

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

1.-CONCEPTO NOSOLÓGICO, EPIDEMIOLOGÍA Y ASPECTOS SOCIOSANITARIOS

INTRODUCCIÓN

La **demencia senil (DS)** es el tercer problema de salud en países superdesarrollados, detrás de los accidentes cardiovasculares y el cáncer. Actualmente, la aparición de demencia senil es unas diez veces superior a la detectada a comienzos de siglo. Este incremento en la detección de demencia se debe al envejecimiento de la población, a las mejoras en la práctica médica y a la mayor preocupación de la población y las entidades sociales por la evolución de los trastornos cognitivos relacionados con la edad.

Cuatro de cada cinco personas nacidas en esta década seguramente alcanzarán los 65 años. Los grupos poblacionales de mayor edad son los que mayor expansión demuestran:

– prevalencia de demencia grave:

1% entre los 65–74 años

7% entre los 75–84 años

25% en mayores de 85 años

La longevidad de los mayores de 65 años ha aumentado drásticamente en la última década, lo cual ha incrementado el riesgo de demencia senil.

CONCEPTO DE DEMENCIA

Es un complejo sintomático que puede estar causado por más de 70 procesos patológicos distintos.

Los síntomas de demencia incluyen:

- **Pérdida de memoria reciente.**
- **Pérdida de funciones lingüísticas.**
- **Incapacidad para el pensamiento abstracto.**
- **Inhabilidad para el autocuidado.**
- **Trastornos de la personalidad.**
- **Inestabilidad emocional.**
- **Pérdida del sentido del tiempo y del espacio.**

Todas éstas son facultades mentales que se pierden una vez adquiridas y ejercitadas durante mucho tiempo, a diferencia del retraso mental, en que nunca llegan a poseerse en su totalidad.

La demencia difiere del delirium en que éste causa una pérdida de atención y confusión temporal,

acompañadas de pérdida transitoria de ciertas funciones cognitivas.

Sólo el 2–3% de las causas asociadas o inductoras de demencia son reversibles. En la mayoría de casos la demencia es estable o progresiva, aunque en un 60–70% de casos puede bloquearse la exacerbación de los síntomas mediante tratamiento médico adecuado.

Estudios epidemiológicos en Europa y Norteamérica demuestran que la demencia más importante y frecuente es la **demencia senil tipo Alzheimer o Enfermedad de Alzheimer (EA)**, seguida por la demencia cerebrovascular o multiinfarto.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Bosquejo histórico.

- La primera indicación sobre una deficiencia mental senil se encuentra en la Ley de Solón (Grecia 500 a.C.)
- Aurelius Cornelius Celsus introdujo los términos de demencia y delirium en su Obra de Medicina.
- Galeno y sus predecesores acuñaron el término morosis como sinónimo de demencia, atribuyendo sus causas a la edad.
- En 1793 Calen fue el primero en reconocer la demencia senil como una entidad médica.
- En 1837 James Pritchard describió los cuatro estadios de la demencia:
 - **Estadio I:** pérdida de memoria reciente.
 - **Estadio II:** pérdida de la razón.
 - **Estadio III:** pérdida de la comprensión.
 - **Estadio IV:** pérdida de las acciones distintivas.
- En 1838 Esquirol definió y clasificó la demencia, distinguiendo la demencia aguda, que es causada por fiebre o por hemorragias, de la crónica, originada por alcohol, masturbación, epilepsia y manía, y de una demencia senil causada por la edad.
- Griesinger hace la primera mención a la demencia presenil.
- En 1864 se asocia trastorno mental a pérdida de sustancia encefálica.
- Redlich describió, en 1898, placas seniles en los casos de demencia senil. Fischer describió hallazgos similares en 12–16 casos.
- En 1906 Alois Alzheimer, neurólogo alemán, empleando una nueva técnica tintorial, identificó los ovillos neurofibrilares y los cambios histológicos más notables de lo que hoy conocemos como Enfermedad de Alzheimer (EA).
- En 1906 Alzheimer presentó el caso de una paciente de 51 años con demencia, dicha paciente presentaba la siguiente clínica:
 - desorientación.

- celos.
- pérdida de memoria.
- déficit perceptivo.
- afasia.
- apraxia.
- agnosia.
- parafasia.
- manía persecutoria.
- conductas anómalas.
- progresión rápida de la enfermedad.

En la autopsia, el examen macroscópico mostraba atrofia generalizada y arterioesclerosis cerebral. Con la técnica de tinción de Bielschowsky, Alzheimer descubrió cambios característicos en las neurofibrillas (**ovillos neurofibrilares**), además existía una pérdida neuronal importante, con depósitos abundantes de una sustancia peculiar (B–amiloide) en la corteza cerebral y células gliales. No existía infiltración vascular, pero aparecían lesiones endoteliales.

- Basado en las medidas de Ford, Kraepelin citó la atrofia cerebral presente en la demencia senil y una pérdida de peso cerebral de 200g (64g en sujetos normales): también describió la disminución del tamaño de las circunvoluciones cerebrales y el ensanchamiento de los sulci.
- Fischer fue el primero en encontrar **placas seniles** (drusen) en la presbiofrenia, aunque no los vio en la demencia senil ni en sujetos normales. Hübner los distingue en alcohólicos viejos y Oppenheimer en sujetos normales.
- En estudios epidemiológicos Kraepelin encuentra que la mayor incidencia de demencia senil aparece entre los 65 y 80 años, con casos aislados previos a los 60 años, difíciles de distinguir de las formas arterioescleróticas.
- El concepto de demencia presenil y demencia senil establecido por Kraepelin se mantuvo 45 años, hasta que dos escuelas, una en Nueva York y otra en Inglaterra demostraron que clínica y anatopatológicamente, ambas formas eran similares. Esto se vio también apoyado por los estudios ultraestructurales realizados por Terry y Kidd en la década de los 60.
- Estudios modernos genéticos y fenotípicos indican que pueden existir, al menos, tres formas de demencia senil tipo Alzheimer:
 - Forma de enfermedad de Alzheimer familiar con base genética
 - Enfermedad de Alzheimer precoz
 - Enfermedad de Alzheimer tardía

aunque otros prefieren hablar solamente de Alzheimer familiar y Alzheimer esporádico.

– Actualmente la enfermedad de Alzheimer está identificada como una entidad nosológica, específica, aunque heterogénea.

– Desde los estudios de Alzheimer, Fischer, Banfiglio, Kraplin y Penisini, muchos autores han confirmado los hallazgos anatómicos descritos en la primera década del siglo XX (**pérdida neuronal, placas seniles, nudo neurofibrilares, degeneración vacuolar**), delineándose el cuadro clínico de demencia senil y su perfil nosológico.

– Desde la penúltima década del siglo XX se han organizado grupos de estudio internacionales para abordar el problema de la demencia senil desde una perspectiva multidisciplinar (genética molecular, sociología, epidemiología, neurobiología, tecnología de neuroimagen, psicología, neurología, psiquiatría).

Problema biomédico y sociosanitario

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia (50–70%) a partir de los 65 años, seguida de la demencia multiinfarto (DMI) (10–20%) y de demencias mixtas u otros tipos de demencia (5–10%).

Los tres problemas fundamentales que se encuentra el clínico ante un caso de demencia son:

- etiológico
- diagnóstico
- terapéutico

Generalmente, la enfermedad de Alzheimer se diagnostica por exclusión. A pesar de los esfuerzos realizados por establecer un diagnóstico precoz sobre la base de estudios neuropsicológicos, electroencefalográficos, de resonancia magnética nuclear, tomografía axial computerizada, tomografía de emisión de positrones, flujo sanguíneo cerebral o neuroquímicos..., al diagnóstico de una demencia senil tipo Alzheimer (DSTA) sólo se llega mediante estudios anatomopatológicos postmortem o biopsias antemortem al evidenciar placas neuríticas y nudos neurofibrilares, aunque existen evidencias de inespecificidad de estos marcadores.

Actualmente se está poniendo mucho interés en el estudio de marcadores antemortem que permitan diagnosticar la enfermedad de Alzheimer en un estadio temprano, con la finalidad de aplicar medidas preventivas y terapéuticas.

La magnitud del problema sociosanitario de la demencia senil es muy grande. Muchos gobiernos en países industrializados incluyen la demencia senil en sus programas sanitarios. Los objetivos que se persiguen son:

- **Entrenamiento de personal para cuidados individuales** (familia, voluntarios, profesionales)
- **Mejora de los métodos de soporte sociosanitario en casos agudos y crónicos.**
- **Potenciación de las investigaciones básicas y clínicas relativas a la demencia senil**
- **Educación de futuras generaciones para hacer frente al problema de la demencia senil desde una perspectiva sociosanitaria y socioeconómica.**

A más corto plazo también se pretende:

- **Preservar la independencia de los pacientes**
- **Facilitar cuidados institucionales y familiares a medio y largo plazo**
- **Coordinar la acción entre familia y medio sanitario**
- **Reducir la intensidad de los síntomas**
- **Preservar la dignidad de los enfermos y la integridad de las familias afectadas**
- **Reducir la progresión de síntomas incapacitantes**
- **Tratar adecuadamente cuadros que pueden agravar la demencia**
- **Distribuir ecuánimemente el capital disponible para afrontar la carga social de la población demente**

Es importante convencer al colectivo médico de que la demencia senil es un proceso degenerativo potencialmente tratable, a pesar de la vulnerabilidad de los instrumentos terapéuticos disponibles actualmente. Es necesario invertir en educación e investigación biomédicas.

Desde una perspectiva estrictamente biomédica, urge encontrar marcadores diagnósticos fiables y opciones terapéuticas que bloqueen la progresión sintomática de la demencia. En investigación en Servicios de Salud los temas prioritarios son:

- Epidemiología
- Evaluación clínica
- Servicios asistenciales
- Disponibilidad y facilidad de acceso a los servicios
- Gastos de salud y controles de calidad.

EPIDEMIOLOGÍA

Demografía de la tercera edad.

Las previsiones demográficas para los próximos años son alarmantes en términos de recursos para abastecer a la creciente población geriátrica.

Los mayores de 60 años suponían en 7.6% de la población total en 1950, 8.2% en 1985 y se alcanzó un 9% en el año 2000. En países desarrollados la situación es más preocupante, siendo las peores expectativas para Europa.

Es necesario el empleo de programas preventivos que contemplen los principales factores de riesgo patogénico en la tercera edad, y modelos diagnósticos que permitan agilizar la identificación de enfermedades para establecer estrategias preventivas secundarias.

Epidemiología de las demencias

Trabajos recientes muestran que en el mundo occidental, el rango de prevalencia de demencia senil grave

oscila entre 5–7% en mayores de 65 años. En Estados Unidos se estima que se llegará a 7.3 millones de casos de demencia senil en el año 2040. Esta progresión epidemiológica se correlaciona con el incremento demográfico. En 1980 había 260 millones de personas mayores de 65 años en el mundo; para el 2020 esta cifra alcanzará los 650 millones.

Según Henderson existen cuatro razones por las cuales la enfermedad de Alzheimer se ha convertido en un serio problema de salud la primera es el incremento demográfico de la población geriátrica, la segunda, la incidencia de la enfermedad de la población adulta, la tercera, la no institucionalización de los casos de enfermedad de Alzheimer y el coste económico, y la cuarta, el desconocimiento de su etiología.

Existen unas 50–70 causas diferentes de demencia, de las cuales un 10–33% son tratables para algunos, otros dicen que sólo son tratables un 2–5%. La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia. El 50–60% de los ancianos en asilos y residencias padecen demencia. La enfermedad de Alzheimer reduce la expectativa de vida del anciano en un 50% y es la cuarta causa más importante de muerte en la población geriátrica y de progresar su prevalencia al ritmo previsto podría llegar a convertirse en la principal causa de muerte en mayores de 65 años en los primeros años de este siglo XXI.

