

II.1. HISTORIA

El término **demencia** proviene etimológicamente **(1)** del Latín "dementatus" (fuera de la propia mente, loco, aplicable a cualquier comportamiento anormal, incomprensible o aberrante); se encuentra en el poema "De rerum natura" de Tito Lucrecio (siglo I a. C.). En el ensayo "De senectute", Cicerón (106-43 a.C.) defendía que la pérdida de memoria del anciano es una enfermedad cerebral añadida a la ancianidad. Se debe tener en cuenta que la expectativa de vida media en el Imperio Romano era de 30 años, por lo tanto el término demencia se aplicaba a cualquier estado de deterioro cognitivo y conducta anormal incomprensible. Desde Celsius (30-50 a. C.), quien fue quizá el primero en utilizarlo como término médico, ha evolucionado con la introducción del concepto de "demencia senil" en el siglo 2 d. C. por Arateus, y teniendo, por tanto, como único factor de riesgo la edad. Pablo de Aegina, en el siglo VII, intentó distinguir el deterioro cognitivo debido a demencia, del de la demencia que acompaña al retraso mental. En el siglo XVI se introduce el concepto de "demencia secundaria", debido a la sífilis importada por C. Colón desde el Nuevo Mundo. Desde entonces se han descrito distintas entidades como causa de demencia.

Es a partir del siglo XIX cuando el conocimiento de la demencia progresa, con descubrimientos como los hechos por Arnold Pick en 1892, quien describe la demencia asociada a afasia; Kraepelin en 1894 distingue entre demencia senil y demencia arteriosclerótica; en 1898 Biswanger sugiere el adjetivo "presenil"; Alzheimer en 1904 describe la histopatología de la parálisis general, dando tres años más tarde su nombre a la demencia degenerativa idiopática.

Ya en la primera mitad del siglo XX Creutzfeldt y Jakob (1920) describen la demencia producida por virus lentos.

Hasta 1960, la demencia se consideraba como una entidad crónica e incurable. Este concepto cambió al someter a tratamiento una hidrocefalia normotensiva con buena respuesta. A partir de aquí empezaron a describirse demencias de causa secundaria y reversible (2).

II.2. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA DEMENCIA

Muchas son las definiciones que se han ido dando a lo largo de la historia, pero ninguna perfecta.

El término demencia, reúne en sí mismo una serie de nociones heterogéneas arrastradas desde hace años pero que cada vez van buscando una significación más homogénea y precisa (Paul Castaigne) (3). Etimológicamente, como hemos comentado, el término demencia significa “**ausencia de pensamiento**” y fue introducido por Pinel en el comienzo del siglo pasado con el sentido amplio de “falta de juicio”. A partir de aquí se va precisando en la definición una serie de conceptos como es la globalidad del deterioro en cuanto a las facultades intelectuales. Por lo tanto, se está definiendo lesión cerebral difusa y, como consecuencia, equiparando demencia a organicidad (2).

La demencia es un síndrome adquirido producido por patología orgánica que, en pacientes sin alteración de conciencia, produce un deterioro persistente de varias

funciones mentales superiores que provocan su invalidación funcional en el ámbito social y laboral. **Grupo de Estudio de Demencias (G.E.D. 1988) de la Sociedad Española de Neurología (4).**

El consenso que ha conseguido esta definición se determina por el cumplimiento de todos los requisitos que se necesitan para establecer el diagnóstico de demencia:

1) No es una enfermedad sino un conjunto de signos y síntomas que conforman un síndrome. Tiene pues, un carácter plurietiológico.

2) Es global, no focal. Debe afectar a varias funciones cognitivas, lo que permite el diagnóstico diferencial con entidades focales como la afasia.

3) Es adquirido y permite su diferenciación con problemas congénitos como el retraso mental. Hay que señalar, sin embargo, que también se pueden detectar demencias en pacientes con retraso mental.

4) Hay un factor orgánico claramente involucrado. En algunas ocasiones no habrá duda sobre la etiología, mientras que en otras puede ser desconocida; pero los hallazgos patológicos indicarán la existencia de un proceso orgánico como causa de la demencia. Asimismo, la presencia de organicidad permite el diagnóstico diferencial con ciertas entidades psiquiátricas.

5) La conciencia permanece intacta para diferenciar la demencia de los estados confusionales. La concomitancia de los dos síndromes comporta el diagnóstico de demencia solo si con anterioridad al episodio confusional ya se detectaron signos

clínicos de deterioro cognitivo; en caso contrario debe esperarse la resolución del delirium para diagnosticar una demencia.

6) Los síntomas característicos y universales de la demencia son el deterioro de varias áreas cognitivas.

7) Las alteraciones cognitivas deben comportar una alteración funcional. Este aspecto es sólo clínico, y su exploración consiste en comparar el funcionamiento actual del individuo con respecto al que realizaba antes de presentar el declinar intelectual (5).

Por lo tanto, la definición de demencia está claramente establecida. Sin embargo, el diagnóstico clínico de demencia ha de hacerse sobre criterios universalmente convenidos y aceptados, estandarizados para poder permitir la comparación entre diversos estudios o países, en el ámbito de la investigación clínica, biológica y epidemiológica.

Las dos series más empleadas en la mayoría de los países, son la realizada por la **American Psychiatric Association (DSM-III-R)** en 1980 (6), y la décima revisión de la **Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10)**, realizada por la **OMS**, (1992-1993) (7) **Tabla II.2.1**

En 1952, se publicó la primera edición del **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-I)**, de la **American Psychiatric Association**. En 1980 se publica el **DSM-III**, que introdujo importantes modificaciones metodológicas con

criterios diagnósticos para cada etiología. En 1987 se publicó su revisión (**DSM-III-R**), que se expone a continuación. **Tabla II.2.2.**

Tabla II.2.1. Resumen de los requisitos CIE-10 (OMS; 1992), para el diagnóstico de demencia.

1. Deterioro de la memoria.

- Alteración para registrar, almacenar y recuperar información nueva
- Pérdida de contenidos mnésicos relativos a la familia o al pasado

2. Deterioro del pensamiento y del razonamiento

- Demencia es más que dismnesia
- Reducción en el flujo de ideas
- Deterioro en el proceso de almacenar información

Dificultad para prestar atención a más de un estímulo a la vez (conversación pluripersonal)

Dificultad para cambiar el foco de atención

3. Interferencia en la actividad cotidiana.

4. Conciencia clara. Posibilidad de superposición delirio / demencia.

5. Síntomas presentes al menos durante seis meses.

1 y 2 demostrados por exploración psicopatológica y testimoniados por informante.

Tabla II.2.2. Concepto de demencia en el DSM-III-R.

A. Evidencia de trastorno de memoria

B. Al menos uno de los siguientes:

- a. Alteración del pensamiento abstracto
- b. Alteración del juicio
- c. Otros trastornos de las funciones corticales superiores
- d. Cambio de personalidad

C. A y B interfieren con las actividades sociales y / o laborales

D. Alerta conservada

E. Se presume (o hay constancia) de factor etiológico orgánico

En 1994, se publica la cuarta edición del manual (DSM-IV)(2), en la que se matizan algunos conceptos respecto al DSM-III-R. **Tabla II.2.3.**

Tabla II.2.3. Concepto de demencia en el DSM-IV.

A. Desarrollo de múltiples defectos cognitivos manifestados por ambos:

1. Alteración de la memoria

2. Deterioro cognitivo manifestado al menos:

- afasia
- apraxia
- agnosia
- disturbio en funciones de ejecución

B. Déficit cognitivo que interfiere significativamente con el trabajo o actividades sociales y que significa un deterioro del nivel previo.

II.3. EPIDEMIOLOGIA

La epidemiología de la demencia, en general es muy compleja, entre otras razones, por el difícil diagnóstico de este síndrome. Por ello, supera ampliamente los objetivos de este trabajo. El presente capítulo se limitará a una descripción sucinta de la situación actual.

Como consecuencia directa de la transformación demográfica que está ocurriendo en las sociedades modernas, con un aumento relativo muy importante de las personas mayores de 65 años, debido a la disminución de la mortalidad, al control de la

natalidad y a la creciente esperanza de vida, las demencias han adquirido una gran importancia por ser una entidad que se manifiesta en personas de edad avanzada, mayoritariamente.

El interés está justificado por una serie de puntos:

-Por su frecuencia, ya que, según los estudios epidemiológicos el 12% de las personas mayores de 65 años padecen una afectación global de las funciones cognitivas e intelectuales; este porcentaje se incrementa en un 20% cuando se observa la edad entre 75-80 años.

-En la actualidad hay en España unos 6 millones de personas mayores de 65 años. Por lo tanto, se cree que debe haber alrededor de medio millón de personas que sufren esta enfermedad.

-Este aumento también está apoyado por un incremento de consultas y una mayor atención diagnóstica que incluye la posibilidad de un diagnóstico más objetivo en los casos iniciales o con grados leves de afectación.

II.3.1. PREVALENCIA DE LAS DEMENCIAS

La prevalencia en el campo de la epidemiología de las demencias ha sido lo que más se ha investigado. Lo más destacable de los resultados publicados es la gran disparidad hallada entre los diferentes estudios. Estas diferencias en los resultados deben ser imputadas fundamentalmente a tres factores: la utilización de criterios y métodos diagnósticos diferentes entre los investigadores, el modo en que se efectúa la recogida de datos y las características de las muestras.

En los últimos años, bajo la dirección de un consorcio de investigación europeo (**EURODEM**), se han impulsado numerosos estudios con una metodología común lo que permite obviar alguno de estos problemas.(8)

Existe acuerdo en considerar que la prevalencia de las demencias aumenta con la edad . Jorm y col. en 1987 (9), utilizando los datos de 22 estudios publicados entre 1945 y 1985, desarrollaron un modelo estadístico de prevalencia específica por edad demostrando que existe un incremento exponencial en la prevalencia de demencia con la edad, de forma que cada 5,1 años de edad se dobla la prevalencia **Tabla II.3.1**. Estas cifras se aplican a ambos sexos en conjunto y no deben tomarse como absolutas. Estos autores concluyeron que la cifra de prevalencia varía según el método que se utilice pero, una vez determinada la prevalencia para un grupo de edad con un método riguroso, se puede extrapolar a otros grupos de edad de la misma población aplicando esta fórmula (10).

En un análisis realizado por EURODEM, en la Comunidad Europea, con 12 estudios de prevalencia, entre 1980 y 1990, no se encontraron variaciones importantes en las cifras de prevalencia de demencia global entre los diferentes países. Estos datos concuerdan con los estudios de prevalencia realizados por Jorm y col. (9) **Tabla II.3.1**.

Tabla II.3.1. Prevalencia edad-específica de cualquier tipo de demencia

Grupo de edad	Jorm	Eurodem
60-64	0.7	1.0
65-69	1.4	1.4
70-74	2.8	4.1
75-79	5.6	5.7
80-84	10.5	13.0
85-89	20.8	21.6
90-94	38.6	32.2

El problema de aceptar este modelo de crecimiento exponencial para la prevalencia de demencia con la edad, es que predice matemáticamente que todas las personas estarían dementes si alcanzaran los 100 años de edad, hecho que no se confirma en la práctica ni en los estudios epidemiológicos.

En un artículo publicado en octubre de 1995 en la revista *The Lancet* por Karen Ritchie (11), tras un meta-análisis de nueve estudios de prevalencia de demencia que incluyeron a personas con más de 80 años da como resultado que la curva de aumento de prevalencia de demencia con la edad no es exponencial, sino que cambia a los 80 años, a partir de aquí asciende más lentamente hasta llegar a un valor máximo de un 40% de casos en el grupo de 90-94 años (en lugar del 100% esperado en el modelo exponencial).

La prevalencia se considera, en general, similar en hombres y mujeres, pero la prevalencia en la EA es mayor en las mujeres, y la vascular en los hombres. **Tabla II.3.2..**

Mientras que en 1989 el único estudio que cumplió los criterios mínimos para participar en la comparación de las cifras de prevalencia en Europa (**EURODEM**) era el de Lobo y col. realizado en Zaragoza, **(12)** en la actualidad contamos con bastantes estudios epidemiológicos en España sobre demencia:

-Coria y col. (1990) **(13)** Estudio de prevalencia de demencias en la población mayor de 40 años.

-Bermejo y col.**(10)** Estudio de prevalencia de demencias en cuatro distritos de Madrid. El mismo grupo realiza en la actualidad una nueva investigación más amplia (5.000 personas).

-Lopez-Pousa y col.**(14)** . Estudio de prevalencia de demencias realizado en Girona.

-El grupo de Martinez-Lage**(15)**, está llevando a cabo el seguimiento longitudinal desde 1989 de una cohorte de ancianos representativa de la población de Pamplona.

En los últimos diez años se ha producido un verdadero aluvión de publicaciones sobre prevalencia de demencia, reflejo sin duda del creciente interés despertado por esta

patología. Sin embargo no han modificado de forma sensible los datos conocidos hasta la fecha y su análisis minucioso rebasa los objetivos de nuestro trabajo.

Tabla II.3.2. Estudios de prevalencia de demencias

Referencia	Continentes	ab	Localidad	Autor	Año publicación	Edad	Tratamiento	Urb/Rur	Muestra	Año	DAV	
17	EUROPA	FINLANDIA	Turku	Molaa	1982	45+	si	urbana	164,568	1976	51.8	36.1
18			total	Sulkava	1985	30+	si	urb-rur	8,000	1977-80	50.0	39.0
	SUECIA		Helsinki	Jova	1993	75,80,85	SI	urbana	795	1989		19
			Landby	Rorsman	1988	60+	si	rural	3,563	1957-72		20
			15 ps@sis	Allesson	1969	60+	si	rural	1,868	1964	74.0	21.0
			Kungälvöarna	Fränglidoni	1991	75+	si	urbana	1,810	1987	54.0	24.0
			Göteborg	Skog	1993	85	solo 1	urban	494	1986	43.5	46.9
	DINAMARCA		Copenhage	Sollerp	1975	70	solo 1	urbana	626	1966-68	25.8	38.7
	HOLANDA		Rotterdam	ot	1995	55+	si	urbana	7,528	1990-93	72.0	16.0
	BELGICA		Antwerp	Roelands	1994	65+	si	rural	1,736	1990	53.0	35.0
	ITALIA		Appignano San Marino	Rocca D'Alcassandro	1990	60+	si	rural	778	1987	41.7	37.0
					1988	67,72,77,82,87	si	urbana	398	1985	50.0	27
	ESPAÑA		Zaragoza	Lobo	1990	65+	si	urbana	334	1989	71.5	21.4
			Segovia	Corta	1993	40+	si	rural	503	1990	69.2	15.4
			Pamplona	Manubens	1995	70-89	si	urbana	1,367	1991	61.3	29
			Gerona	Lopez-Pousa	1995	70+	si	rural	1,581	1990	40.7	12
			Madrid	Bernardo	1993	65+	si	urbana	379	1989	70.0	30
	INGLATERRA		Cambridge	O'Connor	1989	75+	si	urbana	2,311	1986	75.0	32
			Cambridge	Brayne	1989	70-79	si	rural	365	1985	57.0	29.0
			Kylyrd, Glasgow	Bore	1976	65+	si	urbana?	808	1971?	71.2	22.7
	AMERICA											
	USA		East Baltimore, M	Folstein	1991	65+	si	urbana	3,481	1980	44.0	35
			East Boston, MA	Evans	1989	65+	si	urbana	3,623	1982	84.1	36
			California	Pfeiffer	1987	65+	si	urbana	817	1981	87.0	37
			Rockester, MN	Kohonen	1989	30+	si	urbana	-13,000	1975	72.3	38
			Copiah County, MS	Schoenberg	1985	40+	si	rural-direcinal	8,026	1978	55.0	39
			Honolulu Hawaii	White	1986	71+	si	u-urbana	2,704	1991-3	54.0	51.0
	CUBA		Ilhena	Perez	1993	60+	si	urbana	2,380-	1991	60.1	23.5
	ASIA											
	JAPON		Kanagawa	Hasegawa	1986	65+	si	si	1,000	1982-83	24.0	41
			Maki Town	Fukunishi	1991	65+	si	si	3,154		39.0	42
			Aichi prefect.	Shibayama	1986	65+	no	urbana-rural	3,119	1982	42.0	43
			Hsiangyuan	Ueda	1992	65+	si	rural	827	1985	25.0	56.0
	CHINA		Beijing	Li	1989	65+	no	tribuna	1,090	1986	21.4	57.1
			Shanghai	Zhang	1990	65+	si	rural	5,271	1987	64.7	26.8
	KOREA		Myun	Park	1994	65+	si	rural	766	1991	60.0	22.7
	INDIA		Kerala	Shafi	1996	60+	si	rural	2,067	1994?	40.9	57.6

II.3.2. INCIDENCIA DE LAS DEMENCIAS

Existen pocos estudios sobre **incidencia** de las demencias, fundamentalmente porque son costosos y difíciles de realizar. Los problemas con los que se encuentra el investigador son que se trata de un proceso de inicio lento, aparece en edades avanzadas en las que la mortalidad es elevada, se precisa un seguimiento de varios años de la población, es decir, son necesariamente de diseño longitudinal y las muestras de población deben ser de gran tamaño.

