

Serra, Jorge A.; Domínguez, Raúl O.; Lustig, Eugenia S. de; et. al. (diciembre 2004). *Avance en el diagnóstico de enfermedades neurológicas : Una señal de alerta temprana*. En: Encrucijadas, no. 29. Universidad de Buenos Aires. Disponible en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad de Buenos Aires: <<http://repositorioubi.sisbi.uba.ar>>

Avance en el diagnóstico de enfermedades neurológicas

Una señal de alerta temprana

A las graves consecuencias que ocasionan para las personas que las padecen, algunas enfermedades neurológicas, como el mal de Alzheimer, presentan además otro inconveniente: su detección resulta muy dificultosa y se basa fundamentalmente en la evaluación médica. Luego de años de trabajo, un grupo multidisciplinario de investigadores de la UBA ha logrado un promisorio avance que permitiría diagnosticar y diferenciar entre sí a este tipo de dolencias, a través de un análisis de sangre que mediría el estrés oxidativo de los posibles afectados.

Dr. Jorge A. Serra (CONICET - FFYB, UBA)
Dr. Raúl O. Domínguez (FMED, UBA)
Dra. Eugenia S. de Lustig (CONICET - Inst. Roffo, UBA)
Dr. Enrique R. Marschoff (FCEN, UBA)

Las demencias tipo Alzheimer (DAT) y por arterioesclerosis (demencia vascular, VD) y otros trastornos neurológicos como la enfermedad de Parkinson (PD) pueden ser detectados en el sistema periférico (sangre y plasma) mediante algunas determinaciones químicas que cuantifican el Estrés Oxidativo, lo cual significa el aporte de una variable adicional y nueva para su diagnóstico clínico.

El fenómeno del Estrés Oxidativo, expresado en términos llanos, no es otra cosa que un desbalance entre las sustancias o especies oxidantes (nocivas) y las reductoras (protectoras), desplazado hacia las oxidantes, con potencial capacidad de daño en células y tejidos.

El estudio de 362 sujetos (pacientes, familiares y controles, 198 femeninos, 164 masculinos) en cinco protocolos experimentales, a lo largo de diez años de investigación, posibilitó construir un perfil químico que permite discriminar las distintas dolencias.

En busca de un marcador

El objetivo inicial de esta línea de investigación fue buscar un marcador temprano de estas patologías. La hipótesis primaria de hallar en el sistema periférico alguna medición asociada a patologías neurológicas fue de Eugenia Lustig.

La posibilidad de contar con un test de laboratorio, adiciona una herramienta significativa en el proceso de detección de dolencias neurológicas. Hasta ahora el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, neurodegenerativa y progresiva (básicamente caracterizada por deterioro cognitivo severo) reside fundamentalmente en la evaluación médica. Hoy el método habitual de diagnóstico consiste en estudios clínicos, de laboratorio y radiológicos, y en tests neuropsicológicos que evalúan diversas funciones intelectuales, además de descartar otras dolencias como hipofunción tiroidea, traumatismos cerebrales, tumores,

estados depresivos mayores y otras causas que pueden confundir el diagnóstico. Si bien estas técnicas se han afinado en los últimos tiempos, sólo la autopsia permite obtener la certeza de que el diagnóstico clínico presuntivo había sido el correcto. Así, en la anatomía patológica post-mortem de cerebros de pacientes con Alzheimer se observan extensos y anormales depósitos de la proteína β -amiloide en las neuronas (“las mariposas del alma”, bella y poética metáfora de Ramón y Cajal). En los estadios avanzados de la enfermedad prácticamente desaparece el cuerpo de las células nerviosas de las áreas cerebrales asociadas con las funciones encargadas de las funciones cognitivas.