Se ha encontrado, en estudios realizados en distintos países, que la demencia grave y moderada son más frecuentes en el medio rural que en el urbano.

Existe un incremento exponencial de la prevalencia de la prevalencia con la edad. El consenso general apunta hacia una prevalencia de la demencia senil moderada a grave del 7%, en mayores de 65 años. Dentro de esta prevalencia media, la enfermedad de Alzheimer constituye el 36–70% de todas las demencias. Según una valoración media de la frecuencia de demencias y trastornos asociados en la población anciana, Pieri, Cumin y Hinzen estiman que las frecuencias son:

- 52% Enfermedad de Alzheimer
- 17% Demencia multiinfarto
- 14% Demencia mixta
- 7% Tumores cerebrales y enfermedades poco comunes
- 2% Parkinson
- 1% Trastornos psiquiátricos corrientes
- 7% Causas desconocidas

También se han realizado estudios para analizar problemas sociales y accidentes derivados del padecimiento de la demencia senil, así por ejemplo, se ha visto que el 50% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer han sufrido, en algún estadio de la enfermedad, un accidente de coche causado por ellos.

Es importante tener en cuenta en los estudios epidemiológicos la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y depresión involutiva o pseudodemencia en la población anciana. El riesgo de depresión aumenta con la edad, los síntomas aumentan pasados los 65 años (el riesgo de depresión es del 8.5 para hombres y del 17.7% para mujeres hasta los 80 años).

Del 10 al 57% de la población geriátrica diagnosticada de demencia, un 8–15% son enfermos depresivos.

La alta prevalencia de demencia senil, depresión y pseudodemencia en la comunidad geriátrica debe estimular

al clínico a diferenciar cuidadosamente estas entidades.

En cuanto a la diversidad epidemiológica transcultural, algunos autores llegaron a plantearse si la demencia senil era un problema típicamente occidental, con factores de riesgo específicos del medio sociocultural. Pero aunque el problema de la demencia no es tan acuciante en Asia como en Europa o América, la situación es igualmente alarmante en función de las características demográficas asiáticas. Los estudios parecen indicar, sobreexposados al condicionamiento genético de la enfermedad de Alzheimer, podrían existir factores inductores de tipo ambiental que posiblemente influyen en las diferencias epidemiológicas observadas al estudiar distintos grupos étnicos.

2.-Etiopatogenia y factores de riesgo

La causa de la enfermedad de Alzheimer es desconocida, aunque la información relativa a posibles factores etiopatogénicos que directa o indirectamente pueden determinar o inducir la aparición de manifestaciones clínicas y neuropatológicas de esta enfermedad cada vez es mayor.

Se han contemplado seis teorías etiopatogénicas en la enfermedad de Alzheimer:

1.-Déficit colinérgico

2.-Fallo genético

3.-Acumulación de proteínas anómalas

4.-Agente infeccioso

5.-Toxina ambiental

6.-Flujo cerebral deficitario

A esto hay que añadir un posible trastorno neuroinmune y otros factores aparentemente secundarios, como el factor traumático y psicosocial.

Factores genéticos.

La proporción de casos de enfermedad de Alzheimer con componente genético oscila entre 15 y 78% según distintas series. De todos los pacientes con enfermedad de Alzheimer, un 10% muestran manifestaciones clínicas de la enfermedad antes de los 65 años. En algunos casos de enfermedad de Alzheimer precoz, con claro componente familiar, se ha podido comprobar que existe una alteración polimórfica en el brazo largo del cromosoma 21 que se transmite de forma autosómica dominante. En los casos tardíos, la influencia del genoma sobre la expresión fenotípica no puede ignorarse, aunque aún no se ha demostrado un claro vínculo genético de esta forma.

Hay familias con alta incidencia de enfermedad de Alzheimer, con un riesgo del 46% después de los 86 años en parientes de enfermos con enfermedad de Alzheimer. La transmisión parece ser autosómica dominante en estos casos.

Estudios recientes revelan que el defecto genético responsable de la enfermedad de Alzheimer asienta en el cromosoma 21, lo cual concuerda con la alta incidencia de hallazgos neuropatológicos comunes en cerebros de adultos con Síndrome de Down y pacientes con enfermedad de Alzheimer.

La distribución de la demencia senil en las familias afectadas sugiere que la enfermedad se transmite de forma

poligénica–multifactorial o de forma autosómica dominante con penetrancia variable dependiendo de la edad.

Factores proteicos

Signos patológicos mayores en la enfermedad de Alzheimer:

- 1.–**Nudos neurofibrilares en las neuronas**
- 2.–**Sustancia amiloidea que invade vasos cerebrales**
- 3.–**Placas neuríticas que sustituyen a axones degenerados**

A estos signos hay que añadir:

- 1.–**Degeneración granulovacuolar**
- 2.–**Cuerpos de Hirano**

Cada uno de estos signos refleja la acumulación de proteínas anómalas en el cerebro resultantes de cambios estructurales en el citoesqueleto.

En la enfermedad de Alzheimer se originan cambios en la concentración de proteínas específicas (resultado quizá de pérdidas neuronales), aumento o disminución de la síntesis proteica por trastornos en la transcripción o en la traducción y cambios en el ritmo o índices de degradación proteica. Además se producen alteraciones en la naturaleza molecular de las proteínas, causadas por trastornos en el procesamiento del mensaje del RNA o por modificación en los mecanismos postranscripcionales.

Los NFI, oclusiones fibrilares intracitoplasmáticas, aparecen en el pericardio de las neuronas del núcleo cerúleo, núcleos del rafe, sistema idinérgico basal, anúgdala, hipocampo y reocórtex. Estas inclusiones se visualizan con técnicas de impregnación argéntica, tioflavina T y rojo Congo, mostrando patrones tinturiales amiloideos.

El amiloide de las placas seniles se compone de fibrillas extracelulares plegadas en configuración B–laminar. La proteína B del amiloide se codifica en el cromosoma 21.

En los cerebros con enfermedad de Alzheimer existe una reducción del 30 al 50% en la concentración total de proteínas con respecto a los cerebros sanos.

Factores infecciosos

Se ha postulado que la enfermedad de Alzheimer podría estar causada por un virus lento o por priones. El estudio anatomopatológico de enfermedades causadas por priones como Kuru, Enfermedad de Creutzfeldt–Jakob, Scrapie y Síndrome de Gertsman–Sträussler, muestra pérdida neuronal con intensa astrogliosis, placas amiloides distintas de las de la enfermedad de Alzheimer y una vacuolización prominente (encefalopatías espongiiformes).

Las encefalopatías espongiiformes siempre han estado ligadas, de algún modo, a la enfermedad de Alzheimer, siendo a veces imposible distinguir una de otra sólo mediante criterios clínicos. Existen evidencias que parecen refutar la influencia priónica en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, aunque no se descarta la interacción de ambiente y genoma.

Factores neurotóxicos

La exposición a factores tóxicos ambientales (aluminio, metales pesados, disolventes orgánicos) y analgésicos (fenacetina) ha sido considerada como un factor de riesgo en la enfermedad de Alzheimer.

Factores cerebrovasculares y neurometabólicos

El riesgo cerebral decae un 25% entre los 30 y 60 años, pero el cerebro tiene mecanismos apropiados para compensar este aparente déficit circulatorio. En cambio, en la enfermedad de Alzheimer existe una reducción del flujo sanguíneo y del consumo de oxígeno de un 30% más que en sujetos normales de la misma edad. El metabolismo de la glucosa medido por PET y FDG está notablemente disminuido en regiones parietal, temporal y frontal en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

En la enfermedad de Alzheimer parece existir un defecto de flujo a través de la BHE. Es frecuente un aumento de la relación de Ig G y albúmina en el LCR con respecto a la relación plasmática. Las lesiones neuronales y el acúmulo de neurotoxinas pueden originar mayor distorsión del riego cerebral perpetuando el proceso exponencialmente.

En las últimas décadas, se ha visto que la función cerebral está íntimamente relacionada con la perfusión cerebral y con el metabolismo oxidativo. En condiciones normales, aunque exista una reducción del 25%, no se originan cambios significativos en el flujo sanguíneo cerebral entre los 30 y 70 años que repercutan en las funciones cognitivas. El flujo sanguíneo global en cerebro es de unos 50 ml/100g/min, con índices metabólicos medios de oxígeno y glucosa de 3.3–4ml/100g/min y 4.5–5–5mg/100g/min respectivamente; pero a partir de la séptima década de vida estos parámetros decaen drásticamente.

Un fracaso neurometabólico acusado podría contribuir a degradar el estado neuronal en la demencia.

Cuando el aporte de glucosa es inferior a 1.7mmol/l se originan cambios estructurales, con necrosis neuronal en distintas zonas cerebrales.

Cuando el flujo cerebral desciende por debajo del umbral crítico del 10%, se produce una alteración global del metabolismo cerebral. En la enfermedad de Alzheimer es típico encontrar una disminución del flujo cerebral del 40 al 60% y un claro desbalance entre oxígeno y glucosa que revela una alteración de la homeostasis hidrocarbonada.

Hay estudios que mantienen que ni la disrupción de la BHE ni la agresión inmunológica del SNC son factores determinantes en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer.

Factores neuroinmunes

Existe información que implica mecanismos neuroinmunes potencialmente alterados en la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer. Se ha podido comprobar que en algunos enfermos de enfermedad de Alzheimer aparecen anticuerpos contra proteínas 300, 200 y 150 KD, así como CLA (Circulating lupus anticoagulant), ausentes en sujetos sanos.

Factor colinérgico y sistemas de neurotransmisión central

En 1970 se demostró un déficit de colinaacetiltransferasa cortical de hasta un 90% en la enfermedad de Alzheimer (enfermedad con marcado deterioro colinérgico).

El mayor defecto se encuentra en el núcleo basal magnocelular de Meynert (NBM), que envía proyecciones colinérgicas a la corteza cerebral. La afectación de este núcleo induce un déficit colinérgico cortical en la enfermedad de Alzheimer.

Se ha reproducido esta alteración en animales de experimentación y se ha podido comprobar que la enfermedad de Alzheimer es un trastorno multisistémico que afecta tanto al sistema colinérgico como a varios sistemas menaminérgicos, neuropeptidérgicos y aminoacidérgicos, con selectividad locorregional y mayor vulnerabilidad corticohipocámpica.

FACTORES DE RIESGO

1.–Edad

- Enfermedad de Alzheimer precoz (<65 años)
- Enfermedad de Alzheimer tardía (>65 años)

El incremento de placas progresa con la edad, se hace abrupto a partir de los 70 años. Desde una perspectiva neuropatológica, se cree que el proceso subyacente a la enfermedad de Alzheimer se agrava con la edad.

2.–Sexo

En mujeres los índices de demencia son mayores que en hombres.

3.–Raza

Es un factor poco estudiado. En algunos estudios se observa mayor frecuencia de demencia en negros que en blancos y judíos nacidos en Europa o América que los nacidos en Asia o África. En general, los asiáticos presentan menos casos de enfermedad de Alzheimer que las razas caucásicas. Sin embargo, en necropsias la frecuencia de demencia es mayor en blancos que en negros.

4.–Factores psicosociales

– Factores socioculturales:

– Educación: factor de protección directa o indirecta frente a la demencia. El escaso nivel educacional es un factor de riesgo para

la enfermedad de Alzheimer. La educación y estimulación de funciones cognitivas podría acentuar la capacidad plástica cerebral, aunque no previene la demencia sí podría retrasar su aparición en ciertos casos.

