

# Actualización

## Enfermedad de Alzheimer

*Dedicado a Carolina Signorelli, infatigable luchadora por el bienestar de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.*

### RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neuro-cognitiva prevalente en los ancianos (40% en mayores de 80 años) caracterizada por la pérdida progresiva de capacidades cognitivas.

Se cuenta actualmente con tratamientos moderadamente eficaces para detener o mejorar el ritmo de declinación (inhibidores de la colinesterasa), buenos tratamientos de los síntomas no demenciales y adecuadas instituciones de soporte comunitario en casi todo el mundo. Está claro que los sujetos mejor educados y estimulados a lo largo de sus vidas tienen menos riesgo de desarrollar EA.

El conocimiento en el desarrollo de la enfermedad es avanzado (generación del beta-amiloide) pero no suficiente para cambiar la prevalencia o el curso de la enfermedad.

Este artículo actualiza la epidemiología, la fisiopatología, las formas clínicas, la sistemática de estudio y los tratamientos de la enfermedad de Alzheimer.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA), la causa más común de demencia en los ancianos, es un desorden neurodegenerativo progresivo que disminuye gradualmente la función cognitiva del paciente, conduciéndolo, eventualmente, a la muerte.

El 60 al 70% de los casos de deterioro cognitivo progresivo en los ancianos es debido a EA.

### EPIDEMIOLOGÍA

En EE.UU. la prevalencia total es estimada en 2,3 millones de personas (rango entre 1,09 a 4,8 millones); duplicándose ésta cada lustro después de los 60 años desde 1% entre los 60 y 64 años, hasta más de 40% en aquellos mayores de 85 años. La enfermedad es 20 a 50% más frecuente en las mujeres<sup>1</sup>.

El número de casos nuevos por año en EE.UU. es estimado en 360.000, equivalentes a 980 nuevos casos por día ó 40 cada hora. Si las tendencias actuales continúan, probablemente, la población de pacientes con EA se cuadruplica en los próximos 50 años.

### FACTORES DE RIESGO

Varios factores de riesgo han sido descritos en asociación al sexo femenino y la edad. El más potente es la presencia del alelo de la apolipoproteína e4 (APOE e4). En personas que no poseen este alelo el riesgo de desarrollar EA es aproximadamente de 9%, siendo el de quienes sí lo tienen de 29%. Sin embargo, a pesar de representar un riesgo sustancial de padecer la enfermedad, la sensibilidad y especificidad de la determinación del e4 en la práctica clínica son insuficientes como para que pueda ser utilizado

como prueba diagnóstica.

Otros factores de riesgo descritos en estudios epidemiológicos son los traumatismos craneo-encefálicos, los bajos niveles séricos de folatos y vitamina B12, los niveles plasmáticos (y totales) elevados de homocisteína, la historia familiar de EA o demencia, el bajo nivel de educación formal, así como los bajos ingresos y/o niveles de ocupación laboral<sup>2</sup>. Al contrario, altos niveles de educación, niveles moderados de consumo de vino diario y gran cantidad de pescado en la dieta, se asocian a bajo riesgo de desarrollar EA.

### PATOLOGÍA Y FISIOPATOGENIA

El diagnóstico anatomopatológico de EA requiere la presencia de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en exceso sobre la abundancia ya establecida que produce el envejecimiento normal o fisiológico de sujetos sanos.

Las placas neuríticas son un conjunto de astrocitos, microglia y neuronas distróficas que rodean un centro de proteína amiloide que usualmente contiene filamentos helicoidales de  $\beta$  pares. Los ovillos neurofibrilares son el segundo hallazgo neuropatológico típico de la EA; ellos contienen filamentos helicoidales de  $\beta$  pares formados por una proteína "tau" fosforilada anormalmente que ocupa el citoplasma y las dendritas de las neuronas. A esto se le suma una reducción en la densidad de las sinapsis, pérdida de neuronas y degeneración granovacuolar en la neuronas del Hipocampo. La pérdida de neuronas o atrofia de los núcleos basales, locus ceruleus y núcleo del rafe del tronco cerebral lideran, respectivamente, los déficits de neurotransmisores colinérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos.

Aparentemente, las mutaciones que ocurren en un 5% del gen APP (Amyloid Protein Precursor) serían las precursoras del depósito de amiloide en las placas neuríticas que aparecería como causa central de los cambios que llevan a la EA. La acumulación del  $\beta$ -amiloide comenzaría una serie de eventos que llevarían a la muerte celular: activación del gen programador de la muerte celular (apoptosis), oxidación de lípidos y disrupción de las membranas celulares, respuesta inflamatoria y, posiblemente, formación de los ovillos. Los traumatismos craneales, el nivel educacional y otros riesgos o factores de protección identificados a través de estudios epidemiológicos pueden tener efectos sobre la posibilidad de desarrollar o no EA a través de su impacto en la reserva cerebral, vale decir la habilidad del cerebro de sobrellevar el riesgo de la acumulación de amiloide sin evidenciar disfunción o declinación cognitiva.

### DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Hay evidencia disponible de que los estados de demencia iniciales o leves son raramente diagnosticados y, aún los estadios moderados, son subdiagnosticados en la práctica clínica. La revisión basada en la evidencia de la Academia Neurológica Americana<sup>3-4</sup> concluyó que pruebas como el "Minimental Test Examination de Folstein" (MMSE) son instrumentos útiles para detectar demencia o deterioro cognitivo y deben ser usados en poblaciones con riesgo aumentado tales como pacientes ancianos o aquéllos que se quejan de trastornos de memoria. La especificidad del MMSE es buena (96%) pero la sensibilidad es pobre (63%) indicando que por sí mismo el test (con un punto de corte estándar de 24) puede dejar un sustancial número de casos



iniciales sin detección. Si se le pregunta a los pacientes o a cuidadores idóneos sobre anomalías en el aprendizaje y/o retención de información nueva, dificultades para resolver tareas complejas, deterioro en la capacidad de razonamiento y/o cambios en el lenguaje o alteraciones en la conducta, se puede aumentar la detección del problema en estadios precoces.

El síndrome clínico típico de EA incluye defectos de memoria del tipo amnésico con dificultades para aprender y recordar información nueva, trastorno progresivo del lenguaje comenzando con anomias que progresan a una afasia fluente y trastornos para manejar habilidades visuoespaciales que se manifiestan como desorientación en el espacio y dificultades en copiar figuras en los tests. Hay usualmente déficits en funciones ejecutivas (planificar-juicio-insight) y el paciente, típicamente, desconoce su compromiso de la memoria o cognitivo en general.

Los síntomas neuropsiquiátricos son comunes en la EA. La apatía es aparentemente temprana en el curso clínico de la enfermedad y se asocia a disminución del interés y menor atención al medio que rodea al paciente. A medida que la enfermedad avanza es muy común observar agitación, síntoma que habitualmente precipita la internación geriátrica.

Los síntomas depresivos están presentes en cerca del 50% de los pacientes y aproximadamente el 25% tiene cuadros confusionales con alucinaciones e ilusiones.

Las anomalías motoras aparecen tardíamente en la evolución de EA. Si aparecen anomalías focales, trastornos de la marcha o convulsiones en los primeros estadios de una demencia, el diagnóstico de EA es improbable.

Los pacientes con EA usualmente sobreviven 7 a 10 años promedio desde el comienzo de los síntomas y típicamente mueren de neumonía, bronquitis o sepsis.

## SISTEMÁTICA DE ESTUDIO

La evaluación y el diagnóstico de EA requiere identificar los principales síntomas clínicos y excluir otras causas comunes de demencia en los ancianos.

El rastreo del deterioro cognitivo y/o la demencia no está indicado en atención primaria a menos que la queja sea manifiesta. Si bien la demencia no cumple los criterios de rastreo de Frame y Carlson para iniciar tratamiento y disminuir la morbimortalidad de la enfermedad, dada la prevalencia en mayores de 75 años algunos consensos (Canadiense o Estadounidense) lo sugieren (recomendación de tipo C\*) con el objetivo de lograr mejores condiciones de trabajo con el paciente y su familia.

Si la consulta es por quejas cognitivas mínimas con trastornos amnésicos se debe realizar un exhaustivo interrogatorio al paciente y a sus cuidadores, una valoración funcional, un examen clínico completo con especial énfasis en lo neurológico y una prueba inicial como el MMSE<sup>4</sup>.

Si la clínica es compatible debe ser estudiado por expertos en neuro-cognición para determinar el nivel de deterioro, así como el tipo clínico de la demencia.

Los estudios por imágenes habituales como tomografía computada o la resonancia nuclear magnética de cerebro no son necesarios para el diagnóstico en estadios iniciales de EA y sólo se usan cuando hay sospecha diagnóstica de otra causa intracraneal (solo presente en el 3,5% de los casos) que suelen manifestarse a través de la aparición de síntomas motores precoces.

La Academia de Neurología Americana recomienda el rastreo de

enfermedades tiroideas y el déficit de vitamina B12 (recomendación de expertos), no estando avalada la pesquisa de sífilis terciaria dada su baja prevalencia como causa de alteración cognitiva.

Los estudios funcionales por imágenes tales como Tomografía por Emisión de Positrones (PET) son útiles solo cuando los datos clínicos son ambiguos.

## TRATAMIENTO

Los tratamientos para EA incluyen inhibidores de la colinesterasa, tratamientos de estimulación, agentes psicotrónicos e intervenciones psico-sociales, así como soporte de los cuidadores.

El tratamiento siempre debe reflejar los deseos del paciente y sus familiares, pudiendo variar las estrategias terapéuticas a lo largo de la enfermedad (ej. aunque no probado en ensayos clínicos rigurosos, algunos expertos sugieren que enlentecer el curso con vitamina E puede ser recomendable en estadios tempranos, pero no al finalizar la enfermedad).

Los inhibidores de la colinesterasa son las únicas drogas aprobadas por la FDA en EE.UU para el tratamiento de EA ya que hay suficiente evidencia acumulada para recomendarlas como tratamiento estándar. Disponemos actualmente de cuatro inhibidores: Tacrina, Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina.

La Tacrina es raramente usada actualmente debido a su hepatotoxicidad, una característica que no exhiben las otras drogas. Estos agentes han probado mejorar la cognición y la función global de los pacientes. Otros beneficios secundarios son la reducción en los trastornos de la conducta, la estabilización temporaria de las actividades de la vida diaria, el retraso del ingreso a una institución geriátrica y la reducción en los requerimientos de los cuidadores, con mejoría o estabilización de la tasa de declinación cognitiva.

Los pacientes que no responden a una droga pueden hacerlo a otra. Se recomienda monitorear la discontinuación del tratamiento ya que si se observa deterioro del paciente luego del retiro del fármaco esto puede ser un indicio de que el tratamiento era de cierta utilidad e implicar la reinstauración de la droga.

La Vitamina E (2000UI/d) podría ser efectiva<sup>11</sup> y la Selegilina (10mg/d) ha demostrado un beneficio clínicamente poco significativo en disminuir la velocidad de deterioro de las funciones en los enfermos con EA<sup>12</sup>. La terapia combinada no es superior al uso de una sola de las drogas.

No hay evidencia que respalde el uso de otros agentes antioxidantes, agentes anti-inflamatorios o terapias vegetales como el Ginkgo Biloba para su uso estándar. Los estrógenos en dosis estándares o altas no han demostrado mejorar la función cognitiva en pacientes post-menopáusicas con EA.

Hay datos epidemiológicos de que los agentes anti inflamatorios no esteroