

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo con rasgos clínicos y patológicos característicos. Las variaciones clínicas son comunes, incluyendo diferencias en la tasa de progresión, patrón de déficits neuropsicológicos y ocurrencia de síntomas neuropsiquiátricos no-cognoscitivos. Actualmente no existen marcadores que permitan su detección presintomática o un diagnóstico premórbido definitivo. En la patología/ los hallazgos característicos incluyen pérdida neuronal, ovillos neurofibrilares, placas neuríticas y angiopatía amiloide.

Esta es una revisión de las definiciones clínicas actuales de la Enfermedad de Alzheimer. Describe una aproximación práctica al tratamiento farmacológico de los síntomas conductuales y del afecto asociados.

Palabras Clave: Enfermedad de Alzheimer; Enfermedades del Sistema Nervioso; Psiquiatría Geriátrica; Demencia.

ALZHEIMER'S DISEASE

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder with characteristic clinical and pathological features. Common clinical variations include differences in rate of progression, pattern of neuropsychological deficits, and occurrence of non-cognitive neuropsychiatric symptoms. Biological markers of Alzheimer's disease for presymptomatic detection or definitive premorbid diagnosis are not available. Typical pathological findings include neuronal loss, neurofibrillary tangles, neuritic plaques and amyloid angiopathy.

This is a review of current clinical definitions of Alzheimer's disease. A practical approach to pharmacological treatment of associated is described mood and behavioural symptoms.

Key Words: Alzheimer's Disease; Nervous System Diseases; Geriatric Psychiatry; Dementia.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia. En los Estados Unidos afecta a 3.75 millones de individuos al año y se predice que esta cifra aumentará a 7 millones a principios del siglo XXI. Como el factor de riesgo primario para el desarrollo de EA es la edad, y la esperanza de vida continúa en incremento, la incidencia y prevalencia de EA continúa en ascenso. Actualmente, la prevalencia de demencia en personas mayores de 65 años en Norte América es de aproximadamente 6-10%; la EA constituye dos terceras partes de estos casos ⁽¹⁾. Si se incluyen los casos más leves, la tasa de prevalencia se duplica. En Colombia, según los datos del estudio epidemiológico nacional (EPINEURO, 1996), la prevalencia global ajustada por edad de demencia en mayores de 50 años fue de 13.1/1000 habitantes ⁽²⁾.

Aunque el deterioro cognoscitivo en la edad avanzada se ha reconocido a través de la historia, la comprensión de que ello sea el resultado de un estado patológico específico es más reciente. En 1907, el neuropatólogo alemán Alois Alzheimer informó el caso de una mujer de 56 años con un deterioro cognoscitivo progresivo y cambios de conducta, asociados con rasgos neuro-patológicos distintivos, de placas seniles y ovillos neurofibrilares. Aunque las placas seniles habían

sido reconocidas previamente, la identificación de los ovillos neurofibrilares y la relación del síndrome clínico a estos rasgos patológicos fue muy importante en el entendimiento de las demencias ⁽³⁾.

Sin embargo, a través de la primera mitad del siglo XX, la EA fue considerada como una forma rara de demencia presenil. Blessed y colaboradores informaron una relación entre la severidad de la demencia y la patología tipo Alzheimer en los ancianos. Este hallazgo y la consiguiente reconsideración de la taxonomía diagnóstica han hecho obsoleto el modelo conceptual de demencias seniles versus preseniles. Más recientemente, se ha recomendado que la EA se considere un diagnóstico de inclusión, dado que previamente fue considerado un diagnóstico de exclusión ⁽⁴⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El principal rasgo cognoscitivo de la EA es el compromiso progresivo de la memoria. La disfunción de la memoria comprende la alteración del aprendizaje de nueva información: la amnesia de corto término. En los estados tempranos, leves y moderados, de la enfermedad, el recuerdo de material remoto, bien aprendido, puede parecer estar conservado, pero la nueva información no puede ser incorporada a la memoria. La desorientación progresiva en tiempo y lugar están estrechamente asociadas con la din-

cuitad del aprendizaje. Finalmente, en los estados tardíos, se observa una falla franca para recordar información previamente bien preservada (p. ej. los nombres de los hijos)^(3,5,6).