– Ocupación

– Estatus social

– Cultura

– Lenguaje

– Factores psicobiológicos:

–Inteligencia premórbida

–Personalidad premórbida

–Estrés psicológico

–Labilidad psíquica

5.Herencia

– Historia familiar de la enfermedad de Alzheimer: Los parientes de primer grado de enfermos con esta enfermedad muestran mayor incidencia de demencia.

– Presencia de Síndrome de Down en la familia.

– Edad de los progenitores: madre mayor de 40 años.

6.Factores inmunológicos

7.Factores neurometabólicos

8.Factores neuroquímicos:

– Acetilcolina (Ach)

– Monoaminas (NA, DA, 5HT, HA)

– Neuropeptidos (CRF, SS, GRF, ACTH, VP, OT, NT, VIP, GAL)

– Aminoácidos (GABA, Glu, Asp, Gly, Tau)

9.Factores infecciosos:

– Priones

– Virus lentos

– Herpes simple

– Herpes zóster

10.Factores tóxicos:

– Aluminio

– Disolventes orgánicos

– Analgésicos

– Metales pesados

– Tabaco. Protege frente al Alzheimer porque:

– Existe una disminución en el receptor nicotínico debido a la falta de un factor endógeno que dificultaría la unión de la nicotina.

– Existe un mecanismo genético o adquirido de susceptibilidad al tabaco que protegería frente a la enfermedad de Alzheimer.

- Malnutrición
- Alcohol
- Silicio

11. Factores traumáticos:

- TCE

12. Factores patológicos asociados:

- Disfunciones cognitivas
- Demencia multiinfarto
- Diabetes
- Disfunciones tiroideas
- Psicosis

13. Factores ambientales no caracterizados

Geografía: los estudios de Nielsen en 1962, Jensen en 1963 y Akesson en 1969, indican que los índices de demencia son más bajos en zonas rurales que en urbanas. Sin embargo, en los estudios de Blazer y colaboradores en Estados Unidos, utilizando el MMSE, se encuentra mayor déficit cognitivo en zonas rurales, aunque estas diferencias podrían atribuirse a otras variables (edad, raza, nivel educativo).

De confirmarse las diferencias transculturales, habría que profundizar en la búsqueda de factores genéticos y ambientales para explicar la mayor incidencia de enfermedad de Alzheimer en Occidente y los factores protectores que mitigan su aparición en Japón y U.R.S.S.

3.-GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Se han intensificado los estudios genéticos sobre la enfermedad de Alzheimer por dos motivos:

- **La inquietud pública por la heredabilidad de la enfermedad.**
- **La eclosión de las técnicas de genética molecular para identificar genes alterados.**

El principal obstáculo lo ha presentado el diagnóstico, cuya fiabilidad no supera el 75–90%. También ha sido difícil la identificación de la enfermedad de Alzheimer tardía (EAt) por encima de los 80 años. Los casos más apropiados para el estudio genético de la enfermedad de Alzheimer son los precoces, que constituyen casi la mitad de las demencias seniles tardías (DSTA).

Meggendorfer fue el primero que planteó, en 1926, la posible predisposición hereditaria de la demencia senil. En la década de 1970 se produjo una rápida proliferación de los estudios genéticos en la enfermedad de Alzheimer; en 1987 se localizó la lesión genética de esta enfermedad en la región proximal del cromosoma 21, independiente del gen codificador de la proteína B–amiloide.

Las evidencias a favor de una base genética en la enfermedad de Alzheimer derivan de estudios familiares, gemelares, la relación con el Síndrome de Down y la vulnerabilidad mutagénica del DNA de pacientes con

Alzheimer, aunque también existen evidencias en contra del factor genético, destaca es entidad clínica por su heterogeneidad.

Se han detectado familias multigeneracionales con Alzheimer que cumplen criterios de enfermedad genética autosómica dominante (afecta a cada generación, se transmite de hombre a hombre y ocurre en el 50% de los descendientes de un paciente afectado sin predominio sexual).

Los estudios epidemiológicos demuestran una alta incidencia de demencia (>25%), en parientes de probandos. En 1950 los estudios mostraban concordancia del 42% para gemelos monocigóticos y un 8% para dicigóticos. También hay estudios que muestran vínculo genético entre el Síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer. Actualmente, el término de enfermedad de Alzheimer familiar (Eaf), indica acumulación de casos en una familia, sin implicar necesariamente que todos los casos de enfermedad de Alzheimer familiar sean heredados.

Evidencias a favor de un componente genético en la enfermedad de Alzheimer

- 1.–**Estudios familiares:** aparece transmisión Autosómica Dominante.
- 2.–**Estudios epidemiológicos:** aumento de incidencia familiar.
- 3.–**Estudios gemelares:** aumento de concordancia en gemelos monocigóticos.
- 4.–**Síndrome de Down:** alteraciones neuropatológicas de demencia en adultos con Síndrome de Down y aumento de la frecuencia de Síndrome de Down en familias de pacientes con enfermedad de Alzheimer.
- 5.–**Hipersensibilidad mutagénica de células procedentes de pacientes con enfermedad de Alzheimer:** posible defecto en la capacidad reparativa del DNA.

Evidencias en contra:

- 1.–**Estudios familiares:**
 - Casos de enfermedad de Alzheimer no familiar.
 - Casos esporádicos/aislados.
 - Enfermedad de Alzheimer tardía no asociada a factores genéticos.
- 2.–**Algunas enfermedades adquiridas pueden ser familiares:**
 - Factores tóxicos.
 - Factores infecciosos.
- 3.–**Inespecificidad de las alteraciones neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer**

Posibles mecanismos de transmisión genética de la enfermedad de Alzheimer:

- 1.–**Herencia Autosómica Dominante.**

2.–Herencia Autosómica Dominante con penetrancia variable.

3.–Herencia Autosómica Dominante con ventaja selectiva de super–vivencia

4.–Herencia poligénica simple.

5.–Herencia multifactorial.

ESTUDIOS POBLACIONALES

Estudios epidemiológicos apuntan a la existencia de 2 tipos de enfermedad de Alzheimer:

–a) Heredable

–b) Inducida

Es necesaria una observación clínica y epidemiológica cuidadosa para discriminar entre factores genéticos y ambientales, ya que la acumulación de casos de enfermedad de Alzheimer en una misma familia no indica que la enfermedad de Alzheimer sea heredada, ni que exista una misma base genética.

Los casos esporádicos tampoco excluyen la posibilidad de transmisión genética.

Es más frecuente una mayor incidencia de la enfermedad de Alzheimer y del Síndrome de Down entre pacientes afectados de enfermedad de Alzheimer no familiar que en la población general. Existe una asociación del Alzheimer a HLA–B16.

Estudios familiares:

En la década de 1980 se realizó un estudio cuyas conclusiones fueron:

- Existen diferencias notables en el riesgo familiar de los probandos con enfermedad de Alzheimer precoz versus Alzheimer tardío.
- En la enfermedad de Alzheimer precoz el riesgo de los parientes próximos aumenta con la edad, hasta el 50% a los 90 años.
- Las características neuropatológicas de los pacientes fallecidos por enfermedad de Alzheimer son similares a las de los probandos.
- Existe una clara correlación intrafamiliar con respecto a la edad de comienzo.
- Los casos secundarios suelen aparecer más tardíamente que los casos índice.

En 88 familias con múltiples miembros afectados de Alzheimer se ha comprobado que el 48.6% desarrollan la enfermedad, lo cual se acerca a la segregación del 50%, indicativo de trastorno genético autosómico dominante, con predominio de enfermedad de Alzheimer precoz. Los casos de enfermedad de Alzheimer esporádico suponen un 30 a 40%. Esto sitúa a la enfermedad de Alzheimer de base genética probable en un 60–70% de todos los casos de enfermedad de Alzheimer.

Estudios gemelares

Los resultados de estos estudios sugieren que es muy improbable que la causa genética de la enfermedad de

Alzheimer asiente exclusivamente en un gen autosómico dominante. Existen también indicios de que la expresión genética de demencia tiende a demorarse en mujeres. Todo esto sugiere que, aunque el factor genético es relevante en la manifestación fenotípica de la enfermedad de Alzheimer, no se pueden descartar factores inductores que configurarían las características fenotípicas de cada caso.

Se cuestiona que la base genética de la enfermedad de Alzheimer asiente únicamente en el gen C-21; se conocen otros genes de localización diferente vinculados a la enfermedad de Alzheimer, como gen tau (C-17), gen HAP2 (C-2) y loci inmunológicos en C-6 y C-14.

Modelos animales empleados en la investigación de la enfermedad de Alzheimer

– **Modelos neuroquímicos:**

- anticolinérgicos
- aziridinium
- benzodiazepinas
- excitotoxinas
- falsos neurotransmisores
- inhibidores de síntesis

– **Modelos genéticos:**

- ratones con déficit hipocámpico
- cepas de ratones con envejecimiento precoz
- ratones trisómicos (T-16)
- ratones quiméricos (ts 16-2)
- ratones transgénicos

– **Modelos de envejecimiento fisiológico:**

- ratas
- ratones
- gerbils
- monos

– **Modelos de amnesia experimental:**

- shock electroconvulsivo
- anoxia experimental

Los estudios han demostrado que la enfermedad de Alzheimer tardía (>65 años) es más frecuente (60–70%) que la enfermedad de Alzheimer precoz (<66 años) (30–40%).

HETEROGENEIDAD GENÉTICA

La heterogeneidad de la enfermedad de Alzheimer dificulta su diagnóstico y tratamiento. Las principales causas de heterogeneidad genética son:

- Mutaciones en más de dos loci genéticos y cambios en diferentes sitios de un mismo locus.
- Delección o amplificación de segmentos cromosómicos que pueden detectarse con marcadores genéticos.
- Translocación cromosómica.
- Fenocopias, inducción de un fenotipo por factores no genéticos.

La heterogeneidad genética de la enfermedad de Alzheimer parece ser una variable independiente relacionada con otras variables sin clara caracterización.

Variantes fenotípicas de la enfermedad de Alzheimer:

- 1.–Enfermedad de Alzheimer precoz ligada al C–21
- 2.–Enfermedad de Alzheimer tardía
- 3.–Enfermedad de Alzheimer tardía Autosómica Dominante probable no ligada al C–21
- 4.–Enfermedad de Alzheimer tipo vascular
- 5.–Enfermedad de Alzheimer fenocópica
- 6.–Demencia extrapiramidal tipo Alzheimer
- 7.–Demencia senil tipo Lewy–Alzheimer

Los principales parámetros estudiados para definir la heterogeneidad de la enfermedad de Alzheimer en términos de variables específicas son clínicos y neuroquímicos:

- Edad de comienzo:

Cuando la edad de comienzo en los probandos es de 70 años o más, el riesgo en la descendencia a los 90 años es del 10%, similar al de la población general. Cuando aparece antes de los 70 años, el riesgo de los hijos de los probandos de padecer Alzheimer a los 90 años es del 45%.

- Afectación neuroquímica:

El deterioro neuroquímico es mayor en el Alzheimer precoz que en el tardío.

En la enfermedad de Alzheimer precoz existe una marcada hiperrespuesta de GH a GRF que no ocurre en la tardía ni en sujetos sanos de la misma edad. Los sujetos con enfermedad de Alzheimer precoz tienen mayor proporción de trastornos del lenguaje, zurdera y supervivencia más limitada. Existe en ellos también mayor déficit colinérgico cortical, mayor pérdida neuronal en núcleos subcorticales y mayor gravedad de la clínica.

- Signos extrapiramidales:

Los signos extrapiramidales propios de la enfermedad de Parkinson aparecen frecuentemente en la enfermedad de Alzheimer, reflejando mayor gravedad clínica.

