la calle y llega a perderse.

Los síntomas de la fase de demencia moderada se caracterizan porque los problemas del lenguaje son cada vez más evidentes debido a una inhabilidad para recordar el vocabulario, lo que produce frecuentes sustituciones de palabras erróneas (parafasia). Las capacidades para leer y escribir también van empeorando progresivamente. Se reduce la habilidad de la persona de realizar sus actividades rutinarias. El paciente empieza a dejar de reconocer a sus familiares y seres más cercanos. La memoria a largo plazo, que hasta ese momento permanecía intacta, se deteriora.

En esta etapa concreta se vuelven más notorios los cambios en la conducta. Las manifestaciones neuropsiquiátricas más comunes son las distracciones, el desvarío y los

episodios de confusión al final del día, así como la irritabilidad y la labilidad emocional, que incluyen llantos o risas inapropiadas, agresión no premeditada e incluso la resistencia a las personas a cargo de sus cuidados. En aproximadamente el 30 % de los pacientes aparecen ilusiones en el reconocimiento de personas. También puede aparecer incontinencia urinaria.

En la demencia avanzada, la enfermedad provoca deterioro de masa muscular y se pierde la movilidad, lo que lleva al paciente a un estado de encamamiento, incapacidad de alimentarse por sí mismo. El lenguaje se torna severamente desorganizado llegando a perder completamente. A pesar de ello, se conserva la capacidad de recibir y enviar señales emocionales. Los pacientes no podrán realizar ni las tareas más sencillas por sí mismos y requerirán constante supervisión, quedando así completamente dependientes. Es frecuente ver extrema apatía y agotamiento. El paciente con Alzheimer no muere por la enfermedad, sino por infecciones secundarias (Albert Cabrera et al., 2014).

5.4 Factores de riesgo y prevención en la EA

El envejecimiento comienza con la vida misma, es parte de ella y con ella termina. Es la transformación de cualquier aspecto de la realidad que acontece en el proceso de interacción con el medio. La ancianidad es la fase final de la vida, es un proceso progresivo, intrínseco y universal que con el tiempo ocurre en todo ser vivo a consecuencia de la interacción de la genética del individuo y su medio ambiente.

De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el envejecimiento como: “El deterioro de las funciones progresivo y generalizado, que produce una pérdida de respuesta adaptativa al estrés y un mayor riesgo de sufrir enfermedades relacionadas con la edad”.

En el 2013 se estimaron 44 millones de personas que sufren de demencia a nivel mundial, con 7,6 millones de nuevos casos anualmente. El número de personas con demencia se duplicará cada 20 años, para alcanzar los 76 millones en el 2030 y los 135 millones en el 2050 en todo el mundo, incremento que será más marcado en las regiones en vías de desarrollo que en las regiones desarrolladas (Espín Falcón, 2020).

La EA se reconoce como un desorden neurológico degenerativo, pero en los últimos años se ha discutido la asociación entre ésta (EA) y la demencia vascular, ya que se habla que la EA es iniciada por mecanismos vasculares, por lo que se plantean que ambas tienen los mismos factores de riesgo como son: diabetes mellitus, episodios isquémicos,

hipertensión arterial, hábito de fumar, alcoholismo, arteriosclerosis y otros. Estos factores de riesgo cardiovasculares se saben que están asociados con un riesgo incrementado de desarrollar demencia, pero aún no se conoce cuál de ellos es el que más pesa como tal, de los cuatro, parece ser, como indican en algunos estudios, que la Diabetes Mellitus y la obesidad fueron más consistentes. También se habla de un impacto en la sustancia blanca cerebral asociado a la edad cuando estos factores de riesgos están presentes, lo cual se relaciona con un peor rendimiento en la función ejecutiva, atención y el lenguaje, y en muchos estudios se ha confirmado un declinar en el rendimiento cognitivo general (Romero et al., 2014).

