

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Las enfermedades degenerativas del sistema nervioso incluyen un conjunto de entidades caracterizadas por una muerte neuronal que se produce gradualmente, de forma inexorable, por razones aún no bien conocidas.

CLASIFICACIÓN DE LAS DEMENCIAS

- Alzheimer
 - Demencias vasculares
 - Demencias asociadas a parkinsonismo
 - Demencias frontotemporales
 - Demencias rápidamente progresivas y secundarias
-
- Trastornos metabólicos
 - Tóxicos
 - Traumatismos
 - Cuadros depresivos
 - Creutzfeld–Jacob
 - Tumores
 - Hipotiroidismo

DEMENCIAS. CONCEPTO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por la pérdida de la función cognitiva, especialmente la memoria, de suficiente magnitud como para interferir en las actividades habituales del individuo, que no está causada por una obnubilación de la conciencia.

La Enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia en occidente: representa entre el 60 y el 75% del total.

Esta enfermedad es una demencia degenerativa primaria de origen desconocido, que se inicia de forma gradual y progresa con lentitud, generalmente a partir de los 60 años. La pérdida de memoria es uno de sus primeros síntomas; en su evolución van añadiéndose otros déficits cognitivos: apraxia, afasia, desorientación, disfunciones sensoriales, e incapacidad para el razonamiento. Todo ello produce un deterioro progresivo en la capacidad funcional del individuo.

CLASIFICACIÓN

La enfermedad de Alzheimer se clasifica en función de dos grandes criterios:

- Forma de presentación. Se diferencian dos formas: Familiar y Esporádica, según existan o no dos o más antecedentes familiares de primer grado de demencia. En función de las series de casos investigadas, entre el 20 y el 50% de los casos son familiares. En general, éstos suelen ser de inicio más precoz y progresión más rápida que los esporádicos.

- Edad de inicio. Se habla de una enfermedad de Alzheimer precoz cuando se diagnostica antes de los 65 años. Esta entidad representa menos del 5% del total de casos. A partir de los 65 años se habla de enfermedad de Alzheimer tardía, la clásicamente denominada demencia senil.

DIAGNÓSTICO

A) Cuadro clínico de demencia: Pérdida progresiva, gradual, >6 meses de memoria con tres de los siguientes criterios:

- Orientación
- Juicio y capacidad de solucionar problemas
- Funcionamiento en asuntos de la comunidad
- Funcionamiento en casa y práctica de aficiones
- Funcionamiento en su cuidado personal

Junto con otros déficits cognitivos: afasia, apraxia, etc.

B) Exclusión de otras causas

C) Criterio anatomopatológico:

- ◆ Haces neurofibrilares intracelulares
- ◆ Placas seniles extracelulares
- ◆ Angiopatía amiloide
- ◆ Pérdida neuronal
- ◆ Descenso de la actividad de la acetilcolinesterasa

EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA. IMPORTANCIA SANITARIA DE LAS DEMENCIAS

Magnitud:

Estimaciones de Prevalencia: Existe una gran variabilidad geográfica en la estimación de la prevalencia de las demencias. Las estimaciones en población occidental mayor de 64 años varían entre el 5 y el 10%. Para la enfermedad de Alzheimer en particular, las cifras suelen oscilar entre el 4 y el 7%. Para las demencias en su conjunto, los estudios realizados en España dan prevalencias del 5 al 14%. Para la enfermedad de Alzheimer, las estimaciones se sitúan entre el 4 y el 6%. A partir de estos valores, en España deben existir actualmente algo más de 500.000 casos de demencia y de 320.000 a 380.000 casos de enfermedad de Alzheimer en mayores de 64 años.

Estimaciones de Incidencia: Las estimaciones de incidencia también están sujetas a una considerable variabilidad, en función del lugar y la metodología empleada. La tasa de incidencia de cualquier origen en mayores de 64 años es, por término medio, de 1,5 casos nuevos/100 personas-año, cifra que desciende hasta 1/100 personas-año cuando se considera sólo la enfermedad de Alzheimer. Si se incluyen las formas muy leves de demencia, las estimaciones anteriores se duplican.