- Trastorno afaso–apraxo–agnósico:

Los trastornos del lenguaje y apraxia en los probandos está frecuentemente asociado a un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer en la descendencia, es bastante típico de la enfermedad de Alzheimer familiar.

- Patología asociada:

Los pacientes con síndrome de Down mayores de 30–40 años suelen desarrollar signos neuropatológicos de enfermedad de Alzheimer y mayor riesgo de leucemia. También son más frecuentes el síndrome de Down y las neoplasias inmunoproliferativas en parientes de probandos con enfermedad de Alzheimer.

- Patrones dermatoglíficos:

Se ha comprobado que la presencia de 8 o más lazos ulnares o patrones hipotenares bilaterales identifica a pacientes de Alzheimer (sensibilidad: 84%; especificidad: 63%).

- Estudios gemelares:

Los estudios de gemelos monocigóticos y dicigóticos también indican una alta heterogeneidad genética en la enfermedad de Alzheimer.

- Marcadores moleculares:

Los anticuerpos antifilamentos amiloideos de la enfermedad de Alzheimer reaccionan con componentes neuríticos y amiloideos de otros mamíferos viejos sanos (mono, perro, orangután, oso polar).

El gen precursor de la proteína B del amiloide asienta en el C–21, pero también parece estar regulado por otros cromosomas.

El gen de la enfermedad de Alzheimer familiar (GAD) también asienta en el C–21 próximo al gen APP, pero este gen anómalo no se ha hallado en la enfermedad de Alzheimer tardía, tampoco es probable que el cuadro sindrómico del Alzheimer derive únicamente de una lesión en C–21.

Podrían estar involucrados otros genes como el PrP en el C–20, genes relacionados con la proteína B en el C–9 y el gen de la apolipoproteína cII de la enfermedad de Alzheimer familiar en el C–19.

Existen evidencias de la importancia de varios protooncogenes en la enfermedad de Alzheimer.

Alteraciones genéticas en los loci de algunos inhibidores proteásicos podrían causar anomalías en el procesamiento postranslacional de la proteína B–amiloidea.

Características fenotípicas

Existen tres características fenotípicas relacionadas con:

- Síndrome cognitivo
- Edad de comienzo

– Gravedad neuropatológica de la demencia

El síndrome cognitivo amnesio–afasia–apraxo–agnósico (AAAA) de la enfermedad de Alzheimer fue reconocido por Prichard en 1837 y por Alzheimer en 1909.

La afasia con un índice progresivo y rápido de deterioro es típica de la enfermedad de Alzheimer precoz. Los parientes de probandos con síndrome AAAA tienen más probabilidad de padecer demencia que los controles o parientes de enfermos con síndrome incompleto.

La enfermedad de Alzheimer precoz tiene mayor prevalencia de depresión (15–20%) que la enfermedad de Alzheimer tardía y la población general (5%). Tienen también características somáticas más acentuadas que la enfermedad de Alzheimer tardía y la fluidez de las membranas plaquetarias es más frecuentemente anormal en la enfermedad de Alzheimer precoz y en sus parientes de primer grado.

Por tanto, la gravedad del cuadro es mayor en la enfermedad de Alzheimer precoz, con peor correlato neuroquímico y neuroendocrino que la enfermedad de Alzheimer tardía. El riesgo de padecer Alzheimer es mayor en parientes con antecedentes familiares de Alzheimer precoz que en los que sólo tienen antecedentes de Alzheimer tardío. Las características fenotípicas de la enfermedad de Alzheimer precoz y tardía apuntan a un genotipo claramente diferenciado.

En la enfermedad de Alzheimer familiar, la edad de comienzo global, según un estudio de Bird y colaboradores, era de 54.5 ± 11.5 años. La edad media de fallecimiento era de 63.5 ± 12.2 años. La duración de la enfermedad oscilaba entre 1 y 23 años.

Todo indica que la enfermedad de Alzheimer es un cuadro heterogéneo, de acuerdo a las características fenotípicas del síndrome.

4.–Neurobiología molecular

El principal objetivo de la neurobiología molecular en la enfermedad de Alzheimer es poder explicar fenómenos etiopatogénicos que generan disfunción y muerte neuronal prematuras.

Las manifestaciones neuropatológicas de la enfermedad de Alzheimer son:

- **Placas seniles o neuríticas (PN)**
- **Ovillos neurofibrilares (NFT)**
- **Deposición amiloidea**
- **Degeneración granulovacuolar (DGV)**
- **Cuerpos de Hirano**

Estas manifestaciones no son **patogenónicas**, aparecen también en otras enfermedades neurodegenerativas e infecciosas y en cerebros de ancianos aparentemente sanos. La diferencia es más cuantitativa que cualificativa.

Los estudios de neurobiología molecular pretenden entender la enfermedad, diseñar marcadores diagnósticos específicos del Alzheimer que complementen a los genéticos y clínicos y establecer estrategias terapéuticas que bloqueen la expresión de la enfermedad.

Alteraciones del citoesqueleto neuronal: ovillos neurofibrilares (NFT) y filamentos helicoidales apareados (PHF)

En la enfermedad de Alzheimer existe una alteración masiva del citoesqueleto de las neuronas, representada

por los filamentos helicoidales apareados que se acumulan en determinadas neuronas como ovillos neurofibrilares (masas fibrilares no ligadas a membranas que se forman en el citoplasma perinuclear de neuronas en hipocampo, amígdala, corteza cerebral y en núcleos subcorticales). Algunas neuritas distróficas del córtex que forman las placas seniles también contienen filamentos helicoidales apareados. La acumulación de estos filamentos y otras fibras en neuritas y somas celulares ha sido estadísticamente correlacionada con el grado de demencia, con la pérdida neuronal en el hipocampo y con el déficit cortical de colinacetyltransferasa. Los filamentos helicoidales apareados son estructuras muy estables, resistentes a la solubilización en tampones acuosos, en ausencia de detergentes.

Aunque los ovillos neurofibrilares son un claro marcador de disfunción neuronal, no son específicos de la enfermedad de Alzheimer, aparecen también en ancianos sanos, hidrocefalia, retraso mental, algunas epilepsias con traumatismo craneal repetido, en parkinsonismo postencefálico, demencia pugilística, panencefalitis esclerosante subaguda, síndrome de Hallervorden–Spatz, síndrome de demencia–parkinson de Guan y enfermedades priónicas.

Placas neuríticas (PN)

Son estructuras ovals del neuropilo que se visualizan con tioflavina S o tinciones argénticas. Contienen neuritas amiclínicas anormalmente distendidas, filamentos helicoidales apareados, astrocitos, microglía y macrófagos. Puede presentar distintos estadios, desde placa inmadura o primitiva a placa madura, típica o clásica. Parece que el amiloide se produce secundariamente a la presencia de filamentos helicoidales apareados, producto de degeneración neurítica o una reacción antigénica microglial estimulada por inductores neuroinmunes, neurotóxicos y/o infecciosos.

Las placas neuríticas tampoco son específicas de la enfermedad de Alzheimer, pues también aparecen en el envejecimiento cerebral normal, en el síndrome de Down y en la enfermedad de Pick.

Degeneración granulovacuolar y cuerpos de Hirano

La degeneración granulovacuolar se caracteriza por vacuolas esféricas claras de 3 a 5 micras de diámetro, localizadas preferentemente en neuronas piramidales del hipocampo. Cada vacuola contiene gránulos **argentófilos** constituídos principalmente por **tubulina**.

Los cuerpos de Hirano tienen forma de inclusiones eosinofílicas en bastón, se localizan en neuritas y pericardio de neuronas hipocámpicas; presentan inmunorreactividad actínica. También aparecen en el envejecimiento cerebral normal y en otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia.

Amiloidosis cerebral

Los depósitos intra y extracelulares de proteínas presentes en la enfermedad de Alzheimer poseen la propiedad tintorial de birrefringencia verde con luz polarizada cuando se tiñen con Rojo Congo. Actualmente el término amiloide define agregados proteofilamentosos de 6 a 10 nm con estas características:

- **Congoglia y birrefringencia verde con luz polarizada.**
- **Estructura secundaria plegada en configuración B.**
- **Patrón de difracción a rayos X B–cruzado.**
- **Estructura cuaternaria fibrilar al microscopio electrónico** (filamentos proteicos de 6 a 10 nm).
- **Sustancia muy insoluble en condiciones fisiológicas** (se puede separar de proteínas solubles por

centrifugación diferencial).

Existen nueve clases distintas de proteínas amiloidogénicas:

- **AL** en amiloidosis primaria asociada a mieloma múltiple.
- **Proteína SAA**, es una apoproteína HDL precursora, probablemente, de la proteína A del amiloide.
- **Variantes de prealbúmina**: AF (polineuropatía amiloidótica familiar y amiloidosis cardíaca senil).
- **Precalcitonina (CMT)**
- **GT** (hemorragia cerebral hereditaria).
- **B2-microglobulina** (asociado a hemodiálisis).
- **Proteínas amiloideas del insulinooma**, homólogas al CGRP.
- **PrP** (relacionada con priones).
- **Proteína AH o proteína B** (de la EA y síndrome de Down).

La deposición amiloidea de la enfermedad de Alzheimer parece restringida al cerebro, afecta sobre todo al comportamiento intracelular (ovillos neurofibrilares y placas neuríticas distróficas) y al extracelular, alterando el neuropilo y las paredes de los vasos. Las lesiones son más graves en la corteza de asociación y menos en la somatosensorial primaria. Siempre aparece amiloide en ruta olfatoria, amígdala, hipocampo y núcleos basales.

El gen del precursor de la proteína B se localiza en la confluencia de las bandas 21q21.3 y 21q22.1 del brazo largo del C-21, próximo a la porción del C-21 que se duplica en el síndrome de Down.

Los factores etiopatogénicos responsables de la formación de depósitos amiloideos podrían ser, según Price y colaboradores:

- **Presencia de gen anormal que actuase sobre el gen codificador del APP** (gen del precursor de la proteína B).
- **Duplicación genética.**
- **Expresión alterada del gen APP en grupos celulares específicos.**
- **Procesamiento anormal de la molécula de RNAm.**
- **Clivaje aberrante del APP.**
- **Proteína precursora anormal.**

Según Masters y colaboradores, la formación del amiloide podría resultar de una lesión de la membrana, que causaría una alteración secundaria en la enfermedad de Alzheimer, pero crucial para la expresión clínica de la enfermedad.

Interesa averiguar cuáles son las funciones fisiológicas de la proteína B en el SNC, cuya disrupción conduce al establecimiento de la neuropatología molecular de la enfermedad de Alzheimer.

Argumentos a favor del origen neural o vascular de la proteína B–amiloide (PBA) en la enfermedad de Alzheimer

– Argumentos a favor del origen neural:

- 1.–La PBA sólo se ha detectado en cerebro y vasos cerebrales.
- 2.–La PBA aparece en la sustancia gris, no en la sustancia blanca.
- 3.–La PBA suele localizarse próxima a neuritas distróficas.
- 4.–Muchos casos de enfermedad de Alzheimer, con abundantes placas, casi no presentan angiopatía.
- 5.–Los RNAm de la PBA abundan en neuronas.
- 6.–La disposición transmembranal de la PBA hace improbable que exista formas circulantes.
- 7.–Los PHF contienen PBA.