¿Qué componente en sangre puede alertar sobre la posibilidad de alguna de las patologías neurológicas habituales en la tercera edad? La pregunta lanzada una década atrás llevó a caminos diversos y no faltaron callejones sin salida. Hasta que la medición de un componente enzimático intracelular denominado cobre-zinc superóxido dismutasa (SOD), mostró valores diferentes en sujetos sanos –grupo control–, en relación con otros dos grupos integrados por pacientes neurológicos. Uno de ellos incluía a pacientes con diagnóstico de Alzheimer, y el otro a afectados por demencia vascular. Esta última –no neurodegenerativa– es la genuina arterioesclerosis, en la cual las paredes arteriales se engruesan por depósitos de lípidos y procesos inflamatorios, y pueden llegar a obstruir las arterias provocando macro o microinfartos cerebrales.

Tanto los afectados por Alzheimer como por la demencia vascular mostraban un aumento significativo de la SOD, una de las tres defensas enzimáticas antioxidantes de la célula. Además se halló que sólo en los pacientes con Alzheimer existen dos correlaciones lineales con la edad: la primera es creciente, es decir que se verifica un aumento de la SOD hasta las proximidades de los 70 años, y la segunda, decreciente (una caída de la SOD) a partir de esa edad. Este hecho en los pacientes con Alzheimer es coincidente con: a) La existencia de dos grupos epidemiológicos de la enfermedad: uno con la enfermedad temprana o presenil antes de los 70 años, y otro con tardía o senil, posterior a los 70 años; o bien con, b) Se vincula con etapas sucesivas de procesos relacionados con la edad en el metabolismo del oxígeno y la disminución de actividades enzimáticas.

El segundo paso en la investigación, tuvo en cuenta no sólo a pacientes de Alzheimer sino también a sus familiares. Más precisamente a hermanos e hijos que no mostraban síntomas clínicos de enfermedad en el momento del estudio, así como a los correspondientes grupos control.

Aproximadamente la tercera parte de los hijos/as mostraron un alto nivel de SOD. Si bien en los hijos/as esta proporción es similar a los datos epidemiológicos mundiales que señalan una preponderancia a desarrollar la enfermedad por parte de un tercio de los hijos de pacientes de Alzheimer, no se puede hablar aquí de la misma asociación. Los números no permiten deducir esta relación. En otras palabras, no se puede afirmar si esas personas enfermarán o no en el futuro.

Pero el hecho es que existen diferencias significativas en las distribuciones de SOD entre los familiares de los pacientes afectados por Alzheimer: mientras que en los hermanos/as y en las familias controles sanas las distribuciones presentan las formas típicas de las campanas gaussianas (distribuciones con un modo), en los hijos/as aparece un segundo modo a valores altos de SOD, es decir que presentan una distribución bimodal, diferente de las anteriores. Esto se debe a que la variabilidad de los datos es disímil: en los familiares de pacientes Alzheimer casi toda la variabilidad está aportada por las

diferencias entre individuos, en cambio en las familias control resulta de la suma de las variabilidades individuales y familiares. Este hecho sugiere la existencia de un patrón genético familiar. Por ello se establece un Factor de Riesgo en familiares sanos de pacientes Alzheimer, especialmente hijos/as con altos valores de SOD.

Estudios ampliados

En este escenario de oxidantes y reductores se juegan permanentemente decisiones vitales. Mientras unas sustancias están ocupadas en oxidar moléculas y/o especies, otras acuden a neutralizar esa función para no caer en excesos o desequilibrios que producen el deterioro e incluso la muerte celular a través, entre otros mecanismos, del Estrés Oxidativo. La SOD y las otras dos enzimas antioxidantes a nivel citoplasmático (catalasa y sistema glutatión) funcionan como 'barredoras' o 'limpiadoras' para neutralizar o eliminar los radicales libres del oxígeno, especies con potencial capacidad dañina, y que intervienen en distintos procesos metabólicos normales y patológicos.

Cuanto más se avanzó en las investigaciones, mayores matices se observaron, al igual que ha ocurrido históricamente en todas las áreas de la ciencia. Hasta la década del '70 se adjudicaba a la arterioesclerosis gran parte de las pérdidas de la intelectualidad. En los '90 ese lugar fue ocupado por la enfermedad de Alzheimer. Ahora se están revisando estos conceptos al ampliarse el espectro de conocimientos sobre el deterioro cognitivo, lo que permite circunscribir mejor los campos de estudio.