Las alteraciones del lenguaje son también prominentes en la demencia tipo Alzheimer. Frecuentemente se manifiestan primero como dificultad para encontrar palabras en la conversación espontánea y producen circunlocuciones compensatorias. El lenguaje es típicamente vago, inespecífico y puede tener aumento de frases automáticas y clisés. La anomia en las pruebas de nominación frecuentemente es notoria. Posteriormente, la alteración en comprensión de la información lingüística se vuelve evidente^(3-5,6).

Los déficits complejos de la función visual se encuentran en un porcentaje elevado de pacientes con EA. Estos incluyen muchas variedades de agnosia, tales como la prosopognosia y la agnosia visual para objetos. Los déficits en la atención visual probablemente contribuyan a muchos de los trastornos visuales y de memoria en la EA. También se presentan otros déficits cognoscitivos focales: acalculia, desorientación derecha e izquierda, capacidad de juicio y resolución de problemas^(3,5,6).

Los síntomas no cognoscitivos o conductuales son los responsables, en una alta proporción, de las dificultades de manejo de estos pacien-

tes. Los cambios de personalidad son frecuentes. En las fases iniciales, la pasividad y la apatía (que ocurre aproximadamente en el 70% de los casos) son más comunes que la agitación. Los pacientes pueden mostrar disminución de la expresión emocional, de la iniciativa y de las expresiones de afecto^(7-8,9).

La psicosis y la agitación son síntomas comportamentales característicos y se asocian con un declinar más rápido. Los delirios afectan hasta al 50% de los pacientes. Frecuentemente son de carácter persecutorio y pueden conducir a acusaciones de robo, infidelidad o persecución. Un tipo de delirio particular común en la EA es la paramnesia reduplicativa en la cual los pacientes creen que sus cuidadores o miembros de su familia son impostores o que su hogar no es su hogar real. Las alucinaciones ocurren en hasta una cuarta parte de los pacientes con EA. Son típicamente visuales pero algunas veces tienen componentes auditivos. Los temas frecuentes incluyen ver padres o hijos fallecidos, intrusos desconocidos y animales^(7,8,9).

Los síntomas depresivos son comunes y pueden ser difíciles de distinguir de la apatía. La ansiedad también ha sido reconocida en 40% de pacientes. Tiende a ser más prominente en las fases tempranas de la enfermedad y se puede basar en la anticipación de circunstancias potencialmente estresoras o una reac-

ción de ajuste al diagnóstico de una enfermedad demencial⁽⁷⁾.

El examen neurológico elemental es básicamente normal durante el curso de la enfermedad. En estadios tardíos, los signos extrapiramidales como la rigidez se pueden volver prominentes. Hay una superposición significativa con la enfermedad de Parkinson. Más del 20% de pacientes con EA demuestran patología parkinsoniana en la autopsia. Esto ha sido reconocido más recientemente en una entidad distinta conocida como «demencia con cuerpos de Lewy»^(10m).

Con el propósito de unificar el diagnóstico de síntomas tan diversos, un grupo de trabajo compuesto por la Asociación de EA y Trastornos Relacionados, y el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y de la Comunicación y las Enfermedades Cerebrovasculares (NINCS-ADRA) han desarrollado criterios para el diagnóstico de EA: definitiva, probable y posible, que han demostrado ser válidos en el uso clínico (ver Tabla 1).

De los pacientes diagnosticados con probable EA usando criterios similares, el diagnóstico se confirma en la autopsia en más del 85%. En resumen, los criterios requieren del curso de un año de deterioro de la memoria y al menos uno de otros compromisos cognoscitivos, tales como lenguaje, orientación, juicio y resolución de problemas. El comienzo debe estar entre los 40 y 90

años con la conciencia conservada. Se deben excluir causas metabólicas, infecciosas, traumáticas y neoplásicas de demencia mediante evaluaciones de laboratorio e imágenes estructurales del cerebro^(5,6).

Los estudios de los rasgos clínicos y la historia natural de la EA han enfatizado la heterogeneidad de esta enfermedad. Más aún, la variabilidad en la neuroquímica, neuropatología y su genética diversa han conducido a la hipótesis que la EA, más que un trastorno específico, es un síndrome neurodegenerativo con múltiples manifestaciones y causas.

El proceso fisiopatológico precedería al curso clínico y cuando las reservas de funcionamiento cognoscitivo normal se vuelven gradualmente insuficientes, el individuo pasa a los estadios prodrómicos e incipientes de la enfermedad. Los síntomas de deterioro cognoscitivo o funcional se vuelven reconocibles ya sea para el paciente o para su familia. Este estado prodómico/incipiente es seguido por un deterioro de velocidad variable, hasta los estados leve o moderado de la enfermedad. Al final los estados más severos, con pérdida completa de la autonomía funcional, son los que predominan. El periodo terminal corresponde a un estado vegetativo persistente.

Los intentos para predecir la tasa de declinación en un paciente in-

Tabla 1

Elementos claves para el diagnóstico de EA (NINCS-ADRA)

'Diagnóstico de probable EA requiere:

1. Presencia de un síndrome demencial.
2. Déficits en dos o más áreas cognoscitivas.
3. Empeoramiento progresivo de memoria y otra función cognoscitiva.
4. Comienzo entre los 40 y 90 años (usualmente después de los 65 años). . S. Ausencia de enfermedades sistémicas que pudieran causar el síndrome.

"Hallazgos que apoyan el diagnóstico de probable EA incluyen:

1. Afasia, apraxia, agnosia (incluidas disfunción visoespacial) progresivas.
2. Alteración de las actividades de la vida diaria y cambios conductuales.
3. Historia familiar positiva.
4. Hallazgos LCR, EEG y TAC no reveladores o inespecíficos.

'Rasgos consistentes con el diagnóstico de probable EA:

1. Períodos de estabilización de los síntomas en el curso de progresión de la enfermedad.
2. Síntomas psiquiátricos y vegetativos asociados (depresión, insomnio, delirios, alucinaciones, problemas de control comportamental, alteración del sueño y pérdida de peso).
3. Otras anomalías neurológicas en la enfermedad avanzada (aumento del tono muscular, mioclonus o trastornos de la marcha).
4. Convulsiones en la enfermedad avanzada.
5. TAC normal para la edad.

*Probable EA incierto:

1. Comienzo súbito, apopléjico.
2. Hallazgos neurológicos focales en el curso temprano.
3. Convulsiones o trastornos de la marcha en el curso temprano.

'Diagnóstico clínico de posible EA:

1. Puede realizarse con base en un síndrome demencial cuando:
 - a. Otros trastornos neurológicos, psiquiátricos o sistémicos suficientes para causar demencia estén ausentes.
 - b. Hay rasgos atípicos en el comienzo, presentación o curso clínico.
2. Puede hacerse en presencia de un segundo trastorno que puede causar demencia pero esta no es la única etiología probable de la demencia.

dividual han sido poco exitosos, Se ha debatido el concepto de «de-clinadores lentos o rápidos» o el uso de parámetros clínicos como

enfermedad de comienzo temprano, afasia temprana, signos extrapiramidales o delirios para predecir el curso de la enfermedad.

ETIOLOGÍA

Se han identificado varios casos de EA familiar con herencia de tipo autosómico dominante, relacionados con los cromosomas 21,14 y 1, pero la gran mayoría de casos no muestran patrones familiares tan claros. Se ha sugerido un componente genético en casos de EA familiar pero no autosómicos dominantes. La incidencia acumulativa de la enfermedad en familiares en primer grado de los pacientes se aproxima al 50% en aquellos que sobreviven los 87 años. Los individuos con un familiar afectado tienen 4 veces más de riesgo ajustado para la edad de desarrollar EA. Los múltiples locus genéticos asociados con EA (presenilina 1 y 2, apolipo-proteína E4, proteína precursora de amiloide) sugieren que la expresión patológica de la EA es una vía final común para varias anomalías estructurales y metabólicas. El alelo E4 para apolipoproteína E, un gen del cromosoma 19, parece conferir un aumento del riesgo para desarrollar EA de comienzo tardío familiar o esporádico. La apolipoproteína E interactúa con alta avidéz al componente beta A4 del amiloide presente en las placas seniles, los ovillos neurofibrilares y los vasos sanguíneos en la EA^(3<12).

Es importante reconocer que el diagnóstico definitivo de EA sólo se puede hacer por autopsia (o biop-sia, no recomendada para diagnóstico) con números apropiados de placas seniles y ovillos neurofibri-

lares determinados de regiones específicas del cerebro en presencia de una historia consistente con demencia⁽¹¹⁾.

Las placas y los ovillos neurofibrilares son rasgos distintivos en el diagnóstico patológico de la EA. Otros hallazgos patológicos incluyen los depósitos intracerebrales e intravasculares de proteína amiloide, los cuerpos de Hirano y la degeneración granulovacuolar⁽³ⁿ⁾.

Las placas seniles o neuríticas se componen de procesos neurales y giales y de amiloide extracelular, y se encuentran distribuidos en la corteza y los núcleos límbicos tales como la amígdala y el hipocampo^{13<11}.

La proteína amiloide es considerada integral al proceso de evolución de la EA; su componente primario es un péptido conocido como A4 o proteína beta amiloide que es una porción hidrofóbica de una glico-proteína de membrana que también se encuentra normalmente en cerebros viejos. El péptido se deriva de una proteína mayor conocida como proteína precursora de amiloide codificada en el cromosoma 21. Se cree que la proteólisis anormal de la proteína precursora es la fuente del amiloide depositado. En algunos modelos fisiopato-génicos de EA, se cree que el depósito de A4 y la subsecuente reacción de los macrófagos causan una cascada inflamatoria que conduce en últimas a la muerte neuronal^{<3_n12}

TRATAMIENTO

El manejo de las demencias es complejo: idealmente comprende una aproximación multidisciplinaria para su evaluación, tratamiento y educación. El manejo no farmacológico de los pacientes es deseable siempre que sea posible. La mejoría en la socialización, a través de programas de cuidado diurno, y las medidas de higiene de sueño, pueden minimizar la necesidad de intervenciones farmacológicas para muchas dificultades comportamentales. Otros factores tales como la prevención de las discapacidades y maximizar las habilidades y el conocimiento de los cuidadores así como los aspectos de consejería legal y financiera se deben discutir temprano en el curso de la enfermedad^(13,14).

El interés en las aproximaciones colinérgicas para tratar la EA se basa en las observaciones de las pérdida de neuronas colinérgicas en el núcleo basalis, la declinación masiva de las proyecciones basalo-corticales, la reducción en la actividad de la acetiltransferasa de colina (AChT) cortical cerebral, las correlaciones entre la reducción de la AChT y la densidad de placas en áreas corticales y su correlación con los puntajes de las escalas de demencia. Aunque los déficits colinérgicos no son el

único cambio patológico, es el déficit de neurotransmisor más prominente. Así, el intento para aumentar el sistema colinérgico ha sido el foco de la investigación clínica farmacológica⁽⁶⁾.

Actualmente los inhibidores de co-linesterasa, tacrina (Cognex) y do-nepezil (Aricept) son los únicos agentes aprobados en Estados Unidos para el tratamiento primario de la EA^(15,16). Otros tratamientos colinómiméticos y anticolinesterásicos están en desarrollo. Tres inhibidores de colinesterasa están pendientes de aprobación por la EDA US: la rivastigmina (Exelon), el metrifonato y la fisostigmina de liberación extendida. La galantamina es otro inhibidor de colinesterasa que ha sido promisorio en ensayos clínicos^(3,14).

El reemplazo estrogénico ha mostrado ligeros beneficios en la memoria relacionada con el lenguaje en mujeres afectadas con EA. Se ha informado que los compuestos antioxidantes, vitamina E (alfa-tocoferol) y la selegilina, enlentecen la progresión de EA moderadamente severa, sin mejorar la habilidad cognoscitiva⁽¹⁶⁾.

Los síntomas no cognoscitivos son una fuente mayor de dificultades para los cuidadores. Estos se tratan con agentes psicotrópicos convencionales tales como neurolepticos, antidepresivos y ansiolíticos. Las bajas dosis de neurolepticos son el tratamiento de elección para pacientes agitados. Los agentes más nuevos como la risperidona, la olanzapina y la quetiapina ofrecen un perfil de efectos colaterales más

favorables que el haloperidol, al menos en las dosis bajas usadas en demencia. El ácido valproico y la carbamazepina son alternativas a las medicaciones neurolépticas. Los antidepresivos pueden tener efectos benéficos en la ansiedad, el ais-

lamiento social, el afecto depresivo y los trastornos de sueño. Los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina, particularmente la sertralina y la paroxetina son generalmente bien tolerados¹⁴.

REFERENCIAS

- Canadian Study of Health an Aging. Risk factors for Alzheimer's disease in Canadá. *Neurology* 1994; 44:2073-80.
- Takeuchi Y, Guevara JG. Prevalencia de las enfermedades neurológicas en el Valle del Cauca. *Colombia Médica* 1999; 30 (2):
- Geldmacher DS. Alzheimer's disease. Neurobase CD, third edition. San Diego: Arbor Publishing Corp; 1999.
- Cobb JL, Wolf PA, Au R, White R, D'Agostino RB. The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's Disease in the Framingham Study. *Neurology* 1995;45:1707-12.
- CASDA Comité Asesor sobre Demencia de Alzheimer. Memorias del Primer Seminario Taller sobre Demencias, Parke Davis; 1997.
- Gauthier S. Ed. Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease. London: Martin Dunitz Ltd; 1996,.
- Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Bravi D, Calvani M, Carta A. Longitudinal assessment of symptoms of depression, agitation, and psychosis in 181 patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1438-43.
- Mega MS, Cummings JK, Fioreño T, Gornbein J. The spectrum of behavioural changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46:130-5.
- Reichman WE, Coyne AC, Amireni S, Molino B Jr, Egan S. Negative symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996;153:424-6.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-24.
- Boller F, Mizutani Y, Roesman U, Gambetti P. Parkinson disease, dementia and Alzheimer disease: clinicopathological correlates. *Ann Neurol* 1980;7:329-35.
- Mayeux R, Saunders AM, Shea S et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1998; 338:506-11.
- Hachinski V. Controversies in Neurology. Treatment of Alzheimer Disease. Pryse-Phillips W. Do We Have Drugs for Dementia? No. *Arch Neurol* 1999; 56:735-7.
- Schindler RJ. Behavioral problems in Alzheimer's disease: Introduction to the affective disorders and neurovegetative syndromes. General principles of pharmacotherapy. Syllabus of the American Academy of Neurology Annual Meeting, Montreal; 1999.
- Knopman DS, Schieder L, Davis K. Long term tacrine (Cognex) treatment: effects on nursing home placement and mortality. Tacrine Study Group. *Neurology* 1996;47:166-77.
- Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al. A controlled trial of selegiline, alpha tocopherol or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 336:1216-22.