– Argumentos a favor del origen vascular:

- 1.–Presencia de PBA fuera del cerebro.
- 2.–Otras amiloidosis (islándica, holandesa) de predominio vascular también ocurren en la sustancia gris.
- 3.–La PBA se produce en placas difusas sin neuritas distróficas u otras modalidades citopatológicas.
- 4.–Los RNAm de la PBA (APP–751) aparecen en células no neuronales.
- 5.–Algunas proteínas de membrana se detectan en formas circulantes.
- 6.–No se ha confirmado que los PHF contengan PBA.
- 7.–Los depósitos de PBA ocurren en arterias meníngeas fuera del cerebro.
- 8.–La distribución de PBA en los vasos cerebrales es similar a los depósitos de cistatinaC islándica de origen vascular.
- 9.–El locus de la PBA en las paredes arteriales es similar al de los amiloides sistémicos de origen vascular.
- 10.–La PBA puede producirse en arteriolas cerebrales en enfermedades de Alzheimer no asociadas a placas.
- 11.–La deposición de PBA vascular con rotura de vaso ocurre en la amiloidosis holandesa y en casos raros de Alzheimer.
- 12.–La PBA se deposita selectivamente en las paredes de vasos anómalos del SNC de humanos con malformaciones vasculares.
- 13.–Se han descrito anomalías ultraestructurales en capilares cerebrales de pacientes con la enfermedad de Alzheimer.
- 14.–Los depósitos de PBA ocurren prominentemente en vasos cerebrales de ancianos, precediendo a la

aparición de placas.

15.–La PBA en vasos meníngeos y placas neuríticas es químicamente similar, pero la PBA placular parece sufrir procesos adicionales.

16.–Varias proteínas circulantes están asociadas a la PBA en las placas neuríticas (amiloide P sérico, factores del complemento, ACT).

17.–La PBA podría ser una proteína secretada.

Tubulina y proteínas asociadas a los microtúbulos (MAP)

En condiciones normales, las MAP estimulan el ensamblaje de la tubulina microtubular. La proteína MAP2 es un compuesto microtubular, igual que las proteínas tau de 36 y 38KD, que contienen determinantes antigénicos asociados a NFT. La secuencia carboxi-terminal MAP2 es similar en un 67% a los segmentos 18, 13 y 14 aminoácidos de la proteína tau.

La fosforilación de la proteína tau deprime el ensamblaje microtubular, por ello se ha postulado que las tau, anormalmente fosforiladas, podrían contribuir al defecto de ensamblado microtubular que existe en la enfermedad de Alzheimer, aunque también puede deberse a una alteración en la unión de GTP a la subunidad B de la tubulina debida a un defecto de MAP.

En la enfermedad de Alzheimer no se puede descartar una alteración de la expresión genética de proteínas específicas del citoesqueleto.

Ubiquitina (UB)

El descubrimiento de que la Ubiquitina se asocia a los NFT en la enfermedad de Alzheimer y a cuerpos de inclusión en trastornos degenerativos hace sospechar que esta proteína pueda estar relacionada con la patogenia de la enfermedad de Alzheimer.

Proteoglicanos (PGs) y glucosaminglicanos (GAGs)

En 1965 Suzuki y sus colaboradores demostraron que en los cerebros con enfermedad de Alzheimer había más GAGs que en controles, fundamentalmente Ácido hialurónico y Coindritin-sulfato. Se confirmó en estudios posteriores la presencia de PG-GAG en el amiloide, placas neuríticas y NFT. Se encontraron anticuerpos anti-NSPG en el suero de pacientes con enfermedad de Alzheimer; puesto que proteoglicanos y sialoglicoproteínas son la principal fuente de lugares aniónicos en la BHE, cabría pensar que estos anticuerpos en el suero de pacientes con enfermedad de Alzheimer podrían alterar la permeabilidad de la BHE al paso de macromoléculas hacia el cerebro.

En la enfermedad de Alzheimer se está estudiando la utilización de determinaciones de GAG en el LCR como posibles marcadores diagnósticos.

Fosforilación proteica

Los componentes del citoesqueleto que conforman los NFT parecen estar fosforilados en exceso, aunque no se sabe si ésta es la causa de la formación NFT.

Tras realizar numerosos estudios acerca de las cianasas y fosfatasas presentes en la enfermedad de Alzheimer, Saitoh e Iimoto llegaron a las siguientes conclusiones:

- En la enfermedad de Alzheimer está alterado un receptor de superficie ligado a PK-C.
- La PK-C sufre down-regulation en el tejido cerebral de pacientes con enfermedad de Alzheimer.
- La P60 está anormalmente activada por falta de retrocontrol negativo ejercido por la PK-C.
- Los componentes del citoesqueleto excesivamente fosforilados contribuyen a la formación de NFT, acelerando la disfunción y muerte neuronal.

Inhibidores proteásicos

La alfa-1-antiquimotripsina (ACT) podría participar en la formación de depósitos amiloides. El incremento de ACT cerebral no es exclusivo de la enfermedad de Alzheimer, también aparece en el Síndrome de Down y en la hemorragia cerebral hereditaria.

Alteraciones en los ácidos nucleicos y en la transcripción genética

- Lesiones del DNA
- Dificultad reparativa del DNA
- Hipersensibilidad del DNA a radiaciones ionizantes y agentes alquilantes
- Aumento de formas condensadas de DNA
- Aumento de historia H1 en fracción dinucleosómica
- Inaccesibilidad de RNA-polimerasa al sustrato
- Reducción de la síntesis de DNA
- Reducción de la síntesis de RNA

-Calmodulina

-alfa-tubulina

-NF-L

- Aumento de la síntesis de RNA

-GFAP

-APP

10) Disminución de poly(A)+RNA

11) Alteración del gen NF-L en cromosoma 8

12) Disminución de polisomas citosólicos

13) Reducción de la actividad transcripcional

14) Reducción de la actividad translacional

15) Alteraciones postranslacionales

16) Alteraciones de los sistemas antioxidativos.

5. LA CLÍNICA:

El desarrollo de la Hª clínica correspondiente a un enfermo con probable demencia, se ejecutará teniendo en cuenta los siguientes apartados:

Hª médica general. Se estudiarán las posibles causas de demencia, como trastornos endocrinos, neoplasias, infección crónica e isquemia coronaria, así como factores desencadenantes de una demencia vascular (HT, diabetes, arterioesclerosis periférica).

Hª neuroconductual. Para valorar alteraciones de la memoria, orientación espacial o temporal, dificultades del lenguaje, cambios de conducta y su influencia sobre actividades de la vida diaria, profesión y relación social.

En la EA, el paciente empieza por olvidarse de dónde ha dejado sus objetos habituales de uso y de las citas que debería cumplir. Deja de ser cuidadoso (no se viste bien, no se abrocha los botones...). Se muestra hiperactivo, con perplejidad y agitación, como si estuviera confundido o distraído. Es repetitivo y estereotipado.

Hª psiquiátrica. Indagar antecedentes de depresión, psicosis, cambios de personalidad, alucinaciones y delirios. En la EA aparecen en el estadio medio.

Hª nutricional y tóxica. El declinar cognitivo puede deberse a actividad tóxica, deficiencias nutricionales y alcoholismo, que no se relacionan con EA.

Hª familiar. Investigar la presencia de demencia, especialmente en parientes de primer grado. El 50% de los casos pueden ser familiares, pero la existencia de gemelos monocigóticos discordantes para este proceso excluye la hipótesis de que todos los casos son genéticos.

Presentación

La EA es heterogénea en su presentación y curso. Los signos precoces cuando se observa al enfermo en la consulta, suelen ser:

- El paciente no acude espontáneamente a la consulta, sino que es llevado por sus familiares al observar sus dificultades funcionales y de memoria o los cambios de personalidad.
- El enfermo suele mirar a sus familiares (signo de girar la cabeza) cuando ha de contestar alguna de las preguntas del médico, a la vez muestra dificultad para recordar fechas.
- Vacila al hablar porque le cuesta encontrar la palabra adecuada, esto le produce ansiedad.
- Tiende a minimizar o racionalizar sus dificultades y se desentiende de los comentarios que los familiares hacen acerca de él.
- No suele tener aspecto de enfermo y no acostumbra a tomar medicaciones.
- Muestra olvidos y trastornos de la memoria inmediata.
- No se comprueba trastorno neurológico alguno.

Evolución

La EA pasa por tres estadios evolutivos, según la realidad clínica:

- Trastornos de memoria, desorientación espacial, disminución de la actividad espontánea.
- Demencia, síndrome afaso–apraxo–agnósico, Síndrome extrapiramidal.
- Demencia completa, crisis comiciales, síndrome de Kluver–Bucy.

ALTERACIONES COGNITIVAS

MEMORIA: Las alteraciones mnésicas constituyen un criterio diagnóstico primario de la EA por ser una de las manifestaciones clínicas precoces.

La primera pérdida suele corresponder a la memoria inmediata (de minutos o pocos días antes). También se altera la memoria semántica correspondiente al significado de palabras e ideas, esto disminuye el vocabulario del enfermo creando problemas para comprender los mensajes verbales. Finalmente, se altera también el recuerdo de sucesos pasados, que se hacen fragmentarios.

La *memoria inmediata* puede medirse con la presentación repetida de tríadas de palabras o consonantes, cuya retención se mide después de pausas de 15–30 seg durante las cuales se ejecuta la tarea de contar hacia atrás. En EA esta ejecución se relaciona con la gravedad de la demencia.

La *memoria intermedia* estudia el recuerdo después de intervalos de 15seg a 2min, y de 90seg a 10min. También afectada en la EA.

La *memoria remota*, o a largo plazo, se encuentra notablemente afectada en pacientes con EA, mostrando una deficiente capacidad en el aprendizaje verbal de tests. El recuerdo de materiales verbales después de períodos de 5–10min está muy deteriorado.

La *memoria episódica*, o de sucesos, recientes o remotos se encuentra alterada muy precozmente.

La *memoria autobiográfica*, una forma de la memoria remota en la que se rememoran sucesos personales en períodos pasados, se encuentra gravemente dañada en la EA.

La *memoria semántica* contiene los significados y conocimientos sobre objetos, palabras, hechos, conceptos y sus relaciones. Depende especialmente del lenguaje, y es un conocimiento más cultural que episódico o temporal.

En las fases iniciales, está casi totalmente preservada en comparación con la episódica. Tanto la fluencia de letras, como la fluencia de categorías se hallan alteradas en EA, aunque también influyen otras funciones no solamente lingüísticas, como la iniciativa, imaginación, velocidad y eficiencia de la búsqueda y atención. La fluencia verbal se usa para valorar la memoria semántica en la EA.

LENGUAJE: El trastorno del lenguaje constituye uno de los signos característicos de la iniciación de ciertos casos de EA (8–10%) y es típico de todos los casos avanzados.

En el *primer estadio* o inicial de demencia, el lenguaje diario está conservado. El enfermo manifiesta dificultades para encontrar alguna palabra utilizando circunloquios pero la articulación y sintaxis se encuentran bien conservadas. En la escritura pueden apreciarse algunas alteraciones, como disortografía, simplificaciones y pérdida de acentuaciones, siendo más acusados en sujetos que poseían un buen lenguaje escrito.

Inicialmente existe poca pérdida de las funciones del lenguaje receptivo, la comprensión simple tiende a estar preservada, pero aparecen dificultades en las sentencias más complejas que supongan comparaciones o relaciones causales. También se aprecian alteraciones a nivel pragmático: el paciente pierde preguntas, pronombres en segunda persona... El lenguaje se empobrece como elemento cognitivo para comunicarse con otros, dar u obtener información, dirigir acciones propias o ajenas, generar conceptos o formar proposiciones respecto al mundo.

En el *segundo estadio* o medio, los cambios incluyen aumento de lenguaje parafásico, aunque persiste un marco sintáctico reconocible. Los nombres sustantivos están sustituidos semántica y neológicamente y los morfemas sintácticos se mantienen en abundancia. Muchas frases son inacabadas, con ecolalias. La lectura en

voz alta puede mantenerse sin comprender su significado.