En cuanto a la prevención, existen varios factores que influyen en el desarrollo de dicha enfermedad. Tener en cuenta dichos factores sería muy importante para la prevención de la EA. Importantes investigaciones han demostrado poca probabilidad de padecer demencias en personas que presentan un nivel de escolaridad o intelectual elevado, como respuesta a sus reservas cognitivas que le permiten tener una funcionabilidad más alta lo que hace que sea más difícil su aparición. Un factor de riesgo que aumenta la probabilidad de padecer EA es el hábito de fumar, aunque esta afirmación es controvertida, algunos estudios han visto una asociación del 100 % de incremento del riesgo de la demencia tipo Alzheimer en personas fumadoras, otros estudios asocian al hábito de fumar al bajo riesgo de aparición de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de párkinson y algunos subtipos de demencia. Otro factor de riesgo relacionado es la diabetes tipo 2, este se ha asociado con la EA ya que comparten mecanismos celulares y moleculares. La resistencia a la Insulina es el vínculo entre ambas enfermedades, pues la presencia de diabetes en los primeros años de vida duplica el riesgo de padecer demencia. Debido a esta fuerte relación, entre la diabetes tipo II y la EA, algunos investigadores y clínicos sugieren que la enfermedad de Alzheimer podría ser considerado como diabetes tipo 3 (Terrado et al., 2018).

6. RELACION ENTE LA PERCEPCION OLFATIVA Y LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Unos veinte años antes de que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad de Alzheimer, empiezan a producirse alteraciones en el cerebro. Los investigadores buscan métodos que permitan detectar el trastorno de forma precoz. Combinar pruebas psicológicas con el análisis de biomarcadores del líquido cefalorraquídeo y la exploración cerebral mediante tomografía por emisión de positrones parece el método más fiable. No obstante, el primer procedimiento es invasivo y el segundo es caro. Los científicos

investigan otros métodos para detectar el alzhéimer en etapas de evolución tempranas, como es la exploración ocular, el análisis de sangre o el examen de las células inmunitarias (Gebhardt, 2020).

En la actualidad el sentido del olfato y la disfunción olfativa están despertando mucho interés y esperanza como diagnóstico temprano de la EA.

Según Connelly et al., (2003), la disfunción olfativa está presente en una serie de trastornos neurológicos, incluida la enfermedad de Alzheimer (EA), la esquizofrenia, la esclerosis múltiple (EM) y enfermedad de Parkinson idiopática (EP). En la EP, la prevalencia de la pérdida del olfato es mayor que la prevalencia del temblor, un signo motor cardinal de la enfermedad.

Las pruebas olfativas en este caso son muy útiles para diferenciar la EA de un trastorno afectivo mayor, y la EP de trastornos como la parálisis supranuclear progresiva y el temblor esencial (Connelly et al., 2003).

6.1 Biomarcadores y olfato

Hasta hace bien poco, el diagnóstico del Alzheimer se fundamentaba en criterios clínicos y se consideraba que la enfermedad se iniciaba cuando aparecían los síntomas. En la actualidad, el diagnóstico médico de la enfermedad aún sigue siendo clínico, es decir, basado en la presencia de síntomas. No obstante, gracias a la información obtenida a través del estudio de biomarcadores, ahora sabemos que esta enfermedad tiene una fase previa silenciosa, llamada la fase preclínica. Esto significa que los daños cerebrales comienzan décadas antes de que se manifiesten los primeros síntomas (Fundación Pasqual Maragall, 2019).

El descubrimiento y el desarrollo de biomarcadores para la investigación clínica, así como el diagnóstico y la monitorización de terapias en ensayos clínicos han avanzado rápidamente en áreas clave de la medicina, especialmente la oncología y las enfermedades cardiovasculares, lo que permite una detección temprana rápida y respalda la evolución de la medicina de precisión guiada por biomarcadores.