Distribución de la frecuencia por grupos de interés:

Edad. Es, actualmente, el principal marcador del riesgo de la enfermedad de Alzheimer; se asocia de forma aproximadamente exponencial con su frecuencia. Así, la prevalencia y la incidencia de esta enfermedad se duplican cada 5 años de edad a partir de los 60 años. Las tasas de incidencia por 1.000 personas-año aumentan desde 1,2 a los 65 años hasta 63,5 a los 90.

Sexo. Casi todas las estimaciones de prevalencia de enfermedad de Alzheimer dan valores superiores en la mujer con respecto al varón. La mayoría de estudios de incidencia parecen indicar que las mujeres presentan un mayor riesgo de contraer esta enfermedad (aproximadamente el doble) y que este exceso es independiente de su longevidad.

Factores geográficos. La frecuencia de enfermedad de Alzheimer es menor en Extremo Oriente, en relación con Europa y América, a diferencia de lo que ocurre con las demencias vasculares. Algunos estudios han hallado una mayor prevalencia en áreas urbanas y zonas industrializadas, en relación con el medio rural.

Evolución temporal de magnitud. Existe una marcada tendencia al incremento del número de casos y en las cifras globales de prevalencia debido a la mejora del diagnóstico de esta entidad y a la mayor supervivencia de los enfermos, pero sobre todo debido al progresivo envejecimiento de la población. Ello ha llevado a introducir el concepto de epidemia de enfermedad de Alzheimer.

Trascendencia:

Mortalidad: Se admite que es la 4ª o 5ª causa de muerte en importancia en mayores de 64 años en países desarrollados. En España, los datos de 1995 sitúan a las demencias/enfermedad de Alzheimer como decimotercera causa de muerte en varones y quinta en mujeres, con unas tasas de mortalidad ajustadas de 16,4 y 17,8 muertes/100.000 habitantes, respectivamente, con un riesgo relativo aproximado de 1,4. La supervivencia media oscila entre los 8 y los 12 años desde el inicio de los síntomas, y es algo mayor en la mujer.

Morbilidad asociada: Las demencias se asocian a tres patologías: patología psiquiátrica y neurológica, patología secundaria a la inmovilidad y patología secundaria al déficit cognitivo.

Incapacidad y deterioro de la calidad de vida: Depende del deterioro cognitivo y de la comorbilidad asociada. La incapacidad aumenta a medida que progresa la enfermedad; todo ello redunda en una notable reducción de su calidad de vida.

Repercusión sobre el entorno: La enfermedad de Alzheimer no sólo la padece el enfermo sino también sus familiares y convivientes que deben atenderlos durante las veinticuatro horas del día.

Coste:

Tras las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, las demencias constituyen el tercer problema sanitario en importancia, en cuanto al coste que generan. En España se ha estimado un coste anual global por paciente ambulatorio de 19.200 €. El componente más importante del gasto es el tiempo de dedicación del cuidador principal.

EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA

Marcadores y factores de riesgo

Factores genéticos

La asociación de los factores genéticos con la enfermedad de Alzheimer está demostrada, si bien todo parece indicar que existe un importante heterogeneidad genética. Los marcadores genéticos de este trastorno son de dos tipos:

- **Determinantes.** Transmisión autosómica dominante. Estos factores son los responsables de la presentación familiar. Se trata de mutaciones de ciertos genes, las más frecuentes son las que afectan al gen que codifica la presenilina 1 (cromosoma 14), que pueden ser responsables de hasta el 70% de las formas familiares de inicio precoz. Otras mutaciones afectan al gen del cromosoma 21, que codifica la proteína precursora del amiloide (PPA), y al gen que codifica la presenilina 2, ubicado en el cromosoma 1.
- **Predisponentes.** Su presencia aumenta el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer. Destaca el alelo del gen que codifica la apolipoproteína E, ubicado en el cromosoma 19, el cual aparece en el 44% de los enfermos y en el 24% de los sanos, con una odds ratio de 2,34. Su efecto fundamental es el inicio de los síntomas y es responsable de las formas de presentación esporádica, así mismo, se asocia a hipercolesterolemias y aumento de riesgo cardiovascular. También se ha visto mutación en el gen HLA A2 del cromosoma 6, al cual se le atribuye el adelanto en la edad de inicio; y la mutación del gen que codifica la macroglobulina y .