El *tercer estadio* o fina se caracteriza por una disminución de la fluencia, ecolalia, palilalia, perseveración y tartamudeos, estando la capacidad de comunicación gravemente dañada con escaso discurso y muy poca comprensión demostrable, hasta llegar a la desintegración fonológica con producción oral indiferenciada ininteligible que finaliza en mutismo o en gruñidos y ladridos propios de la fase terminal de la afasia global.

Desde el punto de vista práctico y habitual, los trastornos iniciales de la comunicación en estos pacientes son descritos por los familiares como: dificultad para encontrar la palabra adecuada o recordar el nombre de un objeto específico, mostrar pausas largas e insólitas entre las palabras, perderse en una conversación común, dificultades para comprender el lenguaje abstracto y el hecho de que tienden a irse por las ramas. Aunque hayan sido grandes lectores, abandonan la lectura. Muestran dificultad para el uso del teléfono, así como para seguir conversaciones e intervenir en ellas, repitiendo palabras sin sentido, la última de una frase (palilalia), o parte de una palabra (logoclonía). Los pacientes caminan rígidos, llegando a descomponer el movimiento en sus fases, como un muñeco. Y en la fase final muestran el signo del espejo: se sientan delante de un espejo y durante horas hablan a su propia imagen sin reconocerse.

FUNCIÓN EJECUTIVA: Los aspectos ejecutivos de la cognición, como la planificación, organización secuencial y atención, se encuentran tempranamente afectados, aunque su valoración es compleja y difícil.

Dentro de la función ejecutiva se incluyen varios aspectos de la atención (focalizada, dividida, mantenida), así como la inhibición de la información irrelevante. La memoria dinámica (MD) se refiere al almacenaje temporal de información que es procesada dentro de tareas cognitivas. La MD contiene operaciones cognitivas, representaciones, es decir, tiene que ser transformada o procesada, además de ser almacenada. La capacidad de la MD se limita a un cierto número de ítems o bits de información e incluye los potenciales cognitivos necesarios para operarlos. La atención y la MD están interrelacionadas. La MD está también relacionada con la conciencia; sólo cuando la información cognitiva y el procesamiento están en la MD podemos ser conscientes de ella. En la EA existe un trastorno que es combinación del síndrome amnésico y de la alteración de la función ejecutiva.

COGNICIÓN VISUOESPACIAL: Las manifestaciones conductuales del déficit visuoespacial se observan a menudo en la fase media o más avanzada de la EA, tales como perderse, estar desorientado espacialmente a ser inhábil para manejar maquinarias complejas. Los tests cognitivos para valorar estos déficits se basan en pruebas de dibujo, escritura, orientación lineal, reconocimiento facial, dibujo de bloques, tests de laberintos y lectura de mapas.

La desorientación espacial se considera resultado de la pérdida de memoria visuoespacial, junto a disfunción visuoperceptiva.

AFFECTIVIDAD Y CONDUCTA

En el primer estadio de la EA puede apreciarse actitud depresiva, ansiedad y reacciones de catástrofe con labilidad emocional. En ocasiones se presentan reacciones eufóricas o apáticas que pueden asociarse con la personalidad anterior del enfermo. Pasan fácilmente de la risa al llanto, o de la afabilidad a la irritación. Todo ello determina un cambio de la forma de ser del paciente que se desinteresa de lo que le rodea pudiendo transformarse en un extraño. Los trastornos afectivos y de la personalidad en la EA pueden ser múltiples y de diversa intensidad, destacando entre ellos:

- Desinterés o conducta social inapropiada: 75% de los casos.
- Psicosis: 50%. Particularmente actitudes paranoides (como sospecha de ser robado), huidas, alucinaciones y agresiones. En general, los signos psicóticos tempranos son índice de mal pronóstico.
- Alucinaciones de tipo visual, auditivo, gustativo, olfatorio y háptico: 25%

- Tristeza y signos de desmoralización: 50%
- Euforia: infrecuente
- Ansiedad: 50%
- Cólera: 30%

Los síntomas cognitivos incluyen cambios progresivos en la concentración, memoria, orientación, lenguaje y praxis. Los síntomas funcionales corresponden a algunos de los conductuales, como comer anormalmente e incontinencia esfinteriana. Ésta se presenta en todos los pacientes con EA en un cierto momento de la evolución, empeora progresivamente y no responde a ninguna medicación que sea útil en los casos de trastorno conductual.

La actividad conductual que produce mayores dificultades a los cuidadores y familiares es la agresión. La agresión física suele verse en no menos del 20% de los casos, y la verbal es más elevada. Las diversas formas de agitación que se observan en los pacientes institucionalizados incluyen: pataleos, vagabundeos, vestido inapropiado, y acciones de escupir, golpear, arrojar objetos, hacer ruidos extraños, morder, quejarse, hacerse o hacer daño, blasfemar e insultar, así como una constante inquietud física.

SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS

Trastornos del contenido del pensamiento: Se observan ideas delirantes en el 16% de los casos desde el principio del proceso, siendo las ideas de robo más frecuentes en el hombre. Las ideas delirantes de persecución, las más observadas, llegan a presentarse hasta en el 20% de los casos.

La actitud delirante más frecuente es la paranoide, seguida por la hipocondríaca, desidentificaciones domésticas y delirio de grandeza. Un alto porcentaje de pacientes muestran, de forma simultánea, tres o más tipos diferentes de delirios.

Trastornos de la percepción: Pueden dividirse en dos modalidades

- distorsiones sensoriales (cambios de la intensidad, cualidad o forma espacial de la percepción)
- engaños sensoriales (ilusiones y alucinaciones)

Se han encontrado cuatro tipos de trastornos identificativos en el 23% de pacientes con EA:

- Imaginarse que otra persona vive en la misma casa (variante del síndrome fantasma).
- Incapacidad para reconocerse en el espejo (o pensar que allí hay otra persona).
- Considerar las imágenes de la TV como reales.
- La falsa identificación (como confundir a la hija con la vecina).

En general, los trastornos de identificación parecen ser más frecuentes en los hombres, sobre todo los de iniciación precoz de la EA, y las alucinaciones se asocian a casos en los que el declinar cognitivo es más rápido.

Trastornos del estado de ánimo y de la conducta: Los síntomas depresivos son frecuentes, aunque los síndromes resultan mucho menos frecuentes y los de manía son excepcionales.

La existencia de episodios depresivos antes de que aparezcan los primeros síntomas demenciales (hasta 10 años antes) aumenta el riesgo de padecer la EA, mientras que la manía muestra una prevalencia del 2,8%.

Los enfermos que se quejan de síntomas depresivos suelen estar menos afectados cognitivamente, pero la progresión de su proceso es similar a la de los pacientes sin depresión. Además, la signología depresiva es causa de un descenso de la actividad funcional del enfermo, quizá por disminución de la motivación e

iniciativa.

Las alteraciones conductuales son frecuentes y progradivas según el grado de demenciación, destacando los vagabundeos, huidas y agresiones, incontinencia urinaria, hiperoralidad y desinhibición sexual.

APRAXIA

Suele observarse tarde en el curso del proceso, después de las alteraciones de la memoria y del lenguaje. Se presenta de las siguientes formas:

- *Apraxia reflexiva*. Dificultad para efectuar gestos sin significación, utilizando el juego y el esquema corporal (como hacer dos anillos entrecruzando los dedos o formar alas con las manos).
- *Apraxia constructiva*. Por ejemplo, la imposibilidad gráfica de representar la tercera dimensión en el test del cubo. Con la evolución, esta apraxia afecta a los gestos simbólicos, como actos de despedida o de persignarse, aunque dichos gestos son más persistentes por estar fuertemente consolidados por los automatismos de la costumbre.
- *Apraxia ideatoria*. Dificultad para usar objetos reales; en las fases finales, imposibilita al enfermo para usar una silla o la cama, con pérdida de la postura vertical y tendencia a la posición fetal (apraxia troncular).
- *Trastornos gnósticos*. Pérdida del reconocimiento de imágenes familiares (fisionomías, objetos, colores, de la hora y del sentido espacial).

SINTOMATOLOGÍA SOBREAÑADIDA

Trastornos del sueño: Las alteraciones del sueño y del ritmo sueño–vigilia constituyen una observación clínica habitual en los pacientes con EA. El insomnio nocturno y los paseos suelen ser una de las razones de que la familia decida el internamiento del paciente.

Estos enfermos, en comparación con grupos control, están más tiempo despiertos, se despiertan más a menudo y permanecen menos tiempo en las fases REM y estadios tercero y cuarto del sueño.

Nutrición: Las deficiencias nutricionales suelen ser raras en los pacientes ancianos que permanecen en sus domicilios, pero frecuentes en los institucionalizados.

Un significativo porcentaje de pacientes muestran deficiencia de tiamina en el plasma, lo cual puede producir un impacto sobre la función cognitiva. Y no debe olvidarse que la pérdida de independencia para comer suele estar asociada a un aumento de la mortalidad.

En las fases iniciales de la EA, las alteraciones de la memoria y la incapacidad emocional producen en el enfermo dificultades para desarrollar una conducta alimentaria normal. En las fases tardías el paciente encuentra problemas para reconocer los alimentos, la situación y los cubiertos, así como para controlar ciertas funciones, como masticar y tragar, acabando por depender de sus familiares o cuidadores.

COMPLICACIONES

Caídas: La afectación cognitiva constituye un factor importante en el riesgo de caídas. En los recluidos las caídas son frecuentes. Los enfermos que pierden rápidamente su vigor son los más propensos. La pérdida de juicio es otra causa, pues coloca al enfermo en situaciones de riesgo, así como el empleo de tranquilizantes.

Inmovilización: La inmovilización y el encamamiento suelen acarrear resultados desastrosos: pérdidas locomotoras, úlceras por decúbito, alteraciones cardiovasculares y respiratorias con riesgo de atelectasias y neumonía por aspiración, anorexia, hipoproteïnemia, constipación fecal, infección vesical, incontinencia urinaria, disminución de las funciones de la marcha, equilibrio y coordinación, deprivación sensorial y

depresión.

Malnutrición: La pérdida de peso ocurre en los estadios últimos y se asocia a riesgos elevados de infección. Se origina por indiferencia a la comida, dependencia ajena para alimentarse y aumento de los requerimientos energéticos.

Delirio: Generalmente de aparición rápida y de evolución fluctuante a lo largo del día, con alteración de los ciclos de vigilia–sueño y de carácter tanto hipo como hiperactivo. Suele ser provocado frecuentemente por infecciones o efectos de medicamentos adversos, alcoholismo o institucionalización prolongada. En la mayoría de los casos es reversible.

Incontinencia esfinteriana: Más frecuente en los sujetos reclusos y en los varones. El tipo que se observa más a menudo suele ser el perentorio (incontinencia de urgencia), en la que parece influir el déficit cognitivo, las alteraciones de la orientación temporal y la reducción de las sensaciones vesicales.

La incontinencia fecal se encuentra hasta en un 17% de los ancianos institucionalizados.

Muerte: Los factores de riesgo de muerte en la EA incluyen: aumento de gravedad de la demencia, problemas de conducta, caídas, aumento de la edad, aumento de la progresión de la enfermedad, grado de atrofia cortical en neuroimagen, síntomas depresivos, anormalidades en el EEG, HT. Aumento de dependencia, apatía.

Una alta proporción de muertes se produce por neumonías. En ellas intervienen las dependencias en la alimentación y la deficiencia de ésta, excesivo encamamiento y disfagia orofaríngea.