Posteriormente, la mirada de las investigaciones también fue ampliada. No sólo tuvo en cuenta la medición de la SOD sino también las otras enzimas antioxidantes (catalasa y sistema glutatión) y, desde el punto de vista de los productos, las variables que miden el poder oxidante y la capacidad antioxidante total del plasma, para determinar –en definitiva– la presencia o no de Estrés Oxidativo. En sujetos vivos y sanos las diferentes enzimas antioxidantes desarrollan funciones complementarias y actúan en forma cooperativa y sinérgicamente con otras sustancias (como la vitamina E) para alcanzar niveles adecuados de capacidad antioxidante en el organismo. Por ello es razonable considerar la totalidad de las actividades oxidantes y antioxidantes en una forma integral, a la que se ha denominado Perfil Antioxidante. A partir de allí, los resultados analizados en un modelo estadístico permitieron elaborar un índice numérico y gráfico, que da cuenta del perfil antioxidante característico de sujetos normales y de cada patología. Individualmente medida, la catalasa, por ejemplo, no difiere significativamente en sus valores en sujetos controles con respecto a pacientes con Alzheimer, Parkinson o demencia vascular. Pero si la totalidad de las variables se analizan en conjunto con un modelo matemático-estadístico, es posible discriminar cada una de las dolencias y coincidir en más del 85 por ciento con el diagnóstico clínico.

Las patologías Alzheimer, demencia vascular y Parkinson, que se hallan significativamente asociadas a un estado sistémico de Estrés Oxidativo, pueden ser diferenciadas entre ellas por su característico Perfil Antioxidante, construido a partir de una técnica estadística. De este modo es posible asignar un individuo a un grupo patológico sobre la base de sus valores de laboratorio. Con este Perfil Antioxidante las patologías pueden ser discriminadas claramente, y a su vez diferenciadas de los controles. Gráficamente es posible visualizar la separación de controles y pacientes, así como la discriminación entre los grupos con Alzheimer y demencia vascular. Por otro lado, este perfil sugiere la probable existencia de un mecanismo intermedio para el Parkinson que, si bien resulta claramente separado de los Controles, se superpone en un 60% con los Alzheimer y en un 40% con los demencia vascular. En todas las patologías se

manifiesta una variación significativa de la SOD (hasta 70% de aumento), de allí que se la haya considerado como el marcador líder del Estrés Oxidativo en estas dolencias. Las posibilidades de instrumentar estas técnicas de medición requieren de varios pasos antes de su puesta a punto y uno de ellos es un estudio epidemiológico. La determinación del Perfil Antioxidante no es de complejidad: puede realizarse en un laboratorio de investigación, por simples mediciones espectrofotométricas.

Diabetes también en la mira

El último trabajo se refiere el estudio de pacientes de Alzheimer y demencia vascular que adicionalmente sufrían de Diabetes tipo II (no insulino-dependiente). Ha sido publicado en marzo en el Journal of the Neurological Sciences y muestra el marcado interés que presenta esta línea de investigaciones en la comunidad científica: ha sido ubicado en el décimo lugar entre los veinticinco papers de neurociencias más leídos durante la primera mitad del año en curso.

En la diabetes, caracterizada por el aumento de glucosa en sangre, se enmascaran las diferencias del Perfil Antioxidante. ¿Un ejemplo? Si una persona padece Alzheimer y diabetes concomitante (o sobreimpuesta, es decir, ambas patologías al mismo tiempo) mostrará valores más cercanos a los grupos control, aunque igualmente estará ubicado dentro de parámetros considerados patológicos. Se presenta aquí un efecto de enmascaramiento del Perfil Antioxidante en pacientes dementes con diabetes concomitante puede deberse a un efecto de la diabetes per-se, y/o a las drogas hipoglucemiantes que se emplean para su tratamiento (especialmente sulfonilúreas); por ahora no se puede afirmar ni refutar ninguna de estas hipótesis.