En la enfermedad de Alzheimer (EA), los avances en la identificación y validación de biomarcadores, incluyendo la del líquido cefalorraquídeo y los marcadores PET de las proteínas amiloide- β y tau, son muy precisos para detectar la presencia de cambios patofisiológicos y neuropatológicos asociados a la EA. Sin embargo, el alto costo, la

accesibilidad insuficiente y la invasividad de estos ensayos, limitan su uso como herramientas viables de primera línea para detectar patrones de fisiopatología. Por lo tanto, se necesita un enfoque de múltiples etapas y niveles, que dé prioridad al desarrollo de una prueba de detección inicial para excluir de estas pruebas el gran número de personas con déficits cognitivos que no demuestran evidencia de la fisiopatología subyacente de la EA (Hampel et al., 2018)

En resumen y, según lo mencionado anteriormente, la disfunción olfatoria, como biomarcador podría llegar a ser de gran utilidad para el diagnóstico temprano de las enfermedades neurodegenerativas, debido a su carácter no invasivo. Por ejemplo, la presentación de las pruebas olfativas, mencionadas en el punto 4.4 *Evaluación del olfato*, a personas mayores de 65 años o con antecedentes familiares de Alzheimer o algún indicio de poder padecer EA, podrían llegar a ser un buen abordaje para dicha detección precoz, ya que basándose en los resultados y lo indicado en los biomarcadores olfativos de los pacientes según esas pruebas, se podría anticipar un diagnóstico y por ende un tratamiento que disminuyera, tanto los síntomas como las consecuencias que tendrá la enfermedad en el futuro de dicha persona y sus familiares.

6.2 Disfunción olfatoria en el Alzheimer y la memoria

La evidencia científica indica que el olfato tiende a declinar con la edad y esta alteración de las propiedades olfatorias afecta sobre todo a los mayores de 65 años, mayormente a los hombres ya que las mujeres parecen tener mejor capacidad olfatoria. Los niños son menos afectados. Los trastornos del olfato son hechos comunes en la práctica otorrinolaringológica y neurológica (Carrillo et al., 2017).

El déficit olfativo se ha descrito en varias enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer y la enfermedad de Parkinson (EP), así como en el envejecimiento normal, como se ha mencionado anteriormente. Se pueden encontrar alteraciones en el olfato en tres áreas diferentes: identificación de olores, reconocimiento y umbral de detección. Un estudio multicéntrico que incluyó a 400 pacientes con EP informaron una pérdida significativa de olfato en hasta el 96% de los casos. Además, la hiposmia puede estar presente en el curso de la enfermedad de manera muy temprana, y ha sido reconocido como síntoma premotor (Martínez-ramírez et al., 2014).

En cuanto a la memoria, sabemos que la información olfativa se procesa en la corteza olfatoria primaria que tiene una conexión directa con la amígdala y el hipocampo. La

primera se relaciona con la memoria emocional, mientras que el hipocampo se encarga de la memoria y el aprendizaje, por lo que ambos tienen un potencial enorme para evocar recuerdos. Cuando el aroma llega al cerebro, la amígdala conecta ese aroma con una emoción y el hipocampo relaciona ese olor con un recuerdo en la memoria. Una vez procesada dicha información, la amígdala la envía a otras áreas del cerebro (hipotálamo, relacionado con el procesamiento hormonal), y a la corteza frontal, que en humanos está considerada como el área secundaria del procesamiento olfativo. De este modo, los recuerdos asociados a olores no lo son tanto a hechos o acontecimientos, sino más bien a las emociones que dichos olores pudieron haber provocado. Además, se sabe que determinados olores pueden cambiar el humor de las personas, despertar emociones o evocar recuerdos, por lo que el olfato tiene unas implicaciones sociales y emocionales muy importantes (López-Mascaraque y Alonso, 2017).