Factores exógenos

Esta asociación es más discutida. Destacan los siguientes hallazgos:

- **Traumatismo craneoencefálico.** Varios estudios han observado una asociación entre este antecedente y la enfermedad con una odds ratio en torno a dos. Existen similitudes en las alteraciones fisiopatológicas entre ambas, sobre todo, en relación con el depósito de proteína β -amiloide y la reacción inflamatoria secundaria.
- **Aluminio.** Papel controvertido.
- **Tabaco.** Diversos estudios han hallado una asociación protectora, no obstante, ésta podía verse afectada por un sesgo de supervivencia. Dos recientes estudios han mostrado que el tabaco se comporta como un factor de riesgo para las demencias en general y para el Alzheimer con riesgos relativos que oscilan entre 1,7 y 2,3.
- **Otros agentes químicos** (solventes, déficit estrogénicos)
- **Bajo nivel educativo.**
- **Padecimiento previo de algunas enfermedades.** El antecedente de depresión se ha demostrado asociado con una mayor frecuencia de esta enfermedad. También se ha descrito con el antecedente de enfermedad tiroidea.
- **Fármacos.** Cada vez existen más evidencias del efecto protector ejercido por los AINEs, así, como la terapia hormonal sustitutiva.

Factores vasculares

Actualmente se considera que las diferencias entre esta entidad y las demencias vasculares no son tan claras como se pensaba. Ello ha llevado a reevaluar el posible papel de factores de riesgo de las demencias vasculares (ACVA, antecedentes de HTA, factores dietéticos) desempeñan en la etiología de la enfermedad de Alzheimer, sobre todo, por las teorías que relacionan las alteraciones del citoesqueleto neuronal y depósito amiloide con anomalías vasculares, que en esta enfermedad se caracterizan por disfunción capilar progresiva y generalizada. En relación a la dieta, estudios han mostrado un incremento del riesgo asociado al consumo de ácidos grasos saturados, así como acción protectora para el consumo de pescado y vino moderadamente.

TEORÍAS ETIOPATOGÉNICAS

Actualmente se cree que la enfermedad de Alzheimer es un proceso multicausal y heterogéneo, cuyo sustrato puede ser un envejecimiento neuronal adecuado o no adecuadamente contrarrestado con los mecanismos compensatorios normales. Los factores genéticos predispondrían; los factores ambientales como favorecedores o desencadenantes de los síntomas. El mayor responsable de la clínica es el déficit en los principales sistemas neurotransmisores, secundario a la destrucción de las sinapsis en neocórtex y en zonas subcorticales conectadas. Esta destrucción se ve propiciada por un depósito de β -amiloide y de proteína

anormalmente fosforilada, y por la alteración del citoesqueleto neuronal. En cuanto a la proteína β -amiloide todos los marcadores genéticos identificados se relacionan con un aumento en su producción y depósito. Es posible que estos depósitos induzcan una reacción inflamatoria por parte de las células de la microglía, que contribuya al deterioro y a la muerte neuronal. Con respecto a las alteraciones vasculares, se ha sugerido el posible efecto de una hipoperfusión cerebral crónica. Otros mecanismos propuestos para explicar la destrucción sináptica son el estrés oxidativo y un déficit en el factor de crecimiento neuronal.

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS FUTURAS

En la actualidad no existe ninguna estrategia de prevención primaria o secundaria realmente eficaz.

Estrategias poblacionales (también se considera prevención primaria)

Se basan en la actuación sobre factores de riesgo: la mejora del nivel educativo de la población, la reducción del consumo de tabaco y la disminución de la exposición ambiental al aluminio, actuarían en este sentido. Las recientes evidencias abren un importante campo de prevención, por medio de estrategias poblacionales sobre la dieta. Paradójicamente el control de algunos factores de riesgo del cáncer o de las enfermedades cardiovasculares produce una prolongación de la vida, y con ello, un aumento de los casos de enfermedad.

Estrategias sobre grupos de alto riesgo

Identificación de subgrupos de alto riesgo

Prevención primaria. El único marcador actualmente disponible asociado con un significativo aumento del riesgo es el alelo $\epsilon 4$. No obstante, existe un acuerdo en rechazar su identificación genotípica en individuos asintomáticos.