Respecto de la sobreimposición de los efectos diabetes y demencia se resume en que los pacientes diabéticos y diabéticos con demencia Alzheimer o demencia vascular concomitante presentan Estrés Oxidativo sistémico, siendo esta significativa asociación mucho más evidente y las diferencias más marcadas en los grupos de pacientes dementes. Adicionalmente se observa que en los pacientes Alzheimer con diabetes concomitante desaparece la relación lineal SOD-Edad, característica de pacientes Alzheimer puros. Es decir que, únicamente desde el punto de vista del estrés oxidativo, la condición diabetes parece disminuirlo, lo cual no deja de resultar paradójico.

En resumen, lo que resulta probado en las investigaciones es que todas estas enfermedades están asociadas a un estado de Estrés Oxidativo sistémico, y que cada una de ellas presenta un Perfil Antioxidante característico y diferente, y distinto también del de los controles sanos. Por esto es posible hipotetizar la probable existencia de diferencias entre los mecanismos biomoleculares para los radicales libres involucrados en cada patología, i.e.: resultan propios de cada enfermedad.

La pregunta abierta hasta hoy es: ¿El estrés oxidativo sistémico es la causa, una consecuencia, o una mera coincidencia en estas enfermedades?

A la luz de los hallazgos y aportes al conocimiento actual, parece más que probable descartar la simple coincidentalidad; contrariamente las significativas asociaciones dirigen el foco del interrogante no resuelto hacia la disyuntiva causa-consecuencia, tal como un epifenómeno de uno u otro.

Perspectivas promisorias

Los fármacos antioxidantes ampliamente utilizados en la clínica cotidiana deberían ahora

ser contrastados para cuantificar sus beneficios en este tipo de pacientes neurológicos. Particularmente sugerentes resultan los tratamientos preventivos y prolongados con antioxidantes orales (Vitamina E) en poblaciones de riesgo (hijos/as de pacientes de Alzheimer), pacientes recientes y sujetos que presentan deterioros cognitivos leves asociados al envejecimiento.

Notas y referencias

[1] Eugenia S. de Lustig, Jorge A. Serra, Silvia Kohan, Gabriela A. Canziani, Arturo L. Famulari and Raúl O. Domínguez (1993), "Copper-zinc Superoxide dismutase activity in red blood cells and serum in demented patients and in aging". *Journal of the Neurological Sciences* 115: 18-25.

[2] Jorge A. Serra, Arturo L. Famulari, Silvia Kohan, Enrique R. Marschoff, Raúl O. Domínguez and Eugenia S. de Lustig (1994), "Copper-zinc Superoxide dismutase activity in red blood cells in probable Alzheimer's patients and their first-degree relatives". *Journal of the Neurological Sciences* 122: 179-188.

[3] Arturo L. Famulari, Enrique R. Marschoff, Susana F. Llesuy, Silvia Kohan, Jorge A. Serra, Raúl O. Domínguez, Marisa Repetto, Claudia Reides and Eugenia S. de Lustig (1996), "The antioxidant enzymatic blood profile in Alzheimer's and Vascular diseases. Their Association and a possible assay to Differentiate Demented subjects and Controls". *Journal of the Neurological Sciences* 141: 69-78.

[4] Jorge A. Serra, Raúl O. Domínguez, Eugenia S. de Lustig, Eduardo M. Guareschi, Arturo L. Famulari, Eduardo L. Bartolomé and Enrique R. Marschoff (2001), "Parkinson's disease is Associated with Oxidative Stress: Comparison of Peripheral Antioxidant Profiles in Living Parkinson's, Alzheimer's and Vascular Dementia patients". *Journal of Neural Transmission* 108(10): 1135-1148

[5] Jorge A. Serra, Enrique R. Marschoff, Raúl O. Domínguez, Eduardo M. Guareschi, Arturo L. Famulari, Miguel A. Pagano, Eugenia S. de Lustig and CGSOS (2004), "Oxidative stress in Alzheimer's and Vascular dementias: Masking of the antioxidant profiles by a concomitant Type II Diabetes Mellitus condition". *Journal of the Neurological Sciences* 218 (1-2): 17-24.