En conclusión, diagnosticar la EA en etapas prodrómicas, cuando hay cambios cerebrales subyacentes a EA, pero aún no se ha desarrollado la demencia, podría incidir en mejorías en la intervención y en retrasar la aparición de los síntomas demenciales. Por ende, es crucial estudiar el deterioro cognitivo leve (DCL), fase que precede a EA. Delimitar sus manifestaciones, criterios diagnósticos y su relación con EA es fundamental para identificar a aquellas personas que tienen mayor riesgo de progresar a EA. El estudio de las alteraciones cognitivas y biomarcadores de DCL y EA es la base para realizar diagnósticos diferenciales oportunos. La evaluación neuropsicológica es fundamental para determinar perfiles cognitivos y evaluar la progresión de la enfermedad. Una memoria episódica deficiente es la primera manifestación en DCL amnésico. Si la persona progresa a EA, este déficit se vuelve más severo inhabilitando la recuperación de la información. Otras funciones como la atención, el lenguaje, las capacidades visuoespaciales, razonamiento, y la flexibilidad mental pueden también estar afectadas en DCL, deteriorándose progresivamente en EA hasta deteriorar severamente la autonomía de la persona. El estudio de los biomarcadores químicos, estudios con neuroimagen y biomarcadores en sangre ha permitido establecer los procesos patológicos subyacentes en DCL y EA y junto con la evaluación neuropsicológica constituyen el enfoque más eficaz para el diagnóstico precoz (USMA, 2017).

Esta detección precoz de EA es importante ya que, en la EA, el déficit cognitivo característico se encuentra en la memoria episódica. La memoria episódica se refiere al conocimiento consciente de eventos que han sido experimentados previamente y los contextos en los que han ocurrido. A parte de esta alteración en la memoria episódica a corto y largo plazo, hay un déficit en la capacidad de aprendizaje y recuerdo de la información nueva (amnesia anterógrada). Esta dificultad muchas veces se expresa en una curva de aprendizaje

plana en las pruebas de memoria episódica, en un déficit importante en el recuerdo libre y en una pérdida de la información ya aprendida más rápida incluso que en otras demencias. Los fallos en la consolidación de la información nueva provocan una alteración en la recuperación de la información a largo plazo, por ende, el individuo no se beneficia de claves semánticas. Además, los déficits en la inhibición de la información ocasionan que la persona cometa errores de intrusión (recordando elementos que no se le presentaron) y perseveración (repetir elementos que ya había dicho antes). Como resultado, comete fallos significativos en el reconocimiento de los estímulos.

Estos fallos cognitivos están presentes tanto para la memoria verbal como para la visual. A medida que avanza la enfermedad son aparentes los olvidos relacionados con la memoria episódica autobiográfica reciente. Otros sistemas de memoria, como la memoria procedimental (sistema implicado en las habilidades para realizar una tarea) se conservan hasta fases más avanzadas de la enfermedad. En EA, conforme va desarrollándose la enfermedad, también se ven afectadas funciones como el lenguaje, las capacidades visuoespaciales, la atención y las funciones ejecutivas (USMA, 2017).

Una detección precoz gracias a los biomarcadores, como se ha mencionado anteriormente, ayudaría en el abordaje, tanto de este trastorno, así como en el de otras demencias afines, que requieren una estrategia multidimensional que puedan afrontar las diversas necesidades que plantea el enfermo y su familia. En ausencia de un tratamiento farmacológico curativo a lo largo de los años, han ido surgiendo intervenciones psicosociales dirigidas a optimizar la función del enfermo y apoyar a la familia en su cuidado, técnicas muy diversas en cada uno de los ámbitos de investigación (cognitivo, conductual, ambiente y familiar) (Francés et al., 2003).

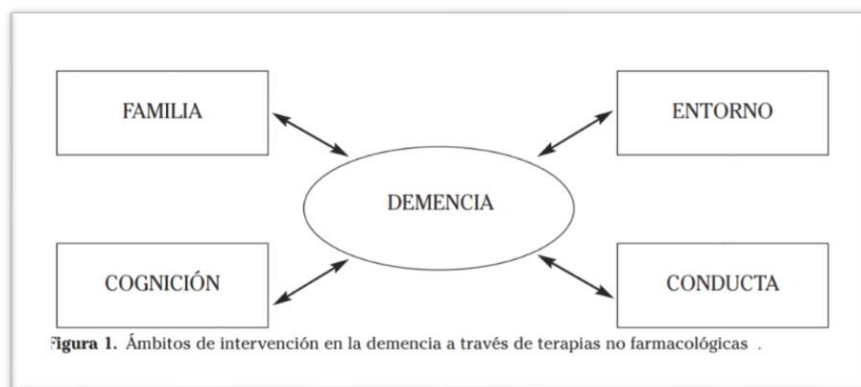


Figura 1. Ámbitos de intervención en la demencia a través de terapias no farmacológicas .

Fuente: Tomada de (USMA, 2017)

Tabla 1. Clasificación de los tratamientos no farmacológicos en las demencias⁵⁹.

1. Programas de estimulación y actividad.
- Terapia de orientación a la realidad
- Reminiscencia
- Musicoterapia
- Actividad física
- Programa de psicoestimulación integral
2. Reestructuración ambiental.
3. Técnicas de modificación de conducta.
4. Programas para familiares.
5. Entrenamiento en capacidades cognitivas específicas.
6. Nuevas intervenciones.
- Programas interactivos con ordenadores
- Programa intergeneracional (metodología Montessori)

Fuente: Tomada de (USMA, 2017)

7. CONCLUSIONES

La información que nos proporcionan los biomarcadores puede llegar a ser definitiva para la prevención del Alzheimer. El objetivo es frenar o retrasar la evolución hacia la demencia en aquellas personas que todavía no presentan síntomas evidentes, pero en las que su cerebro ya está experimentando cambios.

A parte de los biomarcadores olfativos, cabe destacar que existen otros, como por ejemplo los biomarcadores químicos en líquido cefalorraquídeo, los genéticos (alelos del gen que decodifica la apolipoproteína E APOE) y los de neuroimagen (resonancia magnética), que también están proporcionando resultados alentadores.

Actualmente, los investigadores siguen buscando nuevos biomarcadores tanto olfativos como otros, de la enfermedad de Alzheimer, a la vez que estudian si los cambios en los niveles de proteína beta-amiloide y tau pueden detectarse mediante técnicas más sencillas, como análisis de sangre o de orina.

Aunque aún queda mucho por estudiar en lo que respecta a los biomarcadores, como se ha mencionado anteriormente, sabemos que se empiezan a alterarse mucho antes de la aparición de los síntomas. No obstante, no todas las personas que presentan alguna alteración en los biomarcadores descritos terminan desarrollando la enfermedad. Así, un 20% de la población de 60 años y un 30% de la de 80 años tendrían amiloidosis cerebral (acumulación de la proteína beta-amiloide en el cerebro, típicamente presente en las personas con Alzheimer), pero una buena parte de ellas no llegaría a desarrollar síntomas de demencia. Todavía no se conoce las razones de ello. La investigación sigue buscando respuestas (Fundación Pasqual Maragall, 2019).

Teniendo en cuenta las pruebas olfativas comentadas anteriormente, queda seguir estudiando y probando que el sentido del olfato se ve afectado mucho antes de que aparezcan otras alteraciones neurológicas típicas de cada caso y el deterioro cerebral sea evidente, y poder trabajar sobre ellos para llegar a un diagnóstico, y posterior tratamiento, precoz y eficiente.

8. REFERENCIAS

- Albert Cabrera, M. J., Martínez Pérez, R., Gutiérrez Ravelo, A., Hakim Rodríguez, D., y Pérez Davison, G. (2014). Pathogenesis and current treatment of Alzheimer's disease. *Revista Cubana de Farmacia*, 48(3), 508–518.
- Baker, K. G. (2016). Evaluation of DSM-5 and IWG-2 criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Diagnosis*, 3(1), 9–12.
- Branigan, B., & Tadi, P. (2019). Physiology, Olfactory. In *StatPearls*.
- Carrillo, B., Carrillo A, V., Astorga, A. y Hormachea, D., F. 1. (2017). Diagnóstico en la patología del olfato: Revisión de la literatura Diagnosis in smell pathology: Literature review. In *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* (Vol. 77).
- Connelly, T., Farmer, J. M., Lynch, D. R., & Doty, R. L. (2003). Olfactory dysfunction in degenerative ataxias. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74(10), 1435–1437.
- Espín Falcón, J. C. (2020). Factores de riesgo asociados a pacientes con enfermedad de Alzheimer y sus cuidadores principales. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 36(1), 1–18.
- Etcheverry, G. J. (2005). El cerebro que huele. *MEDICINA*, 65(2).
- Francés, I., Barandiarán, M., Marcellán, T., y Moreno, L. (2003). Psychocognitive stimulation in dementias. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 26(3), 405–422.
- Fuentes, A., Fresno, M. J., Santander, H., Valenzuela, S., Gutiérrez, M. F., y Miralles, R. (2011). Sensopercepción olfatoria: Una revision. *Revista Medica de Chile*, 139(3), 362–367.