Prevención secundaria. Se considera también terciaria al tratarse de una enfermedad terminal. El diagnóstico precoz puede plantearse en dos ámbitos:

- Identificación de individuos en estados preclínicos de enfermedad. La combinación de marcadores biológicos con técnicas funcionales de imagen ofrece expectativas prometedoras. Sin embargo, actualmente la utilización de estas técnicas no está justificada.
- Identificación de individuos en las primeras fases del periodo clínico, con signos de demencia leve o muy leve. En la práctica, el diagnóstico precoz es difícil. Por todo ello, el diagnóstico precoz de la demencia pasa por la realización de pruebas de cribaje. Hoy en día, la únicas pruebas útiles son los tests cognitivos y funcionales. Entre ellos, el más usado es el *Mini-Mental State Examination*. En España existe una versión traducida que es el *Mini Examen Cognoscitivo de Lobo*. Recientemente, Buschke ha presentado el *Memory Impairment Screen*, un test de fácil y rápida aplicación. Estos tests son difíciles de realizar porque el paciente se niega a aceptar su enfermedad, la familia no le da importancia y los médicos de atención primaria están poco relacionados con el diagnóstico clínico.

Intervenciones preventivas

Intervenciones farmacológicas.

- Terapia estrogénica sustitutiva. Cada vez existen más evidencias a favor de su eficacia para retrasar el inicio de la enfermedad, e incluso, evitar su aparición.
- Uso prolongado de antiinflamatorios. En varios estudios casos controles se comprobó que el tratamiento con éstos, se asocia a un menor riesgo de enfermedad, especialmente, para los AINEs, excepto AAS y

paracetamol. Se ha demostrado que la indometacina enlentece el deterioro cognitivo.

- Inhibidores de la colinesterasa (tacrina, donepecil, rivastigmina). Son los fármacos actualmente utilizados en el tratamiento de la enfermedad, con una eficacia moderada. Los mayores beneficios se obtienen en estadios precoces, pero es frecuente la aparición de intolerancia a estos fármacos, lo que limita su uso. Reversión de los efectos tras la interrupción del tratamiento.
- Otras estrategias futuras: Intervención sobre los sistemas colinérgico, catecolaminérgico, dopaminérgico y serotoninérgico, antagonistas del calcio, agentes vasoactivos, antioxidantes, estabilizadores de membrana, etc.

Intervenciones no farmacológicas.

El entrenamiento cognitivo precoz y los grupos de apoyo podrían resultar de moderada utilidad en prevención secundaria, a parte de ello, el conjunto de actividades de rehabilitación. Estas pueden desglosarse en los siguiente subgrupos:

- Actividades generales de mantenimiento: Atención al medio físico, dieta adecuada, higiene personal, organización del tiempo del paciente, comunicación con éste y tratamiento en situaciones especiales (incontinencia, ansiedad, etc)
- Actividades específicas de rehabilitación: Fisioterapia, ejercicios de orientación y entrenamiento de la memoria, socioterapia, etc.
- Prevención de problemas familiares: Información y asesoramiento.

PLANIFICACIÓN SANITARIA DE LA ATENCIÓN AL PACIENTE DEMENCIADO

Niveles de atención

La atención al paciente demenciado se basa en dos pilares: la atención domiciliaria y la institucionalización.

Atención domiciliaria

Actualmente se acepta que, mientras el enfermo permanezca con un moderado nivel de incapacidad, su propio domicilio suele ser el lugar que le ofrece una mayor calidad de vida.

Papel de la familia. Los convivientes del enfermo son los principales y a veces, los únicos responsables de su atención. Se trata de una actividad permanente, continuada, que aporta escasas satisfacciones, no remunerada, que genera unos costes económicos considerables y para la que no se ha adquirido cualificación previa alguna. Por otra parte, un conjunto de factores tienden a dificultar cada vez más el papel de la familia, entre ellos destacan: el aumento de la movilidad social, la creciente participación de la mujer en la actividad laboral y la disminución de la fecundidad. En general, el familiar encargado de la atención al paciente suele ser el cónyuge, en más del 50 % de los casos, seguido por los hijos o nueras/yernos en el 25–30% de los casos. Es indispensable que los familiares sean convenientemente adiestrados en el tratamiento de estos pacientes. Es igualmente imprescindible que tenga una buena accesibilidad al sistema sanitario primario y especializado.