Se han realizado varios estudios de población prospectiva coordinados en una acción concertada, bajo los auspicios de la Comunidad Económica (**EURODEM**). Estos estudios permiten realizar estimaciones de la incidencia y comparar las cifras entre los diversos países participantes (16) y (17) **Tabla II.3.3.**

Tabla II.3.3. Estudios de incidencia de demencias específicas.

Continente	País	Localidad	Autor	Año	Muestra
EUROPA	FRANCIA	Bordeaux	Dartigues	1992	4,134
		SUECIA	Gothenburg	Nilsson	1984
	INGLAT.	Lundby	Rorsman	1986	3,563
		Kungsholmen	Fratiglioni	1997	1,473
		Liverpool	Copeland	1992	1,070
		Nottingham	Morgan	1993	1,042
	ALEMANIA	Cambridge	Paykel	1994	1,195
		Londres	Boothby	1994	705
		Mannheim	Bickle	1994	1,912
		ESPAÑA	Pamplona	Manubens	1994
AMÉRICA	USA	Rochester, MN	Schoenberg (1969-64)	1987	18,991
		Rochester, MN	Kokmen (1965-74)	1987	22,976
	Nueva York	Aronson	1991	488	
	Framingham	Baachman	1993	2,117	
	East Boston	Hebert	1995	2,312	
ASIA	JAPÓN	Hisayama	Yoshitake	1995	828
	CHINA	Beijing	Li	1991	1,090

Diferencias raciales. En algunos estudios realizados en EEUU se vio que las puntuaciones en los tests cognitivos fueron inferiores en personas negras africanas comparadas con las de raza caucásica. Schoenberg y col. (18), al investigar una población birracial, encontraron cifras de prevalencia de demencia mayores en negros que en blancos; pero se debe tener en cuenta la capacidad cognitiva premórbida.

Diferencias geográficas. Mientras que la enfermedad de Alzheimer parece ser más frecuente en Europa occidental y Norteamérica, la demencia vascular predomina en Japón y China. Quizá estas diferencias sean debidas más a las prácticas diagnósticas que a diferencias reales en la prevalencia o incidencia de ambas enfermedades.

II.3.3. MORTALIDAD EN LAS DEMENCIAS

Las cifras de **mortalidad** se obtienen a través de los certificados de defunción, poco fiables para la demencia, ya que es poco probable que el médico haga figurar la demencia como causa de muerte, pues se da más importancia a otras enfermedades intercurrentes que aparecen durante el desarrollo de una demencia.

En España la cifra de defunciones por demencia se sitúa en el 1,4 por 100.000 habitantes (19) (20) .

II.4. CLASIFICACIÓN DE LAS DEMENCIAS

Existe gran número de enfermedades que pueden cursar con la sintomatología propia del síndrome, por lo que es preciso utilizar una metodología que permita caracterizar los síntomas y realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo.(21)

La definición del síndrome de demencia, nos ayuda a establecer las diferencias con otras entidades clínicas como son (22) :

- a) El retraso mental congénito** (la demencia es adquirida).
- b) Los estados confusionales y el delirium** (cursan con alteración de conciencia y duración de horas o días).
- c) Lesiones cerebrales focales** (en la demencia la alteración es difusa, implicando por lo menos tres de las siguientes esferas de actividad mental: lenguaje, memoria, habilidades visuoespaciales, emoción o personalidad, y capacidades cognitivas tales como pensamiento abstracto, cálculo, razonamiento y juicio).
- d) Envejecimiento normal** (los cambios cognitivos que se producen no cumplen los criterios diagnósticos de demencia).
- e) Pseudodemencia**, término con el que nos referimos a las alteraciones cognitivas debidas a enfermedades psiquiátricas.

La eficacia diagnóstica del síndrome de demencia no es muy elevada en los casos de demencia de corta evolución, de grado leve o en sujetos jóvenes.

La demencia como síndrome puede estar producida por muy diversas patologías.

En la siguiente tabla presentamos la clasificación utilizada en el **DECLAMED** (Definición, Clasificación y Metodología de Estudio de las Demencias) **Tabla II.4.1.**, documento editado por el **Grupo de Estudio de Demencias de la Sociedad Española de Neurología (1989) (23)**, coordinado por Nolasco Acarín.

Aunque la alteración de las estructuras del sistema nervioso central en las demencias se define como difuso, afecta con distinta intensidad y cronología las diversas funciones cerebrales, lo que permite definir subgrupos de pacientes dentro de una misma enfermedad según el patrón de déficit neuropsicológico, dando dos patrones básicos de afectación: **demencia cortical y demencia subcortical. Tabla II.4.2.**

La diferencia fundamental está en que los pacientes con demencia subcortical muestran lentificación marcada de la ideación y procesamiento de la información, con alteración de la motivación y atención. Los pacientes con demencia cortical tienen, además de la amnesia, combinaciones variables de disfasia, dispraxia y agnosia por alteración de las áreas corticales de asociación.

Tabla II.4.1 . Clasificación etiológica de las demencias. DECLAMED (1989).

<p>A. Enfermedades degenerativas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad de Alzheimer 2. Enfermedad de Pick 3. Enfermedad de Parkinson 4. Enfermedad Parkinson-Demencia de Guam 5. Enfermedad de Huntington 6. Enfermedad de Wilson 7. Parálisis supranuclear progresiva 8. Enfermedad de Hallervorden-Spatz 9. Degeneración estriónigral 10. Síndrome de Shy-Drager 11. Enfermedad de Fahr 12. Atrofias cerebelosas (AOPC, etc.) 13. Demencia en el síndrome de Down 14. Enfermedad de Steinert 15. Degeneración talámica bilateral 16. Degeneraciones espinocerebelosas 17. Enfermedad de Gerstmann-Straussler 18. Gliosis subcortical progresiva (Newman-Cohn) 19. Esclerosis Lateral Amiotrófica 20. Otras 	<ol style="list-style-type: none"> 11. Otras meningoencefalitis (bacterianas, víricas, parasitarias y hongos) 12. Abscesos cerebrales
<p>B. Demencias vasculares:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Multiinfarto 2. Enfermedad de Binswanger 3. Vasculitis (infecciosas, inflamatorias) 4. Otras (hematomas múltiples, hiperviscosidad, malformaciones vasculares) 	<p>D. Hidrocefalias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obstructiva 2. Arreabsortiva
<p>C. Demencias infecciosas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neurolúes (parálisis general progresiva) 2. Enfermedad de Creutzfeld-Jakob 3. Panencefalitis esclerosante subaguda 4. Leucoencefalopatía multifocal progresiva 5. Complejo Demencia-SIDA 6. Encefalitis herpética 7. Enfermedad de Whipple 8. Meningoencefalitis brucellar 9. Meningoencefalitis tuberculosa 10. Cisticercosis cerebral 	<p>E. Neoplasias cerebrales:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tumores cerebrales primarios 2. Metástasis cerebrales 3. Meningitis neoplásica 4. Síndromes paraneoplásicos (encefalitis límbica)
<p>K. Enfermedades psiquiátricas</p>	<p>F. Demencias metabólicas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Degeneración hepatocerebral adquirida 2. Hipo/hipertiroidismo 3. Hipo/hiperparatiroidismo 4. Hipoxia-isquemia 5. Enfermedades de depósito 6. Otras
	<p>G. Demencias carenciales:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Déficit de ácido fólico 2. Deficit de vit. B12 3. Pelagra 4. Otras
	<p>H. Demencias tóxicas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alcohol (síndrome de Wernicke-Korsakoff, Síndrome de Marchiafava-Bignami) 2. Fármacos 3. Metales 4. Compuestos orgánicos 5. Otros
	<p>I. Demencias traumáticas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hematoma subdural crónico 2. Demencia postraumática
	<p>J. Enfermedades desmielinizantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Esclerosis múltiple 2. Otras

Tabla II.4.2. Clasificación de las principales causas de demencia basada en la presentación de síntomas de disfunción cortical o subcortical. (Cumming J y Benson DF, 1992). (24)

Demencias corticales	Demencias con disfunción cortical y subcortical
Enfermedad de Alzheimer	Demencia multiinfarto
Enfermedad de Pick	Infeciosas
Demencias subcorticales	Virus lentos
Síndromes extrapiramidales	Parálisis general
Enfermedad de Parkinson	Encefalopatías tóxico-metabólicas
Enfermedad de Huntington	Enfermedades sistémicas
Parálisis supranuclear progresiva	Endocrinopatías
Enfermedad de Wilson	Estados carenciales
Degeneraciones espinocerebelosas	Intoxicación por drogas
Calcificación idiopática de los gánglios basales	Metales pesados
Hidrocefalia	Miscelánea
Demencia depresión	Postrumática
Leucoencefalopatías	
Esclerosis múltiple	
Encefalopatía de SIDA	
Demencias vasculares	
Estado lacunar	
Enfermedad de Binswanger	
Postanóxica	
Neoplásica	

II.4.1. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS DEMENCIAS SEGÚN LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS.

Los estudios epidemiológicos deberían reflejar la prevalencia real de las distintas causas de demencias en la población, sin el sesgo de selección propio del medio hospitalario. Sin embargo, en los estudios de población, habitualmente el diagnóstico diferencial es menos completo que el realizado en los estudios de base hospitalaria y se basa en criterios fundamentalmente clínicos. **Tabla II.4.3 (21).**

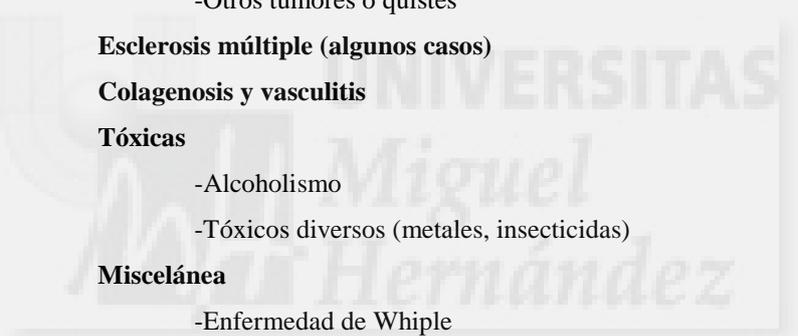
II.4.2 DEMENCIAS TRATABLES

A pesar de los grandes avances que han tenido lugar en estos últimos años, en este momento, todavía no se conoce la naturaleza íntima de la causa de las demencias degenerativas. Debido a esto, y por las consecuencias y repercusiones sanitarias, familiares, sociales y económicas que acarrea, sobre todo por su cronicidad y pluripatología, es importante que junto con las demencias de origen degenerativo primario y progresivo, se estudien las entidades de deterioro reversible, potencialmente curables, que suponen probablemente un porcentaje inferior al 10% en nuestro medio (25). Sin embargo, la aparición de múltiples instrumentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ha venido a modificar este aspecto. Por ello, esta clasificación ha perdido una parte muy importante de operatividad. Además, muchas de las entidades incluidas tienen un tratamiento más que dudoso, y sobre todo son poco reversibles. Se recoge por ser una clasificación clásica, si bien hay que pensar que en estos momentos su utilidad es escasa. Quizá su única virtud resida en recordarnos la importancia de ir más allá del simple diagnóstico de demencia, y sirva para recalcar la necesidad de llegar a un diagnóstico más preciso. **Tabla II.4.4.**

Tabla II.4.3. Prevalencia de los diferentes tipos de demencia (26).

	Marsden y Harrison ⁽²⁰⁾ (1972)	Freemon ⁽²¹⁾ (1976)	Victoratos ⁽⁷⁾ (1977)	Smith y Kiloh ⁽²²⁾ (1981)	Hutton ⁽²³⁾ (1981)	Maletta ⁽²⁴⁾ (1982)	Benson ⁽²⁵⁾ (1982)	Erkinjuntti ⁽²⁶⁾ (1987)	Thal ⁽²⁷⁾ (1988)	Total
No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Alzheimer	48 (45)	26 (43)	30 (57)	84 (42)	22 (22)	43 (43)	22 (24)	73 (26)	264 (70)	612 (44.9)
Alcoholismo	6 (6)	4 (7)	1 (2)	30 (15)	12 (12)	7 (7)		5 (2)	3 (1)	68 (4.9)
Multifactorio	8 (8)	5 (5)	5 (10)	22 (11)	12 (12)	10 (10)	31 (34)	70 (25)	18 (4.8)	181 (13.3)
Infecciones	4 (4)		2 (4)	1 (1)	2 (2)			2 (1)		11 (0.8)
Metabólicas				2 (1)	9 (9)	3 (3)	15 (17)	5 (2)	5 (1)	39 (2.8)
Neoplasias	8 (8)	2 (3)	4 (8)	3 (2)	4 (4)	1 (1)	2 (2)	4 (2)	3 (1)	31 (2.3)
Hidrocefalia	5 (5)	7 (12)	1 (2)	8 (4)	1 (1)	1 (1)	4 (4)	5 (2)	1 (1)	34 (2.5)
Tóxicos		5 (8)			2 (2)	1 (1)				8 (0.5)
Posttraumática	1 (1)		1 (2)	5 (3)	2 (2)			3 (1)	3 (1)	15 (1.1)
Postanoxica			1 (2)	1 (1)						2 (0.2)
Hematoma subdural										
Huntington	3 (3)	4 (7)	1 (2)	5 (3)		2 (2)		2 (1)		3 (0.2)
Parkinson			1 (2)					2 (1)		16 (1.2)
Miscelánea	8 (8)	6 (10)	3 (6)	19 (10)	8 (8)	3 (3)	8 (9)	22 (8)	50 (16)	127 (9.3)
Psiquiátrica		1 (2)		20 (10)	18 (18)	28 (28)	6 (7)	46 (16)	11 (3)	130 (9.5)
Sin demencia	15 (15)		2 (4)		8 (8)	1 (1)	2 (2)	36 (13)	16 (4)	80 (5.8)
Totales	106	60	52	200	100	100	90	280	375	1363

Tabla II.4.4. Demencias tratables.



Infecciones
-Neurosífilis (PGP)
-Encefalitis o meningitis tratables
Hidrocefalia a presión normal
Lesiones ocupantes de espacio
-Hematoma subdural crónico
-Tumores intraventriculares
-Tumores metastásicos
-Otros tumores o quistes
Esclerosis múltiple (algunos casos)
Colagenosis y vasculitis
Tóxicas
-Alcoholismo
-Tóxicos diversos (metales, insecticidas)
Miscelánea
-Enfermedad de Whipple
-Epilepsia (raro)
-Otras

II.4.3 DEMENCIAS REVERSIBLES (potencialmente) Tabla II.4.5.

La situación de este grupo es parangonable a la de las demencias tratables. Su reversibilidad es discutible; por lo tanto, esta clasificación carece de interés práctico.

Tabla II.4.5. Demencias reversibles

Trastornos psiquiátricos
- Depresión
- Síndrome de Ganser
- Psicosis
- Deprivación sensorial
- Otras pseudodemencias
Fármacos y multimedicación
- Psicotropos

II.5- DIAGNOSTICO SINDRÓMICO

El diagnóstico de demencia continúa siendo estrictamente clínico (27), y en este punto existe un acuerdo generalizado. El instrumento de evaluación diagnóstica ideal debería tener una alta validez y fiabilidad, ser breve y fácil de aplicar con un bajo coste, ser sensible a los cambios experimentados a lo largo de la evolución clínica del paciente y aportar gran cantidad de información útil (28). En la práctica, ninguna prueba aplicada para la evaluación de la demencia reúne simultáneamente todas estas características. Por ello, la elección de un determinado instrumento diagnóstico debe hacerse en función del contexto de estudio y de los objetivos que se persigan.

Teniendo en cuenta que el síndrome de demencia puede ser debido a gran cantidad de etiologías diferentes, se requiere la realización sistemática de una serie de exámenes clínicos y complementarios:

a) Historia clínica.- Es el instrumento más preciso en el diagnóstico de la demencia, y junto al examen neuropsicológico constituyen los dos determinantes más importantes. El diagnóstico de demencia puede ser muy sencillo clínicamente en casos de demencia moderada y severa, sobre todo si el paciente mantiene responsabilidades sociales y / o familiares. Puede ser difícil en casos leves y en sujetos muy ancianos o con escasas responsabilidades sociales.

Hay que basarse en unos determinados puntos:

- 1) Historia clínica de deterioro cognitivo:** qué funciones se han ido perdiendo y en qué orden.
- 2) Confirmación por un informador del deterioro cognitivo del paciente.**
- 3) Demostración de la alteración cognitiva con tests psicométricos.**
- 4) Evidencia de un trastorno del rendimiento funcional en las actividades instrumentales de la vida diaria.**

Además de estos cuatro rasgos, es necesario eliminar cualquier causa psiquiátrica de deterioro cognitivo.

b). Examen neurológico: Dirigido principalmente a detectar alteraciones focales que puedan orientar hacia una causa secundaria de demencia de origen primitivamente neurológico (tumores, hematoma subdural, hidrocefalias y otras).

c) Pruebas complementarias: En la práctica habitual, se ha introducido el uso de una batería rutinaria de pruebas complementarias. En pacientes ancianos, el rendimiento diagnóstico probablemente sea menor debido a la elevada prevalencia en estas edades de la Enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular. A continuación exponemos una tabla con las pruebas complementarias **Tabla II.5.1.**

Tabla II.5.1. Pruebas complementarias

Necesarias	Optativas
Hemograma	Proteinograma
Bioquímica sérica	Líquido cefalorraquídeo
Orina	Serología VIH
Hormonas tiroideas	Electromiografía
T3 y T4	Estudio neurovascular. Generalmente no invasivo. En casos excepcionales arteriografía.
Vitamina B12 y folato	Neuroimagen funcional: PET / SPECT
Serología luética	Electroencefalograma
Radiografía de tórax	Potenciales evocados
Electrocardiograma	Biopsia cerebral
Neuroimagen anatómica: RM > TC	Necropsia

II.6. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El 3 de noviembre de 1906, el **Dr. Alois Alzheimer**, patólogo alemán, presentó en el “*37. Versammlung Südwestdeutscher Irrenärzte (Tübingen)*” la comunicación titulada “**Una enfermedad peculiar de la corteza cerebral**”, publicada al año siguiente junto con las actas de dicho congreso de psiquiatría en la revista “*Allgemeine Zeitschrift Psychiatrie*” y en “*Zentralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie*”, en la que describió el caso clínico de una mujer de 51 años que había desarrollado, en un período breve de tiempo y de modo progresivo, pérdida de memoria, desorientación, afasia, apraxia, agnosia, parafasias y manía persecutoria. La autopsia cerebral mostró atrofia generalizada y arteriosclerosis (29). En el estudio histopatológico del cerebro, Alzheimer observó y describió por vez primera lesiones definidamente patológicas, localizadas en la corteza cerebral, frontal y temporal, y en el hipocampo; considerando que éstas podían ser la causa de los síntomas presentados por su paciente. Alzheimer publicó un extenso trabajo en 1907 y en menos de tres años ya en todo el mundo médico se conocía este trastorno con el nombre de “Demencia Presenil o enfermedad de Alzheimer” (EA). Debido a la edad de la víctima, relativamente joven, se obtuvo la impresión errónea de que esa patología era una condición presenil y por muchos años se consideró que la demencia senil de la edad avanzada era debido a arteriosclerosis cerebral. Actualmente se conoce que la EA es una entidad patológica claramente definida e independiente, con la característica de que puede afectar a individuos de diferentes edades (30).

La demencia de Alzheimer, ha sido llamada la "epidemia silenciosa" de nuestro tiempo. Se estima su incidencia anual alrededor de 110 nuevos casos por 100.000 habitantes, con una prevalencia del 7% a partir de los 80 años de edad (Schoenberg 1985) (31).

El problema ha surgido, principalmente, como resultado de un aumento constante de las expectativas de vida, consecuencia de importantes mejoras en la alimentación, vivienda, higiene pública y cuidados médicos de la población.

Según A. Palao (1987) (32), como consecuencia de la esperanza de vida que viene ocurriendo en los países industrializados, en los últimos 100 años se ha originado un crecimiento del 40% en la población de más de 65 años.

Este crecimiento se ha visto acompañado por un incremento en el número de enfermedades crónicas e incapacitantes, entre las cuales alcanza gran prevalencia la demencia senil. Dentro de este grupo, la EA, en sus formas senil y presenil, ha sido reconocida como la causa más común de deterioro mental. Patología preocupante no solo por los problemas individuales, sino también por el gasto social que genera.

II.6.1. EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Según Bermejo Pareja (33), existen varias limitaciones de carácter conceptual y metodológico, que dificultan nuestros conocimientos epidemiológicos de las demencias, como son:

a) El concepto de demencia: se conceptúa a la demencia como síndrome de múltiples etiologías, y se define como "deterioro mental de causa orgánica, que determina desadaptación social"; pero se han utilizado otros conceptos, lo que dificulta la comparación de estudios epidemiológicos.

Ausencia de un marcador biológico que de validez al diagnóstico de demencia. Esto ha hecho desarrollar instrumentos psicométricos.

La graduación de la intensidad de la demencia ha variado en los diversos estudios, y puede establecerse solo por criterios clínicos o mediante escalas. En general la demencia moderada o severa se cataloga bien con criterios clínicos o mediante pruebas elementales, pero la detección de la demencia leve es un problema más complejo, y es donde resulta aparente la contradicción de dicotomizar, entre demente y no demente, una función continua como el deterioro neuropsicológico.

Con todo, la fiabilidad del diagnóstico clínico se sitúa entre el 60-95%.

Los síndromes confusionales y los trastornos psiquiátricos, sobre todo la depresión, son los errores más frecuentes. Para evitar el primer error, muchos estudios solo incluyen a pacientes con historia de demencia con una cronicidad entre 4-6 meses.

Para obviar el segundo problema, se utilizan las escalas de depresión o evaluación clínica de la misma.

b) El diagnóstico etiológico de la demencia: las principales causas de la demencia son "Demencia tipo Alzheimer" (DTA) y "Demencia Vascular" (DV). El diagnóstico clínico de las principales causas de demencia no es dificultoso con ayuda de la tecnología hospitalaria.

En las series anatomopatológicas las DV se sobrediagnosticaban, pues muchas de ellas resultaban ser demencias "Mixtas" (DM). Aún así, se ha puesto de manifiesto que la sensibilidad y especificidad clínica de los diagnósticos de DTA, DV y DM alcanza solo el 70-85%. En las series Clínicas, se acercan al 70% las DTA y al 10% las DV, sobrepasando esta cifra las DM. En las series epidemiológicas, la representación de DV es más importante, porque los criterios diagnósticos de esta entidad son menos precisos que en las series clínicas, y sobreestiman la DV; aunque en la población japonesa parece ser realmente más prevalente **(33)**. **Tabla II.6.1.**

Tabla II.6.1. Principales grupos etiológicos de demencia en series epidemiológicas.

(Tomado de Bermejo FP 1989) **(34)**

		DTA(%)	DV(%)	Otras(%)
Kay, 1964	Inglaterra	31,6	59,1	19,3
Broe, 1976	Escocia	71,2	22,6	6,1
Molsä, 1982	Finlandia	50	40	10
Schoenberg, 1985	EEUU	55	20	22
Sulcava, 1985	Finlandia	50	39	11

Shibayama, 1988	Japón	41,1	48,3	10,3
-----------------	-------	------	------	------

c) Estructura etaria de la población y metodología de los estudios epidemiológicos: el primer condicionante es que DTA y DV son enfermedades edad dependientes. Escasa prevalencia de demencia en individuos con edad inferior a 60 años.

También son importantes, en el campo epidemiológico, estudios prospectivos y de factores de riesgo en pacientes cuyo diagnóstico esté comprobado mediante autopsia.

6.1.1. Prevalencia y Mortalidad

En nuestro país, la prevalencia media en la población de más de 64 años es de 2,2 %; pero en el estudio Girona, cuyos datos se recogen en la tabla siguiente, realizado con los criterios del CAMDEX para la población mayor de 69 años, fue de 6,6%.

(30). Tabla II.6.2.

Tabla II.6.2. Prevalencia de la enfermedad de Alzheimer en población de más de 64 años de edad.

Países	Nº de estudios	Hombres %	Mujeres %
EE.UU.	2	0,7	2,1
Japón	4	0,8	1,5
Rusia	1	1,1	3,8
Escandinavia	3	1,6	2,2
Gran Bretaña	3	3,0	4,9
Girona	1	4,8	7,9

En cuanto a la severidad, se admiten como cifras representativas un 5% de demencias severas y moderadas y un 10% de demencias leves, en personas mayores de 65 años.

En los estudios epidemiológicos, la DTA y DV representan el 80-90 % de todas las demencias y la DTA constituye más del 50 % de las mismas, salvo en Japón, como se ha dicho antes.

La mayoría de los estudios muestran una mayor prevalencia de DTA en mujeres, incluso después de tomar en consideración la mayor longevidad de las mujeres y ajustar los datos a esta variable (35) (36). La DV parece ser más prevalente en los hombres. (35) (37). La DTA sería más prevalente en países desarrollados y de raza blanca; mientras que en la raza negra y asiática existiría una mayor prevalencia de DV.

Una revisión reciente sobre la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer de 25 estudios realizados entre 1966 y 1999, dice que se ha producido un aumento de la tasa de prevalencia en los últimos 20 años, influido esto por el progresivo envejecimiento de la población, por tanto una mayor cantidad de personas en edad de riesgo, además la mejora de las condiciones socioeconómicas, avances en el tratamiento médico y por tanto la mayor supervivencia después del diagnóstico de la enfermedad (38).

No existen en nuestro país datos fiables sobre la **mortalidad**, dado que las cifras de fallecimiento por este padecimiento obtenidas de los certificados de defunción no

deben considerarse un exponente fiable, pues muchos médicos no inscriben esta categoría como causa fundamental ni última de muerte.

Sí existen datos en nuestro país sobre la evolución de la mortalidad por demencia en las décadas de los 60 y 70, con clara tendencia decreciente **(33)**. **Tabla II.6.3**. Esto debe interpretarse como una disminución de la mortalidad por mejoría de los cuidados médicos generales en estos pacientes, y no como una disminución de la incidencia de las demencias.

La mortalidad en España y en E.E.U.U es semejante, a pesar de las diferencias relativas en la estructura etaria de ambos países. Así, en el grupo de edad de 60-64 años, en España era de 1,4 defunciones por 100.000 habitantes / año, y en E.E.U.U. de 1,2 por 100.000 habitantes / año en la década previa. En general, la vida media de estos pacientes se ve reducida dependiendo de la edad de inicio de la enfermedad de Alzheimer y de las enfermedades asociadas. La causa más frecuente de muerte en pacientes con enfermedad de Alzheimer son las infecciones respiratorias.

La supervivencia media varía según la metodología del estudio, oscilando entre los cuatro y seis años desde el momento que se realiza el diagnóstico. **(39)**.

Tabla II.6.3. Demencia. Tasas de mortalidad por 100.000 habitantes. España: varones

Años	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	<80	Total
1960	-		0,13	0,58	2,20	6,00	9,21	20,09	45,60	1,25
1961			0,51	0,72	1,61	1,86	3,54	6,54	31,07	0,61
1962		-	-	1,14	1,40	2,94	11,64	23,39	45,30	1,14
1963		0,11	0,50	0,85	1,19	4,61	9,54	23,31	42,96	1,16
1964			0,13	0,42	0,50	3,41	12,03	22,22	40,06	1,08
1965			0,25	0,97	1,30	4,75	6,77	24,61	40,58	1,11
1966			-	-	0,95	4,61	8,34	25,43	45,43	1,16
1967			0,12	0,14	0,93	4,28	9,00	21,98	41,97	1,12
1968	0,09	0,20	0,37	0,54	1,51	3,59	6,33	13,68	35,18	0,95
1969	-	-	0,50	1,74	2,81	4,40	9,69	18,22	42,96	1,31
1970			0,25	0,53	1,30	3,38	6,84	16,90	35,42	0,99
1971			-	0,13	1,13	1,55	4,89	8,87	15,23	0,52
1972				0,39	0,96	1,17	3,02	12,35	19,24	0,57
1973		0,09		-	0,67	2,44	3,69	9,28	20,99	0,59
1974		-		0,64	1,18	1,42	4,57	9,78	24,00	0,68
1975	-	-	0,37	0,38	0,77	1,84	5,18	14,49	23,59	0,77
1976	0,07	0,08	0,12	0,50	1,00	1,19	3,68	15,61	22,74	0,75

II.6.1.2. Incidencia de la enfermedad de Alzheimer

En la **Tabla II.3.3** se expone una relación de los principales estudios sobre incidencia de demencia, expresada en tasas y analizada según los diversos grupos de edad. Se acerca al 1 % anual en grupos de edades mayores de 60-65 años. En todos ellos se encontró un incremento exponencial de las cifras de incidencia con la edad **(40)**.

Figura II.6.1(a y b)

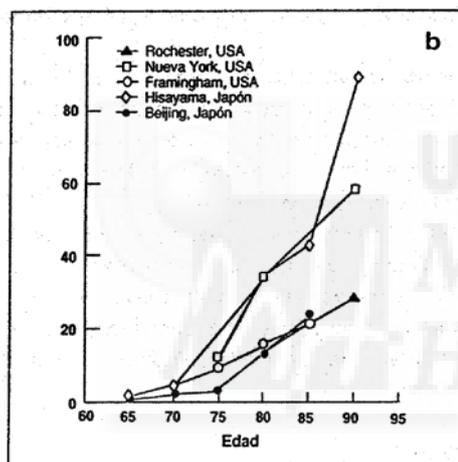
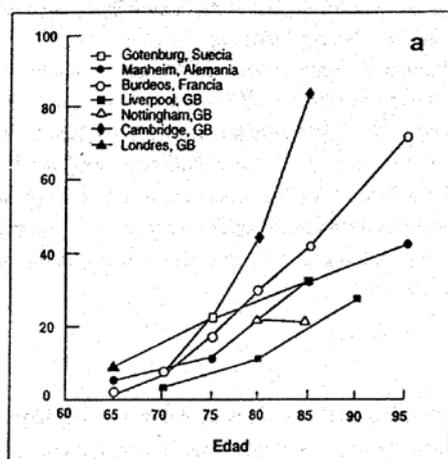


Figura II.6.1. Incidencia de demencia global en Europa (a) Asia y EEUU (b)

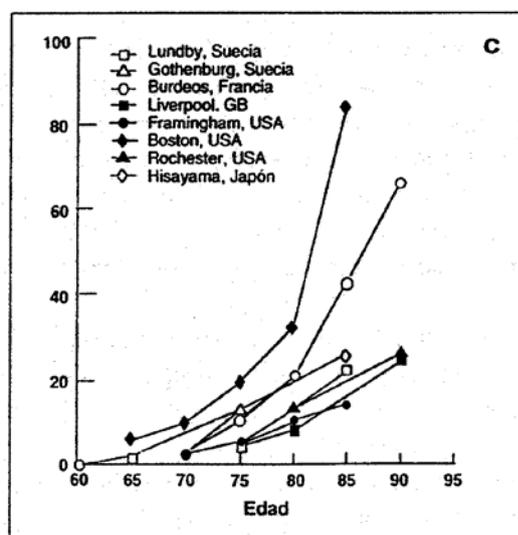


Figura II.6.1. Incidencia de la enfermedad de Alzheimer; n° de casos por mil habitantes y año.

(Modificada de CM van Duijn) (41).

La proporción de casos incidentes atribuible a la enfermedad de Alzheimer aumenta claramente con la edad **Figura II.6.1 (c)**. Por encima de los 75 años las diferencias son muy llamativas; no es probable que se deba a diferencias en la aplicación de las técnicas de diagnóstico, puesto que hay homogeneidad en los resultados antes de los 75 años; quizá sean debidos a errores metodológicos, como el escaso número de sujetos, la negativa a participar o la falta de respuesta viable entre los estudios, etc).

Tres estudios de incidencia de la enfermedad de Alzheimer recogieron una mayor incidencia en mujeres que en hombres (42) (43) (44). Pero en la mayoría de estudios, las cifras de incidencia fueron similares en ambos sexos. La incidencia de la demencia vascular es más frecuente en hombres que en mujeres en todos los estudios. Aunque los estudios de incidencia en ausencia de marcadores biológicos inequívocos,

no permiten extraer conclusiones definitivas acerca de las diferencias entre poblaciones.

Figura II.6.1 (a, b y c).

La tasa de incidencia total oscila entre un 10,3/1.000 y un 39,1/ 1.000 casos anuales en mayores de 65 años (45), dependiendo de la metodología utilizada y la zona geográfica en la que se han llevado a cabo.

II.6.1.3. Factores de riesgo

A lo largo de la historia, se han considerado factores de riesgo para padecer la enfermedad de Alzheimer la presencia de familiares afectos, los antecedentes familiares de síndrome de Down, la enfermedad de Parkinson, la edad materna superior a los 40 años en el momento del nacimiento, diversas alteraciones en las huellas dactilares, el predominio manual izquierdo y diversas enfermedades hematológicas. La relevancia de otros cuadros como traumatismos craneales, el hipotiroidismo o el haber sufrido depresiones. Todos estos posibles factores de riesgo estudiados, se recogen en la siguiente tabla del estudio EURODEM. **Tabla II.6.4.**

Tabla II.6.4. Factores de riesgo para la EA. Estudio EURODEM

Factor de riesgo	RR	I.C.95%	Frecuencia de expo.	
			Casos	Controles
Hª familiar de demencia	3,5	2,6-4,6	305/814	140/894
Hª familiar de enfermedad de Parkinson	2,4	1.0-5,8	20/312	8/294
Hª familiar de Síndrome de Down	2,7	1,2-5,7	20/588	7/615
T.C.E. grave	1,8	1,3-2,7	87/1059	50/1059
Hipotiroidismo	2,3	1,0-5,4	17/665	8/732
Depresión	1,8	1,2-2,9	55/743	34/818
Hábito de fumar	0,8	0,6-1,0	477/899	563/955

El consumo de tabaco parece tener un efecto protector, mientras que la exposición a aluminio se considera un factor negativo.

El principal factor de riesgo, aunque existen discrepancias, es la edad, pero después de los 90 años es difícil interpretar los datos, por falta de estudios y por los pocos casos que se recogen a esta edad.