- Fusari Santillo, A., y Molina Arjona, J. A. (2009). Olfato, envejecimiento fisiológico y enfermedades neurodegenerativas: II. Envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas. *Revista de Neurología*, 49(07).
- Gebhardt, U. (2020). Detección precoz del Alzheimer. *Mente y Cerebro*, 101.
- González Rodríguez, L. G., Palmeros Exsome, C., González Martínez, M. T., Pérez Ávila, M. de la L., y Gutiérrez López, M. (2016). Factores dietéticos y nutricionales en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Salud Pública y Nutrición*, 15(1), 27–37.
- Hampel, H., O'Bryant, S. E., Molinuevo, J. L., Zetterberg, H., Masters, C. L., Lista, S., Kiddle, S. J., Batrla, R., & Blennow, K. (2018). Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: mapping the road to the clinic. *Nature Reviews Neurology*, 14(11), 639–652.
- Martín-Carrasco, M. (2009). Concepto de biomarcador de EA. *Psicogeriatría*, 1(2), 101–114.
- Martínez-ramírez, D., Llorens-arenas, R., Rodríguez-violante, M., Morales-briceño, H., Velázquez-osuna, S., y Calderón-, H. (2014). *Olfactory dysfunction and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease*. 19(4), 183–186.
- Martínez-Rivera, M., Menéndez-González, M., Calatayud, M. T., y Pérez-Piñera, P. (2008). Biomarcadores para la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas. (Spanish). *Archivos de Medicina*, 4(3).
- Miranda C., M., y Pérez J., C. (2006). ¿Por qué evaluar el olfato? y ¿cómo evaluarlo?: implicancias en el diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson: aplicación de un práctico test en población adulta sana y con síntomas parkinsonianos. *Rev. Méd. Clín. Condes*, 17(3), 120–122.
- Molinuevo, J. L., Gispert, J. D., Pujol, J., Rojas, S., Lladó, A., Balasa, M., Antonell, A., Sánchez-valle, R., y Rami, L. (2012). *Index Molinuevo Rev neurologia*. 54(9), 513–522.
- Quiroz Marcial, M. (2010). Semiótica Del Olor. *Facultad de Filosofía y Letras*, 90.
- Romero, J. S., González, M. G., Marante, J. P. D., y Guerra, J. J. L. (2014). Risk factors of the Alzheimer's disease | Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Del Hospital Psiquiatrico de La Habana*, 11(3), 1.

- Stelzmann, R. A., Norman Schnitzlein, H., & Reed Murtagh, F. (1995). An english translation of alzheimer's 1907 paper, "über eine eigenartige erkankung der hirnrinde." *Clinical Anatomy*, 8(6), 429–431.
- Su, C. Y., Menuz, K., & Carlson, J. R. (2009). Olfactory Perception: Receptors, Cells, and Circuits. In *Cell* (Vol. 139, Issue 1).
- Terrado, S., Armand, O., Barthelemy, A., García, G., Fernández, L., Martínez, E., y Cardosa, E. (2016). PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. *Revista Información Científica*, 56(4).
- USMA, I. (2017). Deterioro Cognitivo Leve y Enfermedad de Alzheimer: Revisión de conceptos. *Investigación y Pensamiento Crítico*, 5(2).
- Wandosell, F. (2014). Mecanismos moleculares de la enfermedad de Alzheimer: Causas genéticas y "esporádicas." In *Neuroprotección en enfermedades neuro y heredo degenerativas*.
- Wimo, A., Jonsson, L., & Winblad, B. (2006). An estimate of the worldwide prevalence and direct costs of dementia in 2003. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(3), 175–181.