Medicaciones: Ciertos medicamentos, como narcóticos, sedantes, antidepresivos, antiparkinsonianos y anticolinérgicos, son de efectos problemáticos y de posibles riesgos, cuando no están bien controlados.

6. VALORACIÓN:

La valoración clínica de EA tiene cuatro objetivos:

- Determinar, lo más exactamente posible, si el sujeto padece demencia.
- Caso de existir demencia, establecer si su inicio y curso corresponden a la EA.
- Valorar la posibilidad de otro diagnóstico si la presentación y curso corresponden a la EA.
- Valorar si coexisten otras enfermedades que puedan contribuir a la demencia, poniendo especial interés en aquellos procesos que responden positivamente al tratamiento.

Los criterios diagnósticos del DSM–IV de la EA son:

- Desarrollo de múltiples déficit cognitivos manifestados por:
 - Afectación de la memoria (para aprender nuevas informaciones o recordar información aprendida previamente)
 - Signo o signos de afasia, agnosia, apraxia o alteración de las funciones ejecutivas.
- Afectación manifiesta de funciones sociales o laborales y disminución significativa de sus anteriores niveles funcionales, como resultado de estos déficit cognitivos
- Disminución gradual y constante de la función cognitiva en relación con alteraciones psiquiátricas primarias (como depresión o EZF)
- Desarrollo de deficiencias cognitivas no debidas a :
 - Otros procesos patológicos del SNC que causen deterioro de la memoria o cognición (p.ej., ictus

- cerebral o enfermedad de Parkinson, hematoma subdural, hidrocefalia o tumor cerebral)
- Procesos sistémicos que causen demencia (p.ej., hipotiroidismo, déficit de vitamina B12 o ácido fólico, neurosífilis o infección por VIH)
- Trastornos originados por abusos adictivos (p.ej., alcohol o sedantes)

Se han usado diversos cuestionarios y escalas para valorar en la EA las alteraciones de memoria, lenguaje y destrezas visuoespaciales y visuoconstructivas como *Folstein Mini State Examination*, *Dementia Rating Scale* y *Alzheimer's Disease Assessment Scale*. Otras muy diversas mediciones se emplean para conseguir información del paciente respecto a sus capacidades para manejar sus intereses, con o sin ayuda: conducir vehículos o tomar decisiones básicas en su trabajo. Otras escalas se utilizan para medir las capacidades personales en el desarrollo de las actividades de la vida diaria (AVD). como *Blessed Dementia Rating Scale* e *Instrumental Activities of Daily Living Scale*.

Escala de Blessed

Valora la ejecución de las AVD, los hábitos, la personalidad y la conducta sobre un total de 22 ítems:

Ejecución de AVD Incapacidad total Incapacidad parcial

1. Incapacidad para realizar tareas domésticas	1	1/2
2. Incapacidad para utilizar pequeñas cantidades de dinero	1	1/2
3. Incapacidad para recordar pequeñas listas (compras)	1	1/2
4. Incapacidad para orientarse en casa	1	1/2
5. Incapacidad para orientarse en calles conocidas	1	1/2
6. Incapacidad para interpretar el entorno	1	1/2
7. Incapacidad para recordar hechos recientes	1	1/2
8. Tendencia a rememorar el pasado	1	1/2

Hábitos Puntuación

9. Comer:	0
Limpiamente, con cubiertos	1
Desordenadamente, sólo con cuchara	2
Sólidos simples (galletas)	3
Necesita que le den la comida	
10. Vestirse:	0

Sin ayuda	1
A veces se equivoca (p. ej., botones)	2
Errores en la secuencia (olvidos)	3
Incapacidad de vestirse	
11. Control de esfínteres:	0
Normal	1
Incontinencia urinaria ocasional	2
Incontinencia urinaria frecuente	3
Doble incontinencia	

Personalidad y conducta Puntuación

Sin cambios	0
12. Retraimiento creciente	1
13. Egocentrismo creciente	1
14. Pérdida de interés por los sentimientos ajenos	1
15. Afectividad embotada	1
16. Trastorno del control emocional	1
17. Hilaridad inapropiada	1
18. Respuesta emocional disminuida	1
19. Faltas sexuales (recientes)	1
20. Pérdida de interés por aficiones	1
21. Disminución de la iniciativa	1
22. Hiperactividad no justificada	1

Puntuación final: Una puntuación superior a **4** indica la existencia de deterioro mental.

Escala de Valoración de la Demencia de Alzheimer (FAST-BCRS)

Se valoran 10 funciones, cada una con 7 posibles grados de deterioro: I, normal; II, alteración benigna; III, deterioro límite; IV, leve; V, moderado; VI, intenso; VII, grave.

- *Concentración:*
- Sin deficiencias objetivas ni subjetivas.
- Distraibilidad, déficit subjetivo.
- Deficiencia objetivable al restar desde 100 de 7 en 7.
- Deficiencia moderada: fracaso al restar de 4 en 4 desde 40.
- Deficiencia notable: dificultades para restar de 2 en 2 desde 20, o para citar los meses en orden inverso.
- Al pedir que cuente de 10 a 1 lo hace de 1 a 10.
- Dificultad importante para contar de 1 a 10.
- *Memoria de fijación:*
- No hay deficiencias objetivas ni subjetivas.

- Deficiencias subjetivas (olvida nombres, colocación de objetos).
- Dificultad para recordar detalles concretos, pero no cuando se refieren al contenido de sucesos recientes.
- No recuerda hechos importantes de la semana anterior.
- Fallos de orientación temporoespacial (dirección, teléfono).
- Desconocimiento absoluto de hechos recientes.
- *Memoria de evocación:*
- Normal.
- Deficiencias subjetivas. Recuerda 2 o más hechos importantes de la infancia.
- Lapsus de detalles de su infancia. Recuerda a un amigo de la infancia.
- Deficiencias claras. Confusiones en la cronología del pasado.
- No recuerda hechos importantes.
- Conserva restos de recuerdos. Puede que no recuerde los nombres de sus padres.
- No recuerda nada.
- *Orientación:*
- Normal.
- Deficiencias subjetivas.
- Confusión en 2 o más horas, 1 o más días de la semana y 3 o más días del mes.
- Confusión en 10 o más días y en 1 o más meses.
- Desorientación temporoespacial total.
- Identifica al cónyuge, pero no sabe su nombre. Sabe su propio nombre.
- No reconoce al cónyuge. Inseguridad respecto a su propio nombre.
- *Hábitos y cuidados personales:*
- Normal.
- Deficiencias subjetivas en el trabajo.
- Dificultad para realizar tareas complejas (incluyendo las de la economía familiar).
- Necesita ayuda para vestirse adecuadamente.
- Necesita ayuda para desvestirse adecuadamente.
- Necesita ayuda para alimentarse, asearse y andar.
- Necesita asistencia para todo.
- *Lenguaje:*
- Normal.
- Anomias subjetivas.
- Deficiencias para la correcta denominación (interrupciones, correcciones, etc.).
- Deficiencias verbales que la familia puede objetivar.
- Pobreza de lenguaje espontáneo. Completa un refrán.
- Lenguaje muy deficiente. No completa un refrán.
- Dice una o dos palabras.
- *Actividad psicomotriz:*
- Normal.
- Trastornos subjetivos.
- Deficiente realización de tareas complejas.
- Entrecimiento evidente para la familia.
- Entrecimiento evidente para todos. Omite detalles en varias tareas.
- Movimientos muy lentos. Pasos cortos.
- Pérdida de la marcha.
- *Actividad y conducta:*
- Normal.
- Aumento subjetivo de la ansiedad por el deterioro intelectual.
- Ansiedad importante que los demás pueden objetivar.
- Embotamiento afectivo, identificado por la familia.
- Labilidad afectiva.
- Alteración del pensamiento y de la sensoropercepción, agresividad, agitación.

- Alternancia de pasividad y agresividad.
- *Praxis*:
- Normal.
- Dibuja un cubo.
- Dibuja un cubo sin perspectiva.
- Dibuja un rectángulo.
- Dibuja dos círculos concéntricos.
- Dibuja una circunferencia, línea o garabato.
- No dibuja nada.
- *Cálculo*:
- Normal.
- Resta $43 - 17$.
- Resta $39 - 14$.
- Resta $15 - 6$.
- Resta $9 - 4$.
- Puede sumar $8 + 7$ y $3 + 1$.
- No puede sumar $1 + 1$.

Escala de Loewenstein

Loewenstein y cols. Desarrollaron una escala para valorar el estado funcional del paciente con EA. Dicha escala está constituida por los siguientes apartados:

- Orientación *temporal*:

Consta de 8 ítems, cada uno valorado de 0 a 2 puntos, según la respuesta.

Valoración máxima: 16 puntos.

El enfermo debe:

- Leer la hora de un reloj que se le presenta 4 veces con dificultad creciente.
- Decir el día, día de la semana, mes y año.

- Capacidad para comunicarse:

Consta de 14 ítems. Valoración máxima: 14 puntos.

El enfermo debe:

- Utilizar un teléfono de ficha: marcar un número de la guía, un número oído, un número que se le presenta escrito, descolgar, colgar, habilidad para marcar, secuencia de todas las actividades.
- Preparar una carta: doblar la hoja, introducirla en el sobre, pegar el sobre, poner el sello, escribir la dirección, escribir el remitente.

- *Conducción*:

Valoración máxima: 13 puntos.

Toda la prueba consiste en reconocer los signos de conducción de automóviles: parar, continuar, una sola dirección, no girar a la derecha, línea vertical, línea amarilla, luz roja, no dar la vuelta, cruce de tren, no entrar, doble línea amarilla, línea de paso, velocidad limitada. Al llegar a este punto de la exploración se comunicará

al paciente que dentro de 10 min va a ir al supermercado donde comprará 4 artículos que debe memorizar.

- *Actividades financieras:*

Valoración máxima: 21 puntos.

La prueba consiste en :

- Identificar hasta 7 monedas y billetes de empleo habitual.
- Hacer 4 cambios de moneda.
- Rellenar un cheque.
- Hacer 3 inscripciones de 3 ingresos en el talonario.

- *Compras:*

Valoración máxima: 16 puntos.

La prueba se desarrolla de la forma siguiente:

- Se muestran al paciente 20 productos, debiendo seleccionar los 4 que se le indicaron 10 min antes.
- Se le enseña una lista escrita donde se indican 4 productos (distintos a los anteriores) que deberá escoger entre los 20 existentes.
- Pagar con un billete y contar el cambio exacto que se le devuelve.

- *Aseo:*

Valoración máxima: 14 puntos.

El paciente debe coger un tubo dentífrico, poner pasta en el cepillo de dientes, abrir el grifo del agua, lavarse los dientes, mojar una toalla, poner jabón en ella, lavarse la cara, cerrar el grifo, cepillarse el pelo, ponerse la chaqueta, abrocharla, ponerse corbata, cerrar la cremallera.

- *Comer:*

Valoración máxima: 10 puntos.

Se colocan cubiertos delante del paciente, el cual debe utilizar tenedor, cuchillos y cuchara, escanciar agua en un vaso, beber del vaso.

Tests psicométricos

El empleo de estos tests exige la intervención de especialistas del tema. Por lo general, se usan tests reducidos que buscan, tan sólo, la valoración de ciertas capacidades alteradas, como la orientación, atención, conocimientos generales y memoria. El *Mini-Mental State* es el más indicado como valoración general.

Función mnémica

Es necesario examinar los tres estados de ésta: memorización, almacenaje y rememoración, encontrándose entre las pruebas más adecuadas el *Test de Weschler*, la *Figura de Rey* y la *Prueba de Benton y Blessed*.