Se ha observado una mayor incidencia en el sexo femenino, como lo demuestra el estudio EURODEM (46), sin embargo esto no se recoge en el estudio de Baltimore (47).

La clase social no es un factor de riesgo, si podría serlo el nivel educacional (30). El debate sobre la influencia de la educación como factor protector no está

resuelto (48) (49). Muchos de los estudios que consideran al analfabetismo o bajo nivel educativo como un factor de riesgo para demencia en general o para demencia de Alzheimer en particular, se basaron en las puntuaciones de tests de tipo cognitivo, que están claramente influenciados en el nivel de instrucción premórbido. Por otra parte, puede que tests utilizados para screening no detecten demencia inicial en sujetos con alto nivel de instrucción. En los resultados del estudio Nun, se observó que la baja capacidad lingüística en la juventud era un posible predictor de bajo rendimiento cognitivo en la vejez y en la EA; apoyándose en este y otros estudios, parece posible que la educación promueva el crecimiento dendrítico en la corteza cerebral, y que los individuos con alto nivel educacional podrían estar protegidos de alguna manera contra el desarrollo de la EA (50).

II.6.2. ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Actualmente desconocemos la etiología de la EA. La teoría de una base genética cuenta actualmente con amplio predicamento, a pesar de lo cual se siguen barajando una serie de hipótesis sobre su posible etiología:

a) Teoría genética: Debido a la caracterización de un gran número de fragmentos de DNA, que sirven como marcadores polimórficos, se ha podido abordar la localización cromosómica de diversas alteraciones genéticas (enfermedad de Huntington, Fibrosis quística, etc.). En algunas familias la incidencia de la EA es llamativamente elevada (R.J. Wurtman 1985); esta prueba, que aboga en favor de la intervención de algún factor genético, ha hecho que, desde hace varias décadas, se

aplique la técnica para localizar la alteración genética en las formas heredofamiliares de la EA con una herencia autosómica dominante (51).

Aunque la EA es mayoritariamente un trastorno esporádico, con susceptibilidad genética, existen casos familiares secundarios a mutaciones con una frecuencia baja, de un 10 % del total de los casos de EA. En el momento actual se sabe que la enfermedad está ligada a alteraciones de los **cromosomas 1, 14, 19 y 21**, siendo el cromosoma 14 el causante del 50 % de los casos. **Figura II.6.2.**

Se conoce que algunas formas familiares autosómicas de inicio precoz son debidas a una alteración del **gen STM2** del **cromosoma 1**, y otras autosómicas dominantes de inicio muy precoz están provocadas por una lesión en el **gen S182** del **cromosoma 14**, que codifica la síntesis de una proteína denominada **presinilina 1** (52). El **cromosoma 19** también está implicado debido a que en él se halla el gen que codifica la apolipoproteína E (**apo-E**), cuya variante **alélica E4** está significativamente elevada en pacientes con enfermedad de Alzheimer, aunque su presencia no justifica totalmente la existencia de la enfermedad (53) (54). Otras formas familiares autosómicas dominantes de inicio precoz son debidas a alteraciones del gen de la proteína precursora del amiloide, situado en el brazo largo del **cromosoma 21**, que codifica la proteína precursora del β -amiloide, componente fundamental de las placas seniles (35) (55).

Se utilizaron fragmentos marcadores de DNA que habían sido previamente localizados en la región próxima al centrómero del brazo más largo del cromosoma 21.

Según los resultados, dos de los marcadores **D21S6** y **D21S1/D21S11** (**Figura II.6.2**), están localizados en la vecindad del gen FAD. Estos datos, podrían explicar las alteraciones patológicas similares a las de la EA que aparecen en la trisomía 21. El gen que codifica la proteína beta depositada en el amiloide vascular y de las placas seniles se liga también al cromosoma 21, y en la misma región, aunque se trata de dos locus distintos.

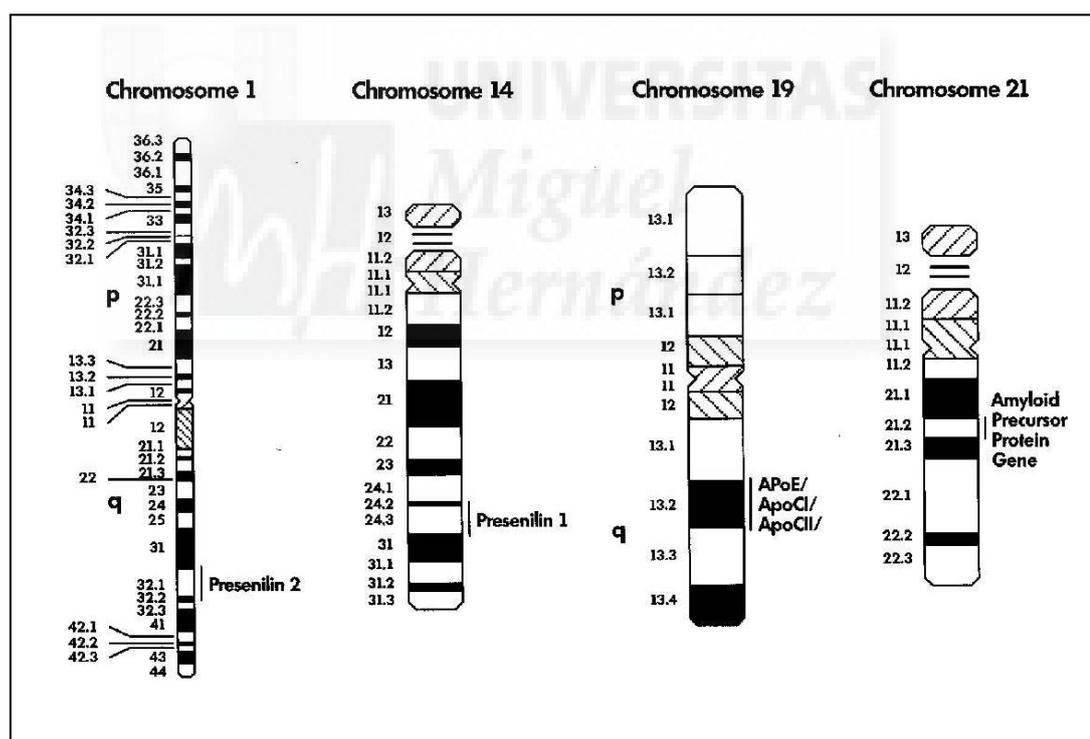


Figura II.6.2. Esquema de los cromosomas humanos 21,14,19 y 1. Se indica la localización de los marcadores y de los genes relacionados con la enfermedad de Alzheimer.

Se ha calculado que, para quien tenga un progenitor o hermano afecto, el riesgo de desarrollar la enfermedad hacia la edad de 80 años se cifra en torno al 17 %. La mayoría de estudios caso-control se realizaron con casos de enfermedad de Alzheimer de inicio precoz (antes de los 65 años). En éstos se comporta como un factor de riesgo importante la historia familiar. Más tarde en el meta-análisis de **EURODEM** se demostró una asociación familiar significativa, tanto en la forma de inicio precoz como tardío. En el estudio realizado por Martínez-Lage (**56**), incluyendo casos de inicio tardío prevalentes en la población, se obtuvo una asociación significativa con el antecedente de demencia en un familiar de primer grado.

Además el modelo genético se apoya en otro hecho: casi todos los individuos con síndrome de Down desarrollan la EA hacia la edad de 40 años (**57**).

Recientemente, se ha descubierto otra alteración cromosómica en el cromosoma 12, implicado en padecer la EA tardía (**58**).

b) Proteína anormal: La EA está claramente asociada con proteínas de estructura anormal. Sus tres signos patológicos principales son, los ovillos neurofibrilares del interior de las neuronas, el amiloide que rodea e invade los vasos sanguíneos del cerebro, y las placas ricas en amiloide que reemplazan las terminaciones nerviosas degeneradas.

El conocimiento de la secuencia del DNA de la proteína amiloide, y la identificación de un posible precursor metabólico de esta proteína, ha permitido la elaboración de un modelo estructural de la misma que, sin duda, será de gran utilidad para el conocimiento de su función.

c) Agente infeccioso: La transmisibilidad de las encefalopatías espongiformes humanas y animales a los animales de experimentación, estimuló la búsqueda de agentes infecciosos responsables de otras enfermedades degenerativas del SNC, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer o la corea de Huntington. La presencia de placas amiloideas, tanto en la enfermedad de Creutzfeld-Jakob como en la enfermedad de Alzheimer, así como la existencia de demencias con cuadros histopatológicos mixtos, alentó el concepto de demencias transmitidas por virus; aunque este intento de relacionar ambas entidades se saldó con el fracaso de todos los esfuerzos por transmitir la enfermedad de Alzheimer mediante la inoculación de tejido procedente de enfermos (59)

d) Hipótesis tóxica: Se ha especulado con la posibilidad de que la exposición a agentes tóxicos ambientales podría asociarse a la enfermedad de Alzheimer, centrado principalmente en disolventes orgánicos y el aluminio. Sin embargo, esto no ha podido ser confirmado en diferentes estudios (60) (61). Daniel P. Perl, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Vermont, ha observado que el aluminio se acumula en mayor concentración en los cerebros de los enfermos de Alzheimer. Sin embargo, la investigación realizada en la cohorte del estudio Pamplona

por Pablo Martínez-Lage **(62)**, determinando el nivel sérico de aluminio en pacientes con demencia y en controles de la población sin demencia, no demostró asociación entre deterioro cognitivo o demencia y este metal.

El reanálisis del EURODEM no mostró una asociación con exposiciones laborales a disolventes o plomo, ni con el consumo de alcohol **(30)**.

También se ha propuesto una hipótesis sobre la posible etiología de la EA por un traumatismo craneoencefálico, especialmente por analogía con la encefalopatía pugilística como causa conocida de demencia secundaria (Schofield, 1997) **(63)**.

e). Teoría colinérgica: Uno de los primeros estudios sobre el estado de la función colinérgica central en pacientes fallecidos con demencia de Alzheimer, se realizó en 1976 por Davies y Maloney **(64)**, quienes vieron una significativa reducción en la concentración de colinacetiltransferasa central en estos pacientes, sobre todo en hipocampo, amígdala y corteza sensorial.

Se conoce que los fármacos que bloquean los receptores muscarínicos para la acetilcolina en el SNC, producen trastornos cognitivos y estados amnésicos transitorios, impidiendo selectivamente la memorización de hechos recientes.

Otros sistemas moduladores se han hallado alterados en la EA, como la reducción en el número de receptores de la somatoestatina **(65)** **(66)**, transporte de

glutamato (67), etc... Parece que no contribuyen de forma consistente en la clínica del cuadro (68).

La enfermedad de Alzheimer es un proceso patológico cuya incidencia aumenta con la edad, pero no por ello va necesariamente ligada al envejecimiento normal. Aunque las alteraciones neuropatológicas propias de la EA pueden ser detectadas a partir de la quinta década en individuos normales, la proporción de casos con un número significativo de placas seniles, alteraciones neurofibrilares y degeneraciones granulovacuolares, permanece baja hasta por lo menos la octava década.

El envejecimiento normal origina una discreta atrofia de las circunvoluciones cerebrales, debidas a la pérdida progresiva de neuronas corticales. Pese a ello, el volumen de la sustancia gris tan solo se reduce mínimamente, indicando que la atrofia se debe sobre todo a una reducción del espesor de la sustancia blanca que forma el eje de las circunvoluciones. Ello es así porque la pérdida de algunas neuronas se compensa, en parte, con la expansión de las arborizaciones dendríticas y el aumento de conexiones sinápticas de las neuronas que sobreviven, lo que demuestra la gran plasticidad que conserva el cerebro senil.

Pese a la existencia de estos cambios estructurales, el envejecimiento no motiva por sí mismo un deterioro intelectual apreciable, ni una disminución del metabolismo cerebral de la glucosa medido con tomografía de emisión de positrones.

II.6.3. NEUROPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El SNC de pacientes con EA, desde un punto de vista macroscópico, tiene pocas características que lo definan, evidenciándose una atrofia cortical predominantemente localizada en los lóbulos frontales y temporales, disminución del tamaño del hipocampo y dilatación del sistema ventricular; esto se acompaña de una reducción significativa del peso del encéfalo (69).

Desde un punto de vista microscópico, la EA muestra una variedad de lesiones que, aunque no específicas, son características y permiten establecer y / o argumentar algunas de las hipótesis propuestas en relación a la patología de la enfermedad.

Las lesiones que caracterizan fundamentalmente a la EA, son tres:

- a) Placas seniles**
- b) Degeneración neurofibrilar**
- c) Amiloide cerebrovascular**

Se localizan en distintas áreas, pero tienen predilección por el hipocampo.

En ocasiones, se pueden observar otras lesiones como:

- Degeneración granulovacuolar**
- Cuerpos de Hirano**

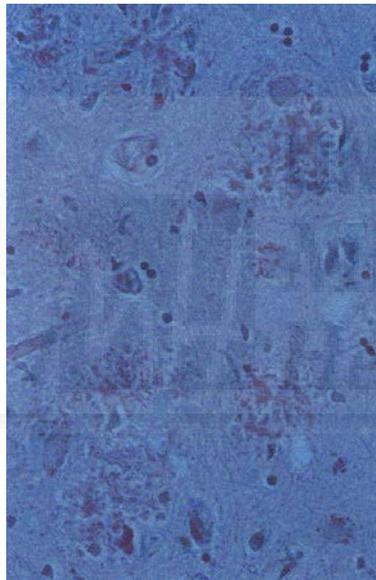
También diremos que la pérdida neuronal, a nivel cortical, parece tener lugar en neuronas piramidales grandes, en porciones anteriores de los lóbulos frontales y temporales, pudiendo llegar a ser del 45 %.

a) Placas seniles:

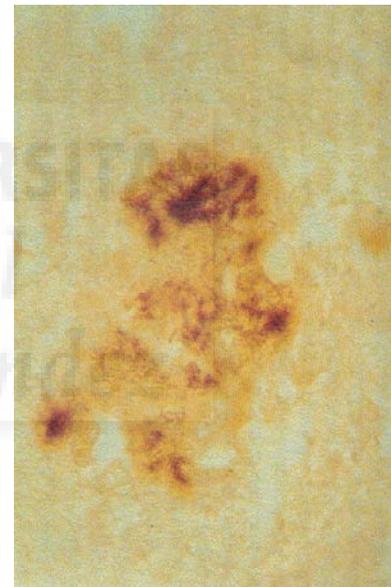
Se observan de forma característica, en la EA y en el cerebro senil, sin evidencia de demencia, pero sin embargo la densidad de las mismas es diferente, siendo alta en la EA y baja en el cerebro senil. Su densidad se correlaciona con la presencia y severidad de la demencia, así como con el déficit colinérgico presináptico. Sin embargo, no se correlaciona de forma significativa con la edad, peso cerebral, grosor cortical, ni pérdida neuronal. La localización preferente es en hipocampo y amígdala, mientras que en neocortex se localiza sobre todo en porciones anteriores de lóbulos frontales y temporales. A nivel intracortical las placas seniles tienen una distribución bastante concreta en capas II y III, localizándose dentro de grupos de dendritas apicales de las neuronas piramidales, hecho que sugiere la especificidad de las estructuras y sistemas de neurotransmisores implicados en su patogenia.

Las placas seniles presentan formas redondeadas y miden entre 100 y 200 nm de diámetro. Corresponden a terminaciones axonales degenerativas que adquieren un gran tamaño y que rodean una zona central en la que hay abundante sustancia amiloide. La proteína precursora del amiloide en su ciclo metabólico normal no produce acumulación de amiloide, pero si se rompe y da lugar a la formación del segmento beta-A4, rápidamente produce fibrillas (70).

Las propiedades tintoriales de las placas seniles consisten fundamentalmente en su argirofilia, aunque pueden visualizarse también con la tinción de PAS y en menor grado con la hematoxilina-eosina y la tinción de Nissl **Figura II.6.3 Y Figura II.6.4.**



**Figura II.6.3. Enfermedad de Alzheimer.
Placas seniles teñidas con PAS.**



**Figura II.6.4. Enfermedad de Alzheimer
Depósito de amiloide teñido con
anticuerpos contra B-A4.**

Las placas seniles muestran un cambio ordenado en su aspecto conforme evolucionan. Al principio son masas esféricas con diámetros comprendidos entre 50 y 200 μm , estando fundamentalmente formadas por axones distróficos ricos en acetilcolinesterasa, que presentan filamentos helicoidales pares en su interior, con escaso componente amiloide. Una vez evolucionada la placa senil, presenta un acúmulo de amiloide central con escasa actividad de acetilcolinesterasa, rodeado por macrófagos y glía. Finalmente, solo se observa depósito amiloide. La presencia de acetilcolinesterasa en axones distróficos de las placas seniles, condujo a la hipótesis de que estos axones corresponden a neuronas del núcleo basal de Meynert.

Se considera, que más de 15 placas seniles por campo microscópico de 100 aumentos, y la presencia de placas seniles y degeneración neurofibrilar en el neocórtex, son criterios suficientes para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer.

b) Degeneración neurofibrilar:

Es un cambio característico de la EA, aunque hay que tener en cuenta que hasta un 30 % de casos de demencia senil de tipo Alzheimer, no presentan degeneración neurofibrilar a nivel neocortical.