Papel de los servicios de apoyo comunitario. Una adecuada atención domiciliaria requiere un conjunto de servicios de apoyo dispensados por un equipo multidisciplinar, entre ellos destacan:

- Servicios sanitarios: La mayoría de los problemas de salud asociados a la demencia, pueden ser abordados adecuadamente por los equipos de atención primaria. No obstante, en algún momento pueden requerir de otros profesionales como neurólogos, psiquiatras, psicólogos, fisioterapeutas, etc.
- Servicios sociales. Su principal función es proporcionar apoyo y asesoramiento en el mantenimiento de la vivienda, autocuidados, higiene, nutrición, seguridad, movilidad, comunicación, ocio,

socialización y aspectos legales y administrativos. Los trabajadores sociales son los que deben informar a los familiares sobre la disponibilidad de estos recursos,.

- Atención en instituciones abiertas: Los centros de día se encargan de acoger y atender a los enfermos durante el día y de proporcionarles atención médica y de enfermería, así como otro tipo de cuidados.
- Atención en instituciones semicerradas: Periódicamente y de forma transitoria se encargan de acoger al enfermo, con objeto de dar un respiro a sus familiares.
- Asociación de autoayuda: Su papel es cada vez más importante, específicamente en el suministro de servicios sociales, información a los enfermos de demencia y a sus familiares, así como en la constitución de grupos de apoyo.

Atención institucionalizada

Ésta es necesaria cuando a los familiares les resulta imposible atender adecuadamente al paciente, o cuando la evolución de la enfermedad obliga a dispensar unos cuidados no abordables en el domicilio. La institucionalización suele ser hospitalaria, para resolver problemas agudos de salud.

Situación en España

En España, la atención al paciente se proporciona mayoritariamente en el ámbito familiar. El diagnóstico definitivo suele correr a cargo del neurólogo, y ya en estadios intermedios o avanzados. El Insalud está preparando un programa de diagnóstico precoz para aplicar a toda la población de más de 75 años en el ámbito de la atención primaria. La familia del enfermo es responsable de más del 80% de los cuidados, con el apoyo de los servicios de atención primaria y, eventualmente, de los servicios sociales. En nuestro país, la mayoría de cuidadores son mujeres, generalmente, esposas o hijas, muchas de ellas, mayores de 60 años. Actualmente, los servicios sociales de carácter público, suministran ayuda domiciliaria alrededor de 30.000 ancianos con demencia. **Desgraciadamente aún no se han puesto en marcha estrategias coordinadas para dar apoyo a la atención comunitaria de estos enfermos.** No obstante, próximamente se espera poner en marcha el Plan de Atención de los Enfermos de Alzheimer, en el seno del Plan Gerontológico Nacional. Estas medidas van enfocadas a diferentes objetivos: facilitar a los familiares su actividad de cuidadores sin menoscabo de su actividad laboral, apoyar el tutelaje jurídico de los enfermos, aumentar el conocimiento y mejorar la capacidad diagnóstica y asistencial de médicos y cuidadores, facilitar el acceso del enfermo y sus familiares a los servicios sociales y apoyar la investigación de esta enfermedad.

Las carencias de la atención pública tratan de ser suplidas por las organizaciones de autoayuda. En nuestro país tenemos la Fundación de Alzheimer España, que desarrolla distintas actividades.

Con respecto a la atención institucionalizada, las carencias existentes en España son alarmantes. Nuestro país dispone de 191.358 plazas residenciales para atender a una demanda potencial de 6.333.855 personas mayores de 65 años (3 plazas por cada 100 ancianos), de los cuales cerca de 530.000 sufren demencia. El 68,6% de estas plazas son de titularidad privada. El sector público acoge tan sólo a 18.000 de estos enfermos. Aunque la mayoría de plazas residenciales no están suficientemente dotadas para atender las necesidades específicas de los pacientes demenciales.