Lenguaje

Para valorar las alteraciones del lenguaje no existen pruebas de aplicación específica en estos enfermos. Puede usarse la adaptación del *Boston Diagnostic Aphasia Examination*, así como el test de afasia de Ducarne que permite el estudio completo de la expresión y comprensión oral, escritura y lectura.

Inteligencia

Puede usarse un test de elección múltiple verbal (MWT-B) para medir la inteligencia premórbida en pacientes con EA, apreciándose una alta correlación entre los resultados de la prueba y la existencia de demencia inicial y moderada.

Competencia

Existe una prueba que determina la capacidad de competencia del paciente con EA para dar su consentimiento a la instauración del tratamiento. A los pacientes se les suministran una serie de pruebas teóricamente relacionadas con las funciones de competencia, así como tests de elección verbal valorativos de su capacidad de consentimiento racional al tratamiento médico.

Prueba del reloj

Con esta prueba se logran hasta un 80% de prediagnósticos de EA. Valora las habilidades visuoespaciales, siendo de especial interés para efectuar exámenes de rastreo en comunidades de ancianos con posible padecimiento de esta enfermedad.

Consiste en dibujar un reloj clásico, dibujando el paciente la esfera y posteriormente las agujas indicando las tres menos cuarto. La valoración del dibujo se extiende desde 10 (perfecto) hasta 1 (nulo). Los valores asignados, según el dibujo conseguido, son los siguientes:

De 10 a 6. Números intactos con los siguientes cambios:

10: agujas en posición correcta señalando las tres menos cuarto.

9: ligeros errores en la colocación de las agujas.

8: errores manifiestos en la colocación de las agujas.

7: la colocación de las agujas es totalmente incorrecta.

6: empleo inadecuado de las agujas.

De 5 a 1. Los números y la esfera tienen incorrecciones:

5: números amontonados en un extremo de la esfera, o números incorrectos; las agujas se muestran en alguna forma.

4: gran distorsión de la secuencia de números; pérdida de integridad del círculo de la esfera; números perdidos o colocados fuera de la esfera.

3: números y esfera no concretados; agujas inexistentes.

2: vaga representación de un reloj.

1: dibujo incomprensible.

7. TRATAMIENTO INTEGRAL DEL PACIENTE CON EA

Tratamiento clínico

La EA no tiene tratamiento curativo en la actualidad. La hipótesis colinérgica está adquiriendo cada día mayor peso, y consecuencia de esto es la reciente incorporación al arsenal terapéutico de nuevos fármacos con acción anticolinesterasas; la tacrina ha sido el primer representante de esta nueva generación, en que piden ya paso el donepecilo, el metrifonato y la rivastigmina, con mayor comodidad posológica y clínica.

Además, el control de los síntomas acompañantes, básicamente trastornos de conducta, se convierte en protagonista obligado. Afortunadamente disponemos de excelentes fármacos en este campo (neurolépticos de sucesivas generaciones, antidepresivos, ansiolíticos, hipnóticos, etc.); sin embargo, estos fármacos tienen excesivos e importantes efectos secundarios y con demasiada frecuencia se usan un tanto indiscriminadamente, tratando de apagar con bombas fuegos que pueden controlarse con medidas no farmacológicas.

Los objetivos del tratamiento clínico de la EA en sus aspectos tanto fisiopatológicos como sintomáticos, son:

- Enfermedad de base
- Manifestaciones clínicas
- Patologías asociadas
- Control de polifarmacia
- Control de síndromes geriátricos: incontinencia, caídas, inmovilismo, malnutrición, impactación fecal, hipotermia, úlceras por presión, deshidratación.

En el tratamiento medicamentoso de la EA es importante seguir la siguiente estrategia:

- Confirmar el diagnóstico de demencia mediante cuidadosa entrevista del paciente, familiares y amigos, y administración de tests objetivos como el Mini–Mental State Examination.
- Confirmar el diagnóstico de EA a través de documentación de los patrones típicos de síntomas y progresión, exploración neurológica y física y grado de evolución del proceso.
- Tratar simultáneamente los problemas médicos existentes (como depresión) y suprimir la toma de productos que pueden interferir con la cognición.
- Discutir el diagnóstico y pronóstico con el enfermo y los familiares, programando el tratamiento en relación con las posibilidades del enfermo. Establecer relación con alguna sociedad de pacientes con EA, a la vez que se aconseja a los cuidadores.
- Explicar la efectividad potencial de las medicaciones específicas de la EA y sus efectos secundarios.
- Valorar las capacidades cognitivas, funcionales, conductuales y emocionales, antes de iniciar el tratamiento, mediante entrevistas con el enfermo y sus cuidadores.
- Iniciar el tratamiento medicamentoso.
- Determinar la eficacia y tolerancia del tratamiento a la semana 6, 12 y 24, entrevistando al paciente y cuidadores, manteniendo la dosis si se aprecian mejorías, particularmente en las habilidades funcionales, estudiando si cabe aumentar la dosis del preparado en la semana 12, en caso de apreciarse mejorías, a menos que exista contraindicación.
- El tratamiento a partir de la semana 24 se autorizará mientras existan indicios de que el proceso está estabilizado.

Prevención y tratamiento del deterioro funcional

El mantenimiento, durante el mayor tiempo posible, de la capacidad funcional de los pacientes con EA es un objetivo irrenunciable en el planteamiento terapéutico y de tanta o mayor rentabilidad que el propio tratamiento farmacológico.

En los estadios iniciales, dicho mantenimiento adquiere un carácter preventivo y debe incorporarse de forma específica y reglada al programa terapéutico. En los estadios más avanzados, la praxis de técnicas rehabilitadoras regladas puede evitar las complicaciones ligadas al inmovilismo y mejorar el nivel de actividad del paciente.

Las posibilidades de actuación en este campo son:

Actividad física Rehabilitación

Paseo Fisioterapia

Tablas de gimnasia Terapia ocupacional

Movilización Actividades de la vida diaria

Deporte Adaptaciones del hogar

Un adecuado **programa de rehabilitación**, basado sobre todo en técnicas de fisioterapia, es esencial en el tratamiento global del paciente con EA.

La utilidad de la rehabilitación en estos pacientes es organizar un programa estimulativo de diversas actividades esenciales de la vida diaria y enseñar a la familia o cuidadores cómo orientarles para realizar dichas actividades.

Los objetivos de este tratamiento son:

- Mantener la atención
- Mantener la movilidad e independencia
- Mantener la comunicación
- Crear automatismos, tanto para la marcha como las AVD
- Lograr la integración en el medio

Según la fase de la enfermedad en que se encuentre el paciente, habrá que intervenir a diferentes niveles:

- Fase precoz. Estimulación mediante:
 - Actividad física general.
 - Técnicas de terapia ocupacional.
 - Estímulo del lenguaje.
 - Actividades socioculturales.
- Fase intermedia. Tratamiento mediante:
 - Cinesiterapia.
 - Terapia ocupacional.
 - Tratamiento de las alteraciones del lenguaje.
- Fase terminal. Intervención para:

- Mantener la mayor actividad física posible.
- Lograr la estimulación psíquica: atención, lenguaje, entretenimiento.

Prevención y tratamiento del deterioro mental

Esta tárea es especialmente desconocida para el personal cuidador. Generalmente se entienden bien los beneficios que una actividad física bien reglada consigue sobre la salud y la calidad de vida; sin embargo, no existe la misma sensibilidad hacia las diferentes técnicas de entrenamiento mental, pese a que sus beneficios son paralelos.

Las técnicas empleadas son más efectivas cuanto más inicial sea la fase de la enfermedad y requieren un personal entrenado y dotado de tenacidad y fe en sus objetivos. Algunas de ellas son:

Entrenamiento de la memoria

Técnicas de reminiscencias

Técnicas de orientación a la realidad

Técnicas de comunicación

Terapia ocupacional

Psicoterapia específica

Tratamiento social

Es muy importante, sobre todo en los estadios avanzados de la enfermedad. Algunas de las posibilidades que ofrece el enfoque social son:

Cuidado del entorno familiar

Socialización

Cuidado de los cuidadores

Grupos de autoayuda

Alternativas a la institucionalización: ayuda a domicilio, teleasistencia, apartamentos supervisados

Institucionalización: temporal, definitiva

Evitar la sobrecarga de los cuidadores es una obligación técnica y moral; por ello el *cuidado de los cuidadores* se ha convertido en una asignatura esencial. Este llamado cuidado informal es seguramente la ayuda más rigurosa y formal que pueden recibir los pacientes con EA.

Los *grupos de autoayuda* nacieron bajo el prisma de la solidaridad con los pacientes y familiares. El movimiento de *Asociaciones de Familiares de Enfermos de Alzheimer* se ha extendido por el mundo, y España no ha sido la excepción, existiendo un buen número de ellas en comunidades, ciudades y pueblos.

Todos, y especialmente el mundo sanitario, estamos obligados a colaborar con estas asociaciones, enseñándoles a conocer mejor la enfermedad y su cuidado y ayudándoles en su objetivo de mejorar la calidad

de vida de pacientes y cuidadores.

Los *programas de ayuda domiciliaria*, sanitarios y sociales pueden ser muy útiles cuando se trata de plantear el mantenimiento en el propio hogar de estos pacientes. Proporcionan un gran apoyo técnico, estructural, social y moral.

Las modernas tecnología, como la *teleasistencia*, y las nuevas formas asistenciales, como los *Centros de Día* específicos para estos pacientes o los programas de *estancias temporales* en medio residencial, pueden ser fundamentales para la evolución del paciente y para paliar la posible sobrecarga del cuidador.

La *institucionalización* definitiva puede resultar imprescindible cuando se desbordan las líneas de asistencia anteriores. Pero la escasa disponibilidad de plazas no siempre permite recurrir a esta solución.

Una familia que desea que su paciente con EA permanezca en el hogar el mayor tiempo posible debería tener garantizados los siguientes puntos:

- Reconocimiento social de su situación, con las consiguientes y suficientes compensaciones fiscales y sociales.
- Facilidad de acceso a servicios comunitarios (Centros de Día, estancias temporales, etc.)
- Apoyo domiciliario, sanitario y social, en caso de precisarlos.
- Seguridad de ingreso hospitalario limitado ante la presencia de complicaciones agudas que exijan este tipo de atención.
- Razonable garantía de institucionalización definitiva cuando la situación familiar y social así lo demande.

BIBLIOGRAFÍA:

- Alonso Asenjo P. , Ferrer Arnedo C. , Fonseca Redondo B. , Loren Trasobares A. , Manjon Robledillo C. Guía Práctica de cuidados para personas afectadas de enfermedad de Alzheimer. 1ª ed. Madrid : AFAL; 2000.
- Cacabelos R. Enfermedad de Alzheimer. Etiopatogenia, neurobiología y genética molecular, diagnóstico y terapéutica. 1ª ed. Barcelona : J.R. Prous Editores; 1991.
- González Mas R. Enfermedad de Alzheimer. Clínica, tratamiento y rehabilitación. 1ª ed. Barcelona : Masson; 2000.
- Vallejo Ruiloba J. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. 4ª ed. Barcelona : Masson; 1998.
- Alberca R. , López Pousa S. , et al. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 1ª ed. España : Editorial Médica Paramericana; 1998.
- Mira Herreros M. , Teijeiro Fernández L. , et al. Alzheimer comienza con a de ayuda: manual para voluntarios. Madrid : Asociación de familiares de enfermos de Alzheimer; 1999.
- Domínguez Salgado M. , Mora Teruel F. Aminoácidos, neurotransmisores, deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer. UCM. Facultad de Medicina. Tesis inéditas; 1996.
- Ibarreta Ruir M.D. Aportaciones al estudio de las bases moleculares de la enfermedad de Alzheimer. UCM. Facultad de Ciencias Biológicas. Tesis inéditas; 1996.