El estudio ultraestructural de los ovillos neurofibrilares demuestra que están formados predominantemente por filamentos pares helicoidales (PHF), y adicionalmente por filamentos rectos de 15 nm, filamentos de 10 nm y material granular amorfo).

La distribución de la degeneración neurofibrilar incluye varias localizaciones. Entre ellas cabe destacar el núcleo del rafe dorsal, núcleo del locus

coeruleus, sistema colinérgico basal anterior, hipocampo, amígdala y neocórtex. La composición de la degeneración neurofibrilar es compleja, los componentes más relevantes son dos: las proteínas tau fosforiladas y el péptido B-A4 específico del amiloide cerebral. Las neuronas con degeneración neurofibrilar se tiñen con anticuerpos antiubiquitina (69) (71) (72) **Figura II.6.5.**



Figura II.6.5. Enfermedad de Alzheimer. Degeneración neurofibrilar

c) Amiloide cerebrovascular:

Existe una relación estructural entre el amiloide vascular, el amiloide de placa senil y los ovillos neurofibrilares neuronales.

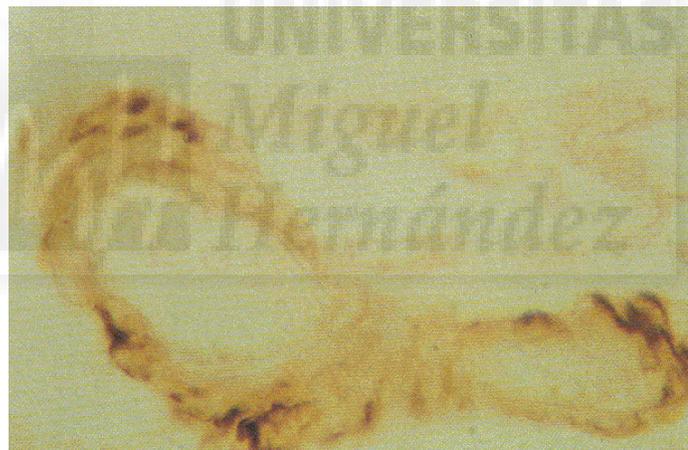
La infiltración de la pared de los vasos cerebrales por amiloide no es exclusiva de la EA; ésta puede verse también en casos de edad avanzada sin demencia y en un proceso especial denominado amiloidosis familiar tipo islandés. Este tipo de afectación vascular cerebral se denomina angiopatía amiloide cerebral o angiopatía congófila.

La localización de estas alteraciones vasculares es fundamentalmente cortical, afectando arteriolas y capilares, y pequeños vasos leptomenígeos. Las complicaciones de este depósito amiloide son las hemorragias, generalmente no masivas, y los infartos isquémicos.

El amiloide cerebrovascular es el hallazgo más común en la EA. Su depósito inicialmente tiene lugar en la capa media vascular progresando hacia fuera. Esto explica las hemorragias que se registran a veces en los estadios avanzados de la EA, y que hacen difícil decidir si el enfermo sufre esta enfermedad o la demencia que aparece después de múltiples accidentes vasculares de pequeña entidad.

Glenner (73) propuso una teoría basada en el amiloide vascular. Sugiere que ciertas proteínas "amiloidogénicas" del suero del enfermo pueden convertirse en

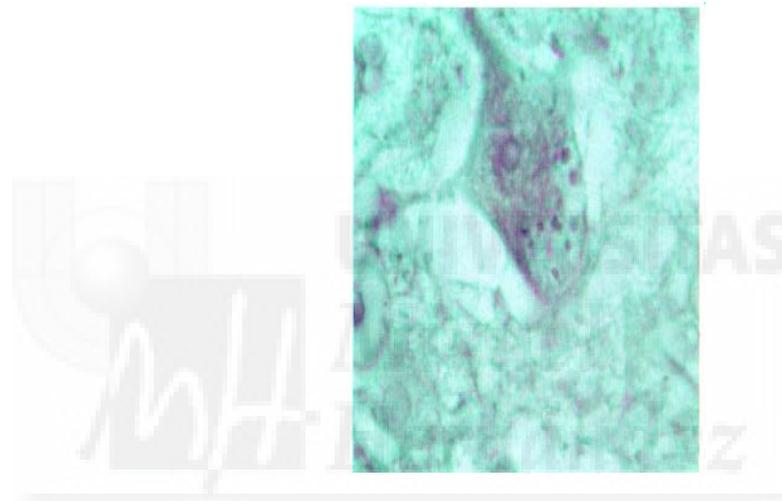
amiloide por acción de un enzima de la pared de los vasos cerebrales. El amiloide lesiona a su vez los vasos, lo que provoca la llegada al tejido cerebral de otras proteínas que pueden resultar tóxicas para las neuronas, pudiendo activar un enzima que transforma los neurofilamentos en filamentos helicoidales dobles. En última instancia, las neuronas dañadas, con sus ovillos neurofibrilares, se englobarían en placas seniles (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) **Figura II.6.5.**



**Figura II.6.5. Enfermedad de Alzheimer.
Angiopatía amiloide teñida con anticuerpos contra B-A4.**

d) Degeneración granulovacuolar:

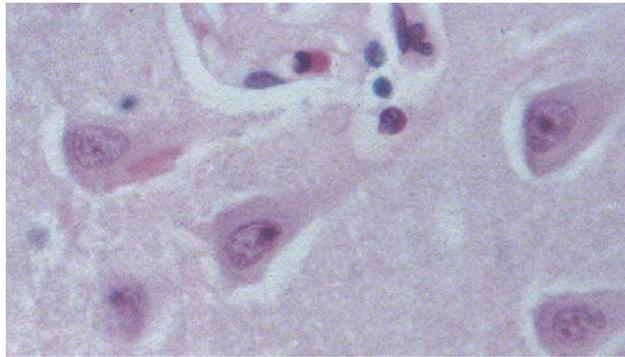
Está constituida por la presencia de vacuolas claras en el citoplasma de pequeño tamaño, de 3 a 5 nm de diámetro, con presencia de un gránulo argirófilo en su interior de 0,5 a 1,5 micras. Su localización está restringida al hipocampo y al núcleo amigdalino **Figura II.6.6.**



**Figura II.6.6. Enfermedad e Alzheimer
degeneración granulovacuolar en el hipocampo
Tinción de plata.**

e) Cuerpos de Hirano:

Son inclusiones neuronales paracrystalinas localizadas en la capa piramidal del hipocampo. Son particularmente numerosos en procesos patológicos relacionados con la edad, aunque también se han encontrado en pacientes normales de edad avanzada **(80). Figura II.6.7.**



**Figura II.6.7. Enfermedad de Alzheimer.
Cuerpo de Hirano en una neurona piramidal
del hipocampo. Tinción de hematoxilina-eosina.**

f) Otras alteraciones morfológicas de la enfermedad de Alzheimer:

1) Pérdida de dendritas y sinapsis:

Se ha demostrado, con el método de Golgi y microscopía electrónica, pérdida de espinas dendríticas en las neuronas piramidales corticales y en el hipocampo, y alteraciones en las terminaciones sinápticas. (81).

2) Células gliales:

Hay un aumento del número de astrocitos reactivos y de fibrillas en el citoplasma de los astrocitos en la EA, en las áreas de mayor pérdida neuronal. También existe reacción

microglial. Esto representa cambios inflamatorios en la EA y está en relación a las placas seniles (80).

3) Estrés oxidativo:

En estudios inmunohistoquímicos se ha demostrado la existencia de 4-hydroxino-nenal, un producto de la oxidación de los ácidos grasos poli-insaturados, en neuronas con degeneración neurofibrilar. Se ha especulado acerca del papel que puede tener el estrés oxidativo en el daño neuronal en la EA.

4) Apoptosis:

La apoptosis es una forma activa de muerte celular, en la que la célula pone en marcha unos programas moleculares que conducen a su muerte.

Algunos trabajos han demostrado que determinados fragmentos del péptido BA4, cuando se agrega formando fibrillas, es un tóxico celular y puede causar muerte por apoptosis en células cultivadas. De la misma manera, cuando existe una activación de caspasa-3. Sin embargo, son necesarios todavía estudios más detallados para poder afirmar estas conclusiones en la EA.

II.6.4. PATOLOGÍA DE SISTEMAS NEURONALES ESPECÍFICOS

a) Sistema magnocelular basal anterior: Los principales núcleos colinérgicos implicados en la EA son: el núcleo basal de Meynert y, en menor grado, los núcleos de la banda diagonal de Broca y medial del septo. Las neuronas localizadas en el núcleo basal se proyectan difusamente al neocórtex.

Existen múltiples datos que sugieren que la acetilcolina es el neurotransmisor más importante de las neuronas del núcleo Basal de Meynert. Las funciones de éste no están clarificadas. Estudios conductuales y farmacológicos sugieren que el almacenamiento y adquisición de nueva información, así como otros procesos cognitivos como la atención, la motivación y el aprendizaje, puede depender en parte de actividades colinérgicas. El interés de este sistema radica en el descubrimiento de que las neuronas del núcleo Basal de Meynert están degeneradas en la EA. **(82)**.

b) Núcleo del locus coeruleus: Contiene las neuronas cuyos axones forman las proyecciones noradrenérgicas corticales. Se ha demostrado pérdida neuronal, junto a un importante número de ovillos neurofibrilares en la EA. Sin embargo, a nivel cortical no se ha constatado de manera uniforme una disminución de actividad noradrenérgica.

c) Núcleo del rafe dorsal: También es un lugar predilecto de la degeneración neurofibrilar en la EA. Aquí el número de ovillos es más importante que en otras localizaciones. Esto, junto al hallazgo de disminución de 5-HT en el córtex de pacientes con EA, apunta la posibilidad de alteración o pérdida de función de las células de este núcleo.

II.6.5. NEUROFISIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Las alteraciones neuroquímicas observadas en el sistema nervioso central en la enfermedad de Alzheimer han sido el eje central de las investigaciones terapéuticas.

Según J. F. Horga (68), en la EA se encuentran afectados varios sistemas neurotransmisores:

a) **Sistema colinérgico:** Los fármacos que bloquean los receptores muscarínicos para la acetilcolina en el SNC (atropina, escopolamina), producen notables trastornos cognitivos y estados amnésicos transitorios, impidiendo selectivamente la memorización de hechos recientes, sin afectar la memoria a largo plazo; y los fármacos que potencian la función colinérgica central, incrementan la memoria reciente y revierten los efectos de los anticolinérgicos.(83) (84) (85) (86).

Uno de los primeros estudios sobre el estado de la función colinérgica central en pacientes fallecidos con demencia de Alzheimer, se realizó en 1976 por Davies y Maloney (87), quienes vieron una significativa reducción en la concentración de colinacetiltransferasa central en estos pacientes, sobre todo en hipocampo, amígdala y corteza sensorial. A partir de aquí se han establecido varios hechos:

-La actividad de colinacetiltransferasa y acetilcolinesterasa se encuentra reducida en el paciente con Alzheimer.

- La reducción de colinacetiltransferasa es consistentemente mayor en amígdala, hipocampo, y corteza sensorial y temporal, aunque es importante en otros puntos.

- La disminución de la actividad de acetilcolinesterasa no es tan consistente como la de colinacetiltransferasa.

- La reducción de actividad de colinacetiltransferasa puede detectarse en un escasísimo número de pacientes, lo que implica que existe una gran diferencia entre la población con demencia de Alzheimer y el resto de la población. Varios autores han demostrado que las vías colinérgicas más importantes que inervan el cortex, proceden del troncoencéfalo, y los cuerpos neuronales están situados en el núcleo basal de Meynert, la banda diagonal de Broca y el núcleo septal medio, lugares donde existe gran reducción de neuronas en pacientes con EA. Un aspecto importante en este sentido es la relación encontrada entre la disfunción colinérgica y el número de placas seniles y entramado neurofibrilar, hechos histológicos característicos de la enfermedad; lo que fundamenta la idea de que, en la demencia de Alzheimer, algunas neuronas colinérgicas extracorticales degeneran, dando lugar a alteraciones morfológicas y funcionales del sistema nervioso central. Según Rossor, "la lesión del sistema colinérgico ascendente es el determinante fundamental de los déficits funcionales que se observan en la enfermedad de Alzheimer" **(88)**.

Otros puntos a considerar en este sistema, serían:

- La intensidad de los síntomas psíquicos es proporcional a la intensidad del déficit colinérgico central **(89) (90)**.

- La reducción en la actividad de colinacetiltransferasa, sugiere una reducción en el número de receptores colinérgicos muscarínicos, fundamentalmente presinápticos; por lo tanto, en la sinapsis colinérgica la afectación es presináptica en su mayor parte, por degeneración de la vía neuronal correspondiente. **(91)**.

- Los receptores nicotínicos, probablemente postsinápticos o asociados al soma de la neurona colinérgica, se reducen en la EA (92) (93).

- En el LCR de pacientes que sufren la EA existe una reducción en la actividad de acetilcolinesterasa; y el cociente acetilcolinesterasa/ butirilcolinesterasa en LCR, se reduce significativamente en pacientes con Alzheimer (94).

b) Sistema adrenérgico:

Mann y col. (95), y Yates y col. (96), encontraron que las concentraciones de noradrenalina en el hipocampo de pacientes con enfermedad de Alzheimer eran significativamente inferiores. Otros estudios han ampliado las regiones cerebrales estudiadas, encontrando reducciones significativas de noradrenalina en hipocampo, putamen, sustancia innominada, núcleo medio del tálamo, rafe y girus cingulado, coincidiendo en algunos de estos lugares con disminución significativa de las concentraciones de serotonina. Yates y cols. (1981) también encontraron que el contenido en noradrenalina en diversas áreas cerebrales disminuye con la edad. Así pues, se vuelven a poner de manifiesto los posibles errores interpretativos de los hallazgos en este campo, derivados de la no consideración de la edad de los pacientes.

c) Somatostatina:

Diversos autores han encontrado reducciones significativas en la concentración de somatostatina en diversas áreas cerebrales (65).

d) Glutamato:

Tiene gran interés el papel del glutamato, un neurotransmisor aminoácido, en los procesos de memoria y aprendizaje. Este aminoácido de carácter excitador es abundante en neuronas corticales y en el hipocampo, donde puede estimular tres

subtipos de receptores, denominados como sus agonistas más específicos. Estos receptores de glutamato están reducidos significativamente en pacientes con EA, en el hipocampo y en todo el córtex. Estos resultados parecen sugerir que este neurotransmisor puede estar implicado en la patogenia de la demencia de Alzheimer, dado además el alto grado de correspondencia entre la localización anatómica de los husos y placas seniles y las vías glutamatérgicas.

II.6.6. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los criterios clínicos para el diagnóstico de la EA son cada vez más precisos y específicos. Sin embargo su sensibilidad no es aún suficiente. Existen dificultades sobre todo para una seguridad diagnóstica precoz de la enfermedad, especialmente si la presentación es atípica o eventualmente asociada a patologías que conllevan a una demencia (AVC, etilismo, trastornos psiquiátricos anteriores, enfermedad de Parkinson).

El diagnóstico de la enfermedad en ausencia de marcadores biológicos, se efectúa cuando el paciente presenta un síndrome de demencia mediante la realización de pruebas y exámenes complementarios. Actualmente los criterios diagnósticos más utilizados son los publicados en 1984 (82) a propuesta del **Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y Trastornos de la Comunicación e Ictus (NINCDS)** y la **Asociación de Enfermedad de Alzheimer y Transtornos Afines (ADRDA)** **Tabla II.6.5** y los de la **Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV)** **Tabla II.6.6 (97) (98)**

Tabla II.6.5. Criterios NINCDS/ADRDA para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

I. Los criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable incluyen:

- 1) Demencia establecida por un examen clínico, documentada por el Mini-Mental State Examination, la escala de demencia de Blessed o algunas pruebas similares y confirmada a través de baterías neuropsicológicas.
- 2) Déficit en dos o más áreas cognitivas.
- 3) Deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.
- 4) Ausencia de trastornos de la conciencia.
- 5) Inicio entre los 40 y los 90 años, más a menudo después de los 65 años.
- 6) Ausencia de trastornos sistémicos u otras enfermedades del cerebro que pudieran explicar los déficits progresivos de la memoria y la cognición.

II. El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable se sustenta por:

- 1) Deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas, tales como lenguaje (afasia), habilidades motoras (apraxias) y percepción (agnosia).
- 2) Dificultades para desarrollar las actividades de la vida diaria y patrones del comportamiento alterados.
- 3) Antecedentes familiares de trastornos similares, en particular si están confirmados neuropatológicamente.
- 4) Resultados de laboratorio:
 - Punción lumbar normal con técnicas típicas.
 - Electroencefalograma normal o con cambios inespecíficos, como un incremento de las ondas lentas.
 - Evidencia de atrofia cerebral en la tomografía computarizada y su progresión documentada por estudios serios.

III- Tras la exclusión de otras causas de demencia, algunas características clínicas coherentes en el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer probable incluyen:

- 1) Curso progresivo de la enfermedad
- 2) Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, delirios, ilusiones, alucinaciones, catastrofismo verbal, descontrol emocional, agitación psicomotriz, trastornos sexuales y pérdida de peso.
- 3) Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente los de mayor gravedad; incluyendo signos

motores tales como hipertonía, mioclonías y trastornos de la marcha

- 4) Convulsiones en estadios avanzados de la enfermedad
- 5) Tomografía computarizada normal para la edad

IV.- Características para que el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer probable sea incierto o improbable:

- 1) Inicio brusco apoplético
- 2) Hallazgos neurológicos focales tales como hemiparesia, alteraciones en la sensibilidad, déficit en el campo visual e incoordinación
- 3) Convulsiones o trastornos de la marcha al inicio o en los primeros estadios de la enfermedad

V.- Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible:

- 1) Demencia en ausencia de otros trastornos neurológicos, psiquiátricos o sistémicos que puedan ser causa de demencia, con variaciones en el inicio, presentación o curso clínico
- 2) Presencia de una enfermedad sistémica o cerebral que puede provocar demencia aunque no se considere como causa de la misma
- 3) En estudios de investigación cuando se identifique un déficit cognitivo progresivo y grave en ausencia de otra causa identificable

VI.- Los criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva son:

- 1) Cumplir los criterios de enfermedad de Alzheimer probable
- 2) Evidencias histopatológicas obtenidas por necropsia o biopsia

VII.- Se puede realizar una clasificación de la enfermedad de Alzheimer para propósitos de investigación por características específicas que determinan subtipos tales como:

- 1) Antecedentes familiares
- 2) Inicio antes de los 65 años
- 3) Trisomías 21
- 4) Coexistencia de otras alteraciones relevantes como la enfermedad de Parkinson

Estos criterios son útiles para seleccionar a los pacientes que probablemente tengan la EA, pero excluyen casos verdaderos, ya que tienen una alta especificidad (89% a 91%) y una baja sensibilidad (64% a 86%).

Tabla II.6.6. Criterios diagnósticos DSM-IV para la demencia tipo Alzheimer

<p>A. El desarrollo de múltiples déficits cognitivos, manifestados a la vez por:</p> <p>1) Alteración de la memoria (capacidad alterada en aprender nueva información o recordar información previamente aprendida)</p> <p>2) Una o más de las siguientes alteraciones cognitivas:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. afasia (alteración del lenguaje) b. apraxia (alteración de la capacidad de realizar actividades motoras a pesar de tener una función motoras intacta) c. agnosia fallo en el reconocimiento o la identificación de objetos a pesar de tener una función sensorial intacta d. alteración en la función ejecutiva <p>B.- Los defectos cognitivos de los criterios A1 y A2 causan una alteración significativa en el funcionamiento social o laboral, y representan una disminución significativa respecto al nivel previo de funcionamiento</p>	<p>C.- El curso se caracteriza por un inicio gradual y una disminución cognitiva gradada</p> <p>D.- Los defectos cognitivos de los criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes:</p> <p>1) Otros trastornos del sistema nervioso central que causan déficit progresivo en la memoria y en la cognición (p. ej. enfermedad cerebrovascular enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia a presión normal, tumor cerebral)</p> <p>2) Alteraciones sistémicas que causan demencia (p. ej. hipotiroidismo, deficiencia de Vit B12 o ácido fólico, deficiencia de niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH)</p> <p>3) Alteraciones inducidas por sustancias</p> <p>E.- Los déficits no acontecen exclusivamente durante el curso de un delirium</p> <p>F.- La alteración no se explica por otra alteración del SNC (p. ej. depresión mayor, esquizofrenia)</p>
--	---

Por lo tanto, el diagnóstico de la EA se basa en criterios clínicos, no existiendo hasta ahora marcadores específicos de la enfermedad; llegando a él por exclusión de las demás enfermedades que cursan con demencia.

Ante un síndrome de demencia debe realizarse un diagnóstico diferencial exhaustivo, utilizando los métodos estándar de examen, como son : historia clínica,

examen neurológico, tests neuropsicológicos, estudios de laboratorio, neurorradiología, etc...

Después de valorar las causas tratables de demencia, y siguiendo un esquema basado en la distribución topográfica de las lesiones cerebrales, deben descartarse aquellas otras entidades nosológicas demenciantes, para llegar al diagnóstico de una demencia degenerativa primaria tipo Alzheimer (posible, probable o definitivo).

Es muy importante hacer un **diagnóstico diferencial** cuando existe la sospecha formal de una demencia. Gurland y col. propusieron una secuencia de planteamiento de este diagnóstico.

1. En primer lugar se puede establecer una diferenciación en función de la cronología de los síntomas, ya que, en general, los procesos demenciantes son de carácter progresivo, excepto los que han sobrevenido por incidentes traumáticos como **traumatismo craneal, anoxia o infección**.

Por otra parte, hay que resaltar el papel de la historia clínica al evaluar a los pacientes con **retraso mental**, ya que un análisis precipitado o superficial podría confundir un retraso estable con una demencia.

Es muy importante reseñar que la anamnesis se obtenga del mayor número posible de personas que nos puedan informar sobre el paciente, para poder reconstruir

con máxima fidelidad la historia, ya que con solo el paciente nos puede resultar dificultosa, por posibles minusvalías sensoriales como la sordera, etc.

2. En segundo lugar hay que tener en cuenta que el deterioro intelectual que caracteriza la demencia afecta a todas las funciones cognitivas, aunque no de una manera uniforme. Hay que remarcar que si bien la afasia o la apraxia suelen formar parte del cortejo sintomático de la EA, dichas alteraciones específicas no son indicadoras de una alteración cognitiva global. Sin embargo, no hay que olvidar que un 10 % de los casos de EA pueden empezar con síntomas aislados; sobre todo, los casos de EA de inicio temprano, con antecedentes familiares o sin ellos, suelen presentarse con trastornos del lenguaje.

3. Hay que considerar la posibilidad de encontrarnos ante un caso de envejecimiento, en el que circunstancialmente se manifieste de forma notoria el declinar "normal" de las funciones cognitivas. El proceso del envejecimiento es relativamente poco conocido, y no existen unos criterios bien establecidos de lo que constituye una alteración cognitiva "normal", así como de la pérdida de memoria con el paso de los años.

4. La frase "**pseudodemencia de la depresión**", ha sido utilizada para llamar la atención sobre un grupo de pacientes en quienes la depresión es la causa principal de sus dificultades cognitivas. Se trata generalmente de un paciente con antecedentes

depresivos, que a menudo consulta por cuatro motivos:

- disminución de la atención
- quejas somáticas diversas
- problemas dolorosos crónicos
- inquietud, angustia

Si al mismo tiempo el paciente expresa tristeza, el diagnóstico de depresión es menos difícil, aunque conviene recordar que en ocasiones la depresión es la primera manifestación de una EA.

El paciente depresivo puede consultar por fallos en la atención, aparentes pérdidas de memoria, lentitud en el discurso mental, que generalmente se acompañan de pérdida del apetito e insomnio; pero en cambio no presentan signos apráxicos ni afásicos (62).

En la **Tabla II.6.7.** (A. Adam, 1988) (99) se resumen los parámetros diferenciales.

Tabla II.6.7. Diferencias entre demencia y pseudodemencia depresiva.

Demencia	Depresión
Inicio no localizable	Inicio localizable
Larga evolución	Corta evolución
Déficit tempranos	Progresión rápida
Escasa presencia de trastornos psiquiátricos	Crisis psiquiátricas previas
Pocas quejas subjetivas	Quejas elaboradas
Esfuerzo en las pruebas cognitivas	Poco esfuerzo durante las pruebas
Intenta realizar las pruebas	Responde “no se”
Apatía superficialidad	Cambio afectivo profundo
Acentuación nocturna	No suele presentarse
Deterioro constante.	Deterioro variable

Hay que hacer también un diagnóstico diferencial con el **Olvido senil benigno**. Esta entidad se refiere exclusivamente a la dificultad que tienen los ancianos para evocar circunstancias concretas (pérdida de memoria para nombres, lugares, etc.), si bien recuerdan el contexto general del que nos hablan. No hay pues verdaderos trastornos amnésicos ni signos afaso-apracto-agnósicos.

El siguiente paso sería considerar si se trata de un **síndrome confusional** o una demencia. En el primero está alterada la capacidad de atención del paciente, que a menudo presenta, además, episodios de delirio y alteración fluctuante del nivel de conciencia. El origen más frecuente de los síndromes confusionales son los problemas

tóxicos, metabólicos o infecciosos, que pueden ser tratables y por tanto desaparecer el síndrome confusional.

Por otra parte, las principales alteraciones intracraneales capaces de producir un síndrome de **demencia reversible** son: la hidrocefalia no comunicante o comunicante, el hematoma subdural y los tumores intracraneales tratables. En estos casos será imprescindible la realización del TAC para llegar al diagnóstico correcto.

Siguiendo con el diagnóstico diferencial, éste se debe hacer con las **Demencias Vasculares**. En cuanto a la antiguamente denominada demencia por arteriosclerosis, hoy se considera que una parte son formas de EA, y que otra parte son demencias secundarias a patología isquémica cerebral, las denominadas demencias vasculares, que en su mayor parte constituyen la Demencia Multiinfarto.

En la **Demencia Multiinfarto**, la demencia vascular más frecuente, se produce deterioro mental tras la presentación de AVC repetidos que originan múltiples infartos cerebrales (isquémicos), que pueden objetivarse en el examen TAC junto a atrofia córtico-subcortical. Para ayudar en el diagnóstico diferencial entre ésta y la EA, se tiene la escala de **Hachinski (100) (Tabla II.6.8)**, basada en parámetros clínicos, sugiriendo que las puntuaciones por encima de 6 puntos apoyan el diagnóstico de demencia multiinfarto, mientras que puntuaciones inferiores a 6 corresponden a pacientes con demencia degenerativa tipo Alzheimer. Dentro del capítulo de las Demencias vasculares, existen varias entidades clínico-patológicas: estado lacunar, infartos

subcorticales y corticales múltiples, encefalopatía arteriosclerótica subcortical o enfermedad de Binswanger, atrofia granular, demencia secundaria a estenosis carotídea y el síndrome del "arco aórtico".

Tabla II.6.16. Escala isquémica de Hachinski

<input type="checkbox"/> - Inicio agudo _____	2 puntos
<input type="checkbox"/> - Deterioro a brotes _____	1 “
<input type="checkbox"/> - Curso fluctuante _____	2 “
<input type="checkbox"/> - Confusión nocturna _____	1 “
<input type="checkbox"/> - Conservación de la personalidad _____	1 “
<input type="checkbox"/> - Depresión _____	1 “
<input type="checkbox"/> - Síntomas somáticos _____	1 “
<input type="checkbox"/> - Labilidad emocional _____	1 “
<input type="checkbox"/> - Historia de hipertensión _____	1 “
<input type="checkbox"/> - Historia de ictus _____	2 “
<input type="checkbox"/> - Signos de arteriosclerosis _____	1 “
<input type="checkbox"/> - Síntomas neurológicos focales _____	2 “
<input type="checkbox"/> - Signos neurológicos focales _____	2 “

(Siete o más puntos: demencia multiinfarto; 4 o menos puntos: enfermedad de Alzheimer)

a.- Datos clínicos:

Para establecer el **diagnóstico de la EA** se precisa, por tanto, obtener **(30)** una correcta historia clínica a través del paciente y como mínimo de un informador. Raramente se presenta antes de los 40 años, generalmente empieza en la década de los sesenta años. El comienzo de la enfermedad es difícil de reconocer, y durante mucho tiempo puede pasar desapercibida, tanto para el paciente como para la familia. La pérdida progresiva de la capacidad de retener nuevas informaciones es la alteración más común y característica de esta enfermedad en su fase inicial. Con el paso del tiempo las alteraciones cognitivas se hacen más evidentes, con alteraciones del lenguaje, visuoperceptuales y apraxias. En fases evolucionadas, la actividad psicomotora y la ingesta calórica disminuyen, y el paciente adelgaza. En estadios más avanzados, la memoria y el lenguaje empeoran, en ocasiones se produce irritabilidad y agresividad. Las habilidades para vestirse, comer, controlar los esfínteres y caminar se deterioran progresivamente. En fases muy avanzadas, el paciente presenta mutismo y trastornos de la deglución, adopta posturas rígidas en flexión de las extremidades. Es frecuente ver crisis convulsivas y/o mioclonías.

La supervivencia de los paciente con EA es más corta y se sitúa alrededor de los diez años. La causa más habitual de fallecimiento suelen ser las infecciones respiratorias.

Dentro de la historia clínica tienen especial importancia los **Síntomas cognitivos**; estos síntomas, en la EA se superponen con las manifestaciones del

envejecimiento cerebral, y su curso es progresivo y distinto según la fase evolutiva. De todos los cambios cognitivos hallados clínicamente en los pacientes con demencia, los asociados a la EA son los más incapacitantes .

Al estudiar la capacidad intelectual o **inteligencia**, de los pacientes con EA, vemos que una de las principales alteraciones es la pérdida de habilidad para hacer abstracciones y usarlas de forma adecuada. Aunque todos se alteran, son más sensibles los tests manipulativos que los verbales. Se ha argumentado que esto puede deberse a un enlentecimiento en el procesamiento de la información, penalizado por los tests manipulativos al ser cronometrados; pero se suma la alteración de la capacidad visuoespacial.

La pérdida de memoria es el síntoma más prevalente y prominente en los estadios iniciales de la enfermedad. Los déficit mnésicos invaden todos los aspectos cognitivos y contribuyen a aumentar el deterioro en las demás áreas cognitivas mnésicas como el lenguaje, la conceptualización y el funcionamiento visuoespacial. Estos déficit los encontramos en la **memoria primaria** o a corto plazo.

En cuanto a la **memoria secundaria**, está demostrado que los pacientes con EA padecen una amnesia anterógrada progresiva, global e irreversible.

Con respecto a la **memoria semántica**, hay dificultad para hallar las palabras que se precisan. La escasez de vocabulario suele acompañar a las fases iniciales de la enfermedad, de ahí la utilidad de los tests de fluidez verbal.

La **memoria remota** está generalmente preservada en fases iniciales, sobre todo los recuerdos autobiográficos, pero los acontecimientos públicos les son más difíciles de recordar.

En cuanto al **lenguaje**, no queda claro si las alteraciones que se producen en la EA son debidas a una desorganización global del sistema cognitivo, o el resultado de la acumulación de lesiones focales de las estructuras cerebrales significativas en la producción del lenguaje. Parece que el deterioro del lenguaje es un buen indicador de la gravedad de la demencia.

Resumiendo, diremos que al progresar la enfermedad se van alterando todas las funciones cognitivas. Al inicio disminuye la inteligencia y se deteriora la memoria, llegando a una amnesia global. Se afecta tanto la memoria secundaria como la primaria, semántica, remota. Mientras, el lenguaje se deteriora y la afasia aparece en estadios finales de la enfermedad.

En el **examen neurológico**, aunque es poco específico, se puede encontrar afectación de los pares craneales del gusto y del olfato. En fases avanzadas, alteraciones de la marcha y signos piramidales (hiperreflexia). De los pacientes con EA, presentan

crisis convulsivas un 11%, mioclonías un 21%, signos extrapiramidales un 36% y alteración de los reflejos primitivos un 42%.

Parte imprescindible en el estudio es la valoración neuropsicológica. Por su relevancia se le dedica más adelante un apartado específico.

b.- Analítica:

En la EA no hay alteraciones analíticas específicas, se pueden encontrar en edades avanzadas secundarias a otras enfermedades concomitantes. En fases avanzadas de la enfermedad se puede encontrar hipoproteinemia e hipoalbuminemia, como consecuencia de una alimentación inadecuada. Sí es importante, dentro del protocolo diagnóstico diferencial de las demencias, determinar las concentraciones de vitamina B₁₂, ácido fólico, hormonas tiroideas y serología luética.

c.- Neuroimagen:

No existen criterios neurorradiológicos que nos permitan diagnosticar la EA por **resonancia magnética cerebral** o **tomografía computadorizada cerebral**. No obstante, una prueba de neuroimagen es básica en el protocolo diagnóstico. Se observa atrofia global y generalizada como patrón normal asociado a la edad. En estadios iniciales de la EA se asocia la atrofia del lóbulo temporal, con elevada precisión diagnóstica (sensibilidad del 95%), con mayor precisión en los estudios de resonancia magnética. Posteriormente se extiende por todo el neocórtex, aunque solamente se

pueden explicar un 40 o 45% de los resultados cognitivos. Aparece atrofia del lóbulo temporal y del hipocampo, que provoca una dilatación de la cisura silviana.

La neuroimagen funcional, la **tomografía por emisión de positrones** y la **tomografía computarizada por emisión de fotón simple**, pueden ser técnicas útiles, especialmente en casos dudosos, aunque no existen evidencias claras para su aplicación rutinaria. La lesión más frecuente en la PET es el hipometabolismo en la corteza temporoparietal bilateral. El patrón más característico de la **tomografía computarizada por emisión de fotón simple** es el déficit de flujo, generalmente bilateral en las regiones temporoparietales.

d) Electroencefalograma:

Aporta poca información para el diagnóstico de la enfermedad; en fases iniciales el trazado es normal, a medida que avanza la enfermedad aparecen trazados lentos en las áreas parietooccipitales en un 68% de los pacientes, y alteraciones focales en un 18%. En el momento actual la evidencia desaconseja su uso rutinario, quedando reservado como complemento diagnóstico en la diferenciación en fases tardías de otras entidades, o como técnica complementaria cuando aparecen crisis convulsivas.

e) Potenciales evocados:

Hay que distinguir los potenciales evocados visuales y los tardíos o endógenos (P 300). Sus hallazgos, poco específicos, no hacen recomendable su aplicación rutinaria.

f) Biopsia cerebral:

Tradicionalmente los estudios post mortem son los que ofrecen el diagnóstico definitivo en un número importante de demencias, entre ellas la enfermedad de Alzheimer. Tiene una sensibilidad alta y una baja especificidad, pues encontramos hallazgos patológicos típicos de esta enfermedad en individuos de edad avanzada y con deterioro cognitivo, pero sin cumplir criterios de demencia. Sólo ha demostrado ser útil en casos con una clínica atípica de demencia, y de ninguna forma se puede generalizar su práctica, por lo menos actualmente **(101)**.

En resumen, el diagnóstico es básicamente clínico, siendo la aportación de las técnicas complementarias la de contribuir al diagnóstico diferencial con respecto a otras entidades.

g) Examen neuropsicológico:

Se debe hacer una valoración del estado mental. La neuropsicología, como ciencia, intenta esclarecer las relaciones entre la conducta y la estructura y función del sistema nervioso. La neuropsicología da una información cuantitativa del estado mental del paciente con una amplitud, precisión y detalle muy superiores a los obtenidos en una entrevista clínica estándar **(102) (103)**.

La evaluación neuropsicológica de la demencia no se puede realizar con un instrumento único y simple, sino mediante una exploración compleja cuya extensión, complejidad y características deben ser establecidas por el examinador. Esto es así,

porque ninguna herramienta simple es suficiente, ni capaz de responder a todas las cuestiones suscitadas por un cuadro de demencia. Por lo tanto, es necesario establecer un protocolo de evaluación, cuyas reglas sean la concurrencia en las perspectivas, la convergencia de las disciplinas y la congruencia con los objetivos **(104)**.

En la siguiente tabla se exponen los factores de error en la evaluación nosológica de la demencia **Tabla II.6.9.**

Tabla II.6.9. Factores de error en la evaluación de la demencia.

	Falso positivo	Falso negativo
Origen interno	Edad avanzada	Nivel cultural alto
	Mala colaboración	
	Patologías asociadas	
Origen externo	Exigencia del medio	Tolerancia del medio
	Expectativas	Apoyo del medio
Rendimiento potencial	Sobreestimado	Subestimado

La evaluación de la demencia es multidisciplinar, debe contemplar al paciente, su entorno, y a las personas que conviven con él y le cuidan. Por todo ello, debe existir una sistemática en la cual converjan las distintas disciplinas que recojan los diferentes aspectos que se encuentran a la hora de evaluar un paciente con una posible demencia. **Tabla II.6.10.**

Tabla II.6.10. Aspectos principales en la evaluación neuropsicológica de la demencia.

- 1.- Objetivación del deterioro mental
- 2.- Diagnóstico etiológico
- 3.- Valoración de la repercusión funcional
- 4.- Discriminación de los defectos cognitivos
- 5.- Seguimiento evolutivo

En un primer nivel, **la evaluación neuropsicológica** de la demencia plantea serios problemas de diagnóstico diferencial con el envejecimiento normal, con el nivel cultural bajo y con la depresión **(105) (106)**.

En función de los objetivos y de los distintos grados de detalle posibles de la exploración, se pueden diferenciar tres fases o niveles de exploración:

- a) Fase I:** aproximación clínica preliminar mediante tests de detección, más o menos breves.
- b) Fase II:** selección de tests o baterías estandarizadas, dependiendo de los objetivos del examinador.
- c) Fase III:** exploración dirigida en función de hipótesis sobre la ubicación funcional del trastorno neuropsicológico; las pruebas se diseñan para el caso en cuestión.

Escalas de evaluación cognitiva:

a) Breves (< 15 minutos)

Sirven para una evaluación rápida y estudios epidemiológicos. Se necesita poco tiempo, son fáciles de aplicar, fiables y exploran algunas capacidades cognitivas básicas: orientación, control mental, memoria, capacidades constructivas y abstracción. Dan una puntuación global, que permite separar lo “normal” de lo “patológico”, pero no establecer un perfil cognitivo. Se pueden encontrar falsos positivos debido al bajo nivel cultural, afasia, edad avanzada, etc... (poca especificidad), y falsos negativos, sobre todo por alto grado de escolaridad.

b) Largas (>20 minutos)

Las características son las mismas, pero se requiere más tiempo en su utilización (107) (Tabla II.6.11).

Tabla II.6.11. Escalas cognitivas.

Breves (<15 minutos)

Face-Hand Test (Fink y cols. 1952)
Information Test (Roth,Hopkins. 1953)
Mentel Status Questionnaire (Kaahn y cols. 1960)
Information, Memory, Concentration Test (Blessed y cols. 1968)
Abreviated Mental Test (Hodkinson 1972)
Set Test (Isaacs, Kennie 1973)
Mini-Mental Examination (Folstein y cols. 1975)
Short Portable Mental State Questionnaire (Peiffer 1975)
Clifton Assessment Scale (Pattie, Gilleard 1975)
Cognitive Capacity Screening Examination (Jacobs y cols. 1977)
Short Orientation-Memory-Concentration Test (Katzman 1983)
Hasegawa Dementia Scale (Hasegawa 1983)
Iowa Screening Test (Eslinger y cols. 1985)
Short test of Mental Status (Kokmen y cols. 1987)
Dementia Assessment Test (Teng y cols. 1989)
Early Assessment Self Inventory (Horn y cols. 1989)
Test for Severe Impairment (Albert, Cohen 1992)
Executive Interview (Royall y cols. 1992)

Largas (>20 minutos)

Extended Scale for Dementia (Hersch 1979)
Alzheimer's Disease Assessment Scale (Rosen y cols. 1984)
Neurobehavioral Cognitive Status Examination (Kiernan y cols. 1987)
High Sensitivity Cognitive Screen (Faust y cols. 1989)

La escala más utilizada es el Mini-Mental State Examination (**MMSE**), de Folstein y cols. (1975) (**108**). Se administra en un tiempo de 5 a 10 minutos y consta de 11 apartados.

En el año 1982 se elabora una escala por Rosen y cols., la **ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale)** (**109**), inicialmente compuesta por 40 ítems y que en la versión definitiva consta de 21. Fue diseñada para evaluar de forma multidimensional a pacientes con enfermedad de Alzheimer. De los 21 ítems, 11 examinan la función cognitiva del paciente y 10 las alteraciones funcionales y conductuales no cognitivas (depresión, alucinaciones, cooperación en la entrevista, actividad motora y otras). Se puntúa con pruebas que se realizan al paciente, con información que se obtiene del informante y con datos de la entrevista. Se tarda unos 30 minutos en administrar, con una buena fiabilidad test-retest, e interobservador, aunque requiere aprendizaje. Se utiliza tanto para la detección de demencia como para la gradación de la misma; también se ha utilizado en grandes ensayos terapéuticos en la enfermedad de Alzheimer, siendo este quizá el pilar sobre el que se fundamentó su diseño y, sobre todo, el aspecto que le ha conferido mayor valor y popularidad. No se ha utilizado en otras demencias (**109**), pero se han diseñado modelos para otras demencias a partir de ella (**110**)

Baterías neuropsicológicas:

Las baterías neuropsicológicas aportan una evaluación cognitiva sistemática muy amplia. En general se han utilizado poco, por su elevado coste humano y temporal.

Estas baterías se pueden dividir en:

a) Baterías breves: Normalmente son pruebas que pertenecen a otras baterías estandarizadas. Unas recogen un conjunto de ítems amplio, dividido en subapartados cognitivos, (**Mattis Dementia Rating Scale, Extended Scale for Dementia, CAMCOG dentro del CAMDEX**).

Otras son un conjunto más reducido de tests para la evaluación de la demencia, como **la batería del CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease) (111) Tabla II.6.12.**

Tabla II.6.12. Baterías breves de evaluación de la demencia.

- **Escalas cognitivas extensas**
 - Mattis Dementia Rating Scale
 - Extended Scale for Dementia
 - CAMCOG
- **Baterías**
 - Bateria de Storandt y cols.
 - Escala de memoria de Weschler (memoria lógica, control mental)
 - Trail making test (forma A)
 - Fluidez verbal
- **Batería del CERAD**
 - Escala de demencia de Blessed
 - Short Blessed Test
 - Clinical Dementia Rating
 - Fluidez verbal
 - Test de denominación de Boston
 - Mini Mental State examination
 - Praxia constructiva (dibujos)
 - Aprendizaje de palabras
 - Recuerdo diferido de palabras
 - Reconocimiento de palabras
- **Batería de Tatemichi y cols.**
 - Memoria: Recuerdo selectivo
 - Recuerdo diferido
 - Reconocimiento diferido
 - Test de retención visual de Benton, reconocimiento
 - Test de orientación
 - Pruebas constructivas:
 - Test de dibujo de Rosen
 - RV de Benton, apareamiento de figuras
 - Razonamiento abstracto:
 - WAIS, semejanzas y diferencias
 - Mattis, semejanzas y diferencias
 - Lenguaje:
 - Test de Boston y Fluidez verbal

b) Baterías amplias: La relación de pruebas neuropsicológicas existentes es muy amplia. Carecería de sentido aplicar todas estas pruebas en un caso de demencia; Se deberán escoger las más adecuadas para el paciente y tener en cuentas los objetivos del examinador. Como ejemplo de este tipo de baterías, se tiene la propuesta por Moss y Albert (1992) (112) para el estudio de las demencias tipo Alzheimer. **Tabla II.6.13.**

Tabla II.6.13. Batería para la evaluación de pacientes con sospecha de demencia tipo Alzheimer , segun Moss y Albert (1992)

Atención:	Memoria inmediata de dígitos Continuous Performance Test Cancelación de letras
Función ejecutiva:	Trail Making Test Wisconsin Card Sorting Test Test de semejanzas del WAIS-R
Lenguaje:	Test de denominación de Boston Muestras de escritura Test de asociación controlada de palabras Wide Range Achievement Test
Visuoespacial-visuomotor:	Benton Visual Retention Test Copia de una figura Finger tapping
Memoria:	Weschler Memory Scale and Revised California Verbal Learning Test Delayed Recognition Span Test Rey Auditory Verbal Learning Test
Personalidad-comportamiento:	Visual Analog Depression Scale Brief Psychiatric Rating Scale

Dentro de este grupo, Joannette y cols.(1992) (113) diseñaron el **Protocolo d'Examen Neuropsychologique Optimal (PENO)**, que agrupa 20 tests, algunos ya utilizados y otros originales, que examinan memoria, lenguaje, praxias, gnosias y atención (114).

El Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica-Test Barcelona, estudia las principales áreas del comportamiento y de la neuropsicología, normalizado para cinco grupos de edad y de escolaridad. Desarrollado por Peña Casanova y cols. en 1986, permite establecer un perfil clínico-neuropsicológico que intenta dar el diagnóstico y una línea de base para el seguimiento del paciente (115).

Escalas funcionales:

Al concepto de enfermedad definido por la OMS como: “cualquier restricción o falta de habilidad para realizar una actividad en la forma y rango considerado como normal para un ser humano”, se debe añadir el de discapacidad, puesto que esta conlleva una pérdida de la autonomía personal. El término “ situación funcional” comprende la capacidad del paciente para desenvolverse en su entorno, conductas, y actividades encaminadas a mantener su independencia y relación social. Por lo tanto, para una buena práctica se deben estudiar las áreas funcional, cognitiva y emocional por sí mismas y agrupar los resultados en una valoración integral (116).

Dentro de las escalas funcionales se incluyen las **Escalas de actividades de la vida diaria**, en las cuales se registran las conductas que una persona ejecuta de forma

cotidiana, para vivir de forma autónoma y dentro de su ámbito social. Pueden ser básicas, instrumentales y avanzadas.

Otro apartado sería el de las **Escalas conductuales**. Las alteraciones conductuales se podrían definir como: “aquellas manifestaciones externas del deterioro fisiológico, psicológico y cognitivo subyacente que, independientemente de su etiología, pueden ser causa de estrés en los cuidadores del paciente” (Baumgarten y cols. 1990) (117). Son de utilidad para determinar la gravedad de la enfermedad y su pronóstico, impacto sobre la familia, posible intervención sobre el medio y rehabilitación. **Tabla**

II.6.14.

Tabla II.6.14. Escalas conductuales

- 1.- Escala de demencia de Blessed, Tomlinson y Roth (1968)
- 2.- Clifton Assessment Procedures for the Elderly (CAPE) (Pattiey Guilleart, 1979)
- 3.- Self-Assessment Scale Geriatric(SASG)(Yesevage y cols., 1981)
- 4.- Behavior and Mood Disturbance Scale (BMD) (Greene y cols., 1982)
- 5.- Behavior Problems Checklist (Gilleart y cols., 1982)
- 6.- BEHAVE-AD (Reisberg, 1987)
- 7.- Behavior Problems Checklist (Niederche, 1988)
- 8.- Behavior Severity Rating Scale (Swearer y cols., 1988)
- 9.- Behavior Problems Checklist (Teri y cols., 1989)
- 10.- Dementia Behavior Disturbance Scale (DBD) (Baumgarten y cols., 1990)

En el campo de la evaluación geriátrica, se han elaborado muchas escalas dirigidas a un informador que convive próximo al sujeto. En el diagnóstico del deterioro cognitivo, Lawson y cols. (1977) (118) elaboraron la **Dementia Rating Scale (DRS)**,

para pacientes psicogerítricos, y contestada por personal de enfermería. No se empleó una metodología evolutiva hasta que en 1988, Jorm y Korten (119), elaboraron una entrevista estandarizada dirigida a un informador denominada **Informant Questionnaire on Cognitive in the Elderly (IQCODE)**. Incluye 26 preguntas de posibles cambios en la memoria e inteligencia verbal y manipulativa en los últimos diez años. Cada ítem se puntúa de 1 a 5, con un máximo de 85 puntos. La validez diagnóstica para la demencia leve ha sido superior al MMSE, estos resultados se han encontrado al validar el test en nuestro medio con una versión española (120).

Escalas multidimensionales

Están formadas por ítems que evalúan las áreas cognitiva, funcional, orgánica y social. Presentan problemas por su mayor complejidad, mayor tiempo de administración y poca fiabilidad intraobservador. Como ejemplo de estas escalas específicas para pacientes con demencia, se puede citar la **Sandoz Clinical Assessment Geriatric (SCAG)** (Shader, R.I. y cols. 1974) (121) utilizada en ensayos terapéuticos psicofarmacológicos en ancianos.

Entrevistas diagnósticas estructuradas:

Las entrevistas estructuradas son un tipo especial de diagnóstico, en el que se encuentran de una forma prefijada una serie de ítems y unas reglas explícitas para establecer uno o varios diagnósticos según la información obtenida. Como ejemplo de estas entrevistas se puede citar el **CAMDEX** (The Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination), adaptado a nuestro medio por Llinàs y cols en 1990 (122) (123).

La información es recogida tanto del paciente como del familiar o cuidador, y permite diagnosticar las demencias, valorar la intensidad del deterioro cognitivo y registrar la conducta de las pacientes.

Escalas de depresión:

La depresión es uno de los síntomas psicopatológicos más frecuentes que acompañan a la demencia. Se consideraba la **Escala de Depresión de Hamilton** (Hamilton, M.A. 1960) (124), clásicamente, de elección para valorar la presencia o no de depresión, pero esto ha ido cambiando debido a que en esta escala existen demasiados ítems de contenido somático, poco específico para la población anciana. Por esta razón se elaboró la **GDS** (Yesavage, J.A. y cols. 1983) (125), intentando evitar los ítems con quejas físicas propias de la edad de la población estudiada. Se trata de 30 preguntas sencillas que se contestan con si / no.

Escalas globales:

Estas escalas gradúan la intensidad de la demencia en categorías bien definidas, basándose en una evaluación global del paciente, en la cual influye poco el nivel cultural o socioeconómico del paciente; como contrapartida, se necesita experiencia por parte del examinador. Las más empleadas proceden de los criterios de clasificación **DSM-III-R** y el **ICD-10**, **Tabla II.6.15**, o son instrumentos para graduar y valorar la evolución de la enfermedad de Alzheimer, como el **GDS** y el **CDR**.

Tabla II.6.15. Graduación de la demencia según el DSM-III-R y el ICD-10

Categorización de la demencia	DSM-III-R	ICD-10
Leve	-Conserva la independencia en la vida doméstica -No para actividades sociales o laborales	-No puede realizar las actividades domésticas más complicadas -No para actividades sociales o laborales
Moderada	-Es preciso cierta supervisión en las actividades domésticas	-Sólo actividades muy sencillas en la casa están conservadas
Grave	-Se requiere una supervisión continua	-Dependencia y ausencia de Ideación

El **CDR** o **Clinical Dementia Rating**, descrito por Hughes y cols. en 1982, establece cinco niveles. Se debe obtener información en 6 áreas diferentes: orientación, memoria, juicio y solución de problemas, actividades sociales, asuntos domésticos y “hobbies”, y cuidado personal. Se ha utilizado como estándar para graduar las demencias en estudios evolutivos frente a otros tests, y en grandes estudios multicéntricos y prospectivos (111).

La Global Deterioration Scale (GDS), diseñada en 1982 por Reisberg, es ampliamente utilizada en estudios clínicos. Gradúa la intensidad de la demencia tipo Alzheimer en 7 estadios. Ofrece la posibilidad de distinguir niveles muy leves de deterioro cognitivo y su fiabilidad interobservador es elevada. El grupo de Reisberg ha diseñado diversas escalas complementarias que ayudan a la clasificación en los 7

estadios posibles, y ha efectuado estudios evolutivos que muestran la validez de la escala. (126) (127) **Tabla II.6.16.**

Tabla II.6.16. Graduación de la demencia según el CDR y el GDS

Estadios del CDR
0: Independencia en trabajo, compras, finanzas y actividad social.
0,5: Alteración leve o dudosa en las actividades reseñadas.
1: Pérdida de independencia en las actividades reseñadas, aunque puede realizar algunas.
2: Requiere asistencia en la higiene personal.
3: Requiere asistencia en el cuidado personal. Incontinencia frecuente.
Estadios del GDS
1: Ausencia de alteración cognitiva objetiva y subjetiva.
2: Quejas subjetivas de defectos de memoria sin defectos objetivos.
3: Fallos en actividades sociales o laborales más difíciles.
4: Defectos objetivables mediante el examen clínico. Fallos en cálculo, viajes, finanzas, etc...
5: Precisa alguna asistencia. Desorientación frecuente.
6: Precisa asistencia en las tareas de la vida diaria. Desorientación acusada. Incontinencia ocasional.
7: Incontinencia. Asistencia muy importante. Pérdida del habla

HISTORIA NATURAL

Los rasgos clínicos descritos de la EA muestran, por lo general, una apariencia evolutiva que se puede resumir en tres fases:

a) **Fase I (demencia leve)**. Se observa empeoramiento progresivo de la memoria y lento deterioro de las funciones cognitivas.

b) **Fase II (demencia moderada)**. Los trastornos mnésicos y las alteraciones cognitivas impiden el desarrollo normal de las funciones laborales, sociales y domésticas: extravíos en itinerarios conocidos y desorientación témporo-espacial.

c) **Fase III (demencia severa)**. Dependencia total y severos trastornos cognitivos. Asocian con frecuencia: crisis epilépticas, mioclonías, alteraciones extrapiramidales.

II.6.7. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

II.6.7.1. Tratamiento farmacológico

La enfermedad es muy heterogénea, de corta evolución y con un curso bien establecido. El tratamiento, teóricamente, podría aplicarse en cuatro fases:

-Fase preclínica: En el momento actual no existen estrategias adecuadas, puesto que no existen marcadores de la enfermedad (128). Sin embargo, en el futuro se espera que sea la principal fase del tratamiento. La relación descubierta entre la EA y la apolipoproteína E4 es fundamental, aunque no único, para el desarrollo de la enfermedad (129) (130). La terapia génica está todavía lejos, aunque en los últimos años se ha avanzado mucho en este campo. Se está estudiando la posibilidad de una vacuna, que evite el depósito de amiloide, así como la posibilidad de descubrir marcadores biológicos de la enfermedad. Actualmente se considera que, tanto la aparición de una demencia como su intensidad, se relacionan con diversos factores de riesgo; hay que tener en cuenta que, por ejemplo, el riesgo se duplica en el diabético tipo II, que los diuréticos e hipotensores tienen un efecto protector, las estatinas disminuyen la prevalencia, y se asocia a niveles bajos de vit B12 y ácido fólico(131)

Se han intentado diseñar estrategias terapéuticas desde un punto de vista neuroprotector (Antioxidantes, Estrógenos, Antiinflamatorios), sin que hayan estado acompañados de resultados excesivamente favorables sus ensayos clínicos, y desde un punto de vista sintomático (132).

-Fase clínica leve-moderada: En primer lugar hay que considerar los fármacos que pueden reemplazar a los neurotransmisores deficitarios en los sistemas colinérgico, catecolaminérgico, serotoninérgico, neuropeptidérgico y aminoacidérgico.

a) Intervención colinérgica:

El tratamiento colinérgico pretende mejorar la cognición, disminuir el trastorno conductual, y mantener la independencia funcional. Existen tres posibilidades de actuación: aumentar la acetilcolina con precursores, evitar su hidrólisis o actuar directamente sobre los receptores colinérgicos con agonistas. **Tabla II.6.18.**

Tabla II.6.18. Fármacos de intervención colinérgica, según su mecanismo de acción.

-Precursores de la acetilcolina (- lecitina, - colina, - CDP-colina)

- Agentes liberadores de acetilcolina (- aminopiridinas, - ondasetrón, - linopiridina)

- Agonistas colinérgicos (- betanecol, - RS 86, -pilocarpina, -aerocolina, - oxotremorina, -nicotina)

- Anticolinesterásicos (-fisostigmina, - metrifonato **(133)** **(134)** - piridostigmina, - donepezilo- rivastigmina- galantamina, - tetrahydroaminoacridina (tacrina).

Tacrina: El primer fármaco aprobado en EEUU para el tratamiento de la enfermedad de Alzhiemer fue la **tacrina**, que inhibe la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa, y que actúa sobre otros neurotransmisores alterados. En 1986, se dieron a conocer los efectos beneficiosos de la tacrina sobre la función cognitiva en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. La mejoría está relacionada con la tolerancia de la dosis y existe además un umbral de efectividad significativa que se estima en los ensayos realizados en 80 mg/día **(135)**. Sólo un 28% de los pacientes toleran 160 mg /

día de tacrina (dosis máxima) (136) (137) (138). Esta mejoría se refleja en la impresión clínica global, en la impresión familiar, y en las escalas de valoración cognitiva (ADAS-cog.). Un porcentaje alto de pacientes abandonaba la medicación por elevación de transaminasas y un 20% por efectos colinérgico (nauseas, vómitos). En la mayoría de los estudios se ha visto que la tacrina enlentece el curso de la enfermedad, pero no la detiene y su efecto es temporal (139). El medicamento se ha abandonado por la dificultad en la administración y la aparición de efectos secundarios (140) (141).

Donepezilo: Es un inhibidor mixto de la acetilcolinesterasa que causa un bloqueo no competitivo (142). Su absorción por vía digestiva es rápida. El pico plasmático aparece en tres horas, se liga a las proteínas plasmáticas en proporción mayor del 95 %, y se metaboliza en el hígado a través del sistema citocromo CYP2D6. La dosis es de 5 y 10 mg / día. Es efectivo a corto y medio plazo en pacientes con demencia leve-moderada (143) (144) (145) (146). Es bien tolerado, entre un 5% y un 10 % tienen efectos secundarios (nauseas, vómitos, dolor de estómago).

Rivastigmina: Es un anticolinesterásico de segunda generación. Es un carbamato de acción pseudorreversible, no competitivo que actúa sobre todo a nivel central, con cierta selectividad por el hipocampo y corteza cerebral (147); la dosis recomendada es de 12 mg / día., la actividad es dosis dependiente. La acción de la butilcolinesterasa es más variable, se excreta por vía renal; la dosis de 6 a 12 mg / día, mejora significativamente el deterioro cognoscitivo global y funcional del paciente con demencia leve y moderada, y su capacidad para realizar las actividades de la vida diaria

(148) (149) (150). La rivastigmina se ha visto que es especialmente eficaz en los pacientes con EA y factores de riesgo vascular. Los efectos adversos son moderados, breves y muy dependientes del ritmo de titulación que se siga (151).

Galantamina: Es una amina terciaria. Inhibe de forma competitiva y reversible la actividad de la acetilcolinesterasa, mientras que su acción sobre la butirilcolinesterasa es mucho más débil (152). Además, estimula directamente los receptores nicotínicos cerebrales pre y postsinápticos. Ha logrado demostrar eficacia en un rango similar al de los otros anticolinesterásicos añadiendo en su caso un adecuado control de aspectos conductuales (153) (154) (155).

En términos generales, los anticolinesterásicos retrasan el deterioro cognoscitivo en medio año. Aunque es práctica habitual, e incluso mandatoria en algunos territorios, no es aconsejable retirarlos cuando la demencia se hace severa. Es posible que en el futuro su elección esté fundamentada en criterios farmacogenéticos (156), pero por ahora no existen datos definidos que permitan optar entre uno de ellos.

b) Agonistas muscarínicos:

Los receptores muscarínicos están disminuidos en algunos pacientes con enfermedad de Alzhiemer, hay varios compuestos en la actualidad en desarrollo, tanto experimental como clínico. Lo ideal sería contar con un agonista postsináptico M1, que a la vez fuera antagonista presináptico M2, para evitar los efectos secundarios tanto

periféricos (cardíacos) como centrales (depresión). La **arecolina**, está siendo ensayada en los EEUU.

c) Agonistas nicotínicos:

Está comprobada la reducción de receptores nicotínicos en la enfermedad de Alzheimer. Se especula sobre la posibilidad de que la nicotina pueda influir en el depósito o en la toxicidad del péptido β -amiloide. Se debe concluir, que ante esta mínima ventaja no bien explicada, que podría tener el consumo de tabaco, se tiene la gran desventaja de su consumo para la salud en general.

d) Fármacos catecolaminérgicos:

- **bromocriptina** (agonista dopaminérgico)
- **inhibidores de la monoaminooxidasa B**

e) Sistema serotoninérgico:

La **fluoxetina**, que es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, se ha propuesto para el tratamiento de la depresión en estos pacientes.

f) Otro grupo de fármacos:

Son los agentes **nootropos y los vasoactivos**. Entre los nootropos destaca el **piracetam**, que parece actuar en la neurotransmisión colinérgica. No existen evidencias actuales que recomienden su utilización.

Los **antagonistas del calcio** son fármacos vasodilatadores y su efecto farmacológico más destacado es el bloqueo de los canales del calcio. Aunque muy utilizados anteriormente, no hay evidencias científicas que apoyen su utilización actual.

g) Tratamiento de las alteraciones no cognitivas:

Hasta un 80 % de pacientes presentan trastornos psicóticos o depresivos. El paciente no reconoce su incapacidad para las tareas cotidianas; esto provoca un gran estrés en la familia, en los médicos y en los cuidadores, disminuyendo la calidad de vida a corto y a largo plazo. El paciente presenta síntomas conductuales como: delusiones, vagabundeo y paseo, agitación, agresión, mutilación, apatía, retraimiento, aislamiento, depresión, griterío, incontinencia, etc. (157). Se utilizan tranquilizantes mayores y menores, antidepresivos y somníferos.

-Fase final: Entra en un período en que pierde la capacidad para la marcha y el lenguaje, y está completamente incontinente. El tratamiento se dirige a tratar las complicaciones de estos estados vegetativos, en los que deben de evitarse las úlceras de decúbito, las aspiraciones, etc.. Puede presentar crisis convulsivas, mioclonías, parkinsonismo (generalmente yatrogénico) y sincinesias, sobre todo peribucal. A pesar de los incesantes nuevos avances que se han producido en los últimos años, la terapéutica en la EA persiste sin respuesta clara. En próximos meses se iniciará la aplicación de una nueva sustancia, la memantina, un antagonista del glutamato.

6.7.2. Tratamientos no farmacológicos

Puesto que carece de una terapia curativa, a pesar de que existen tratamientos farmacológicos, fisiopatológicos y sintomáticos, la indicación de otros tratamientos no farmacológicos, tanto a nivel del paciente como de la familia y cuidadores, se presenta como una realidad clínica y un campo abierto de investigación neurológico,

neurocognitivo, nuerorehabilitador y psicosocial..(Luis F. Pascual Millán, 1997) **(158)**
(159).

La evolución progresiva de la enfermedad de Alzheimer puede verse afectada, de forma positiva o negativa, por factores externos:

Factores negativos:

- Medio ambiental y entorno inadecuados
- Mal estado nutricional
- Deprivación sensorial
- Abuso de psicofármacos

Factores positivos:

- Existencia de tratamientos de apoyo.
- Estimulación cognitiva
- Terapia Ocupacional
- Soporte psicosocial a la familia
- Educación a familiares
- Cuidado Institucional y profesional de calidad

Los tratamientos no farmacológicos están basados en los principios de la ciencia del comportamiento, analizando las conductas observables de un sujeto, e interviniendo sobre ellas para modificarlas positivamente **(160).**

El tratamiento farmacológico, junto con el no farmacológico, comparten los mismos objetivos:

- Retrasar el deterioro.
- Recuperar funciones perdidas o mantener las conservadas.
- Mejorar el control de los síntomas no cognitivos.
- Conservar las actividades de la vida diaria (AVD).
- Aumentar la calidad de vida.

Se debe señalar que este tipo de tratamientos tienen por el momento bastantes limitaciones, la mayoría de los estudios realizados han sido sobre población institucionalizada, con deterioro moderado-severo. Se trata de una terapia mucho más laboriosa que otras, puesto que se basa en la observación meticulosa y prolongada, y en un diseño individualizado de intervención.

Hay que plantear un esquema de actuación en los tratamientos no farmacológicos o conductuales:

1) Adecuación del medio:

En general, se procurará que el medio físico donde se desenvuelve el paciente tienda a minimizar los defectos de éste, tanto físicos como cognitivos (vestimenta, cubiertos, iluminación, defectos auditivos y visuales, aseos, señalización de posibles itinerarios, mobiliario, etc.).

Al mismo tiempo, se deben incluir programas de entrenamiento que tiendan a restablecer conductas alteradas.

Dentro de este punto se debe actuar tanto por parte de la familia como de los profesionales incrementando la estimulación social de los pacientes.

2) Estimulación cognitiva:

Por norma, los pacientes con enfermedad de Alzheimer están poco estimulados, situación que agrava su deterioro cognitivo. Para mejorar esta situación, es necesario aunar los esfuerzos de todos los cuidadores y establecer una sistemática de estimulación y refuerzo.

Lo primero que se debe intentar restablecer o mantener son **las conductas o habilidades de autocuidado** (aseo, vestido, comida, deambulaci3n), puesto que su p3rdida no siempre es irreversible.

Dentro de las t3cnicas generales de estimulaci3n, se encuentran:

Terapia Ocupacional: Se actúa, sobre todo, a nivel de intervenci3n de tipo preventivo y de mantenimiento, y con menor énfasis en el ámbito restaurador. Se basa en la estimulaci3n y soporte, principalmente dirigido a programas de la vida diaria.

Terapia de Orientaci3n en la realidad: Se emplea en pacientes con deterioro cognitivo leve o moderado. Se basa en t3cnicas de repetic3n de estímulos, para intentar reforzar los niveles de percepci3n de objetos familiares, mejorando su nivel

cognitivo y sus relaciones sociales. Suele realizarse en grupos pequeños, y se pueden distinguir tres niveles:

- “Grupo básico”: con no más de tres pacientes, sesiones de media hora, y en un recinto adecuado en cuanto a instalaciones. Estos estímulos básicos serán: el nombre del paciente, orientación en el espacio y tiempo, objetos familiares, colores, etc.

- “Grupo standard”: a lo anterior se añade, ejercicios de narración (particulares o generales), clasificación.

- “Grupo avanzado”: se realiza con unos diez pacientes, las sesiones son más largas (unos 45 minutos), y pueden realizarse actividades un poco más complejas.

En el estudio del modelo de la retrogénesis, que sigue en su evolución la enfermedad de Alzheimer, se han realizado con resultados positivos tareas de estimulación cognitiva y tratamientos de alteraciones conductuales y ambientales, basados en los estadios evolutivos de Piaget (161).

3) Cuidado de los familiares y cuidadores de los pacientes:

En la práctica real la enfermedad de Alzheimer afecta no sólo al paciente, sino a toda la familia. Esta debe ser informada, evaluada, asesorada y apoyada con todos los recursos sociosanitarios de que se disponga. Es muy importante tener esto en cuenta, puesto que los cuidadores directos del paciente están sometidos a un gran estrés, directamente proporcional al nivel del deterioro del enfermo y a la atención continuada que este precisa. Cuando el cuidador soporta mayor carga, mayor riesgo de institucionalización corre el paciente.

Para intentar prevenir o minimizar en lo posible esta situación, se han creado las organizaciones de familiares de enfermos de Alzheimer, realizando terapias de grupo que intentan reducir el estrés, depresión, etc **(160)**. Un buen programa de intervención sobre cuidadores debería disponer de recursos de apoyo institucional, como hospital de día y de corta estancia, atención domiciliaria y actividades de grupos de autoayuda **(162)**.

Aunque en la actualidad todavía se está debatiendo la eficacia de estas técnicas y son objeto continuo de estudios, en los ojos del paciente se advierte cómo agradece amores y ternuras. Familiares y cuidadores saben bien que muchas veces ser entrañables con el enfermo es la mejor medicina **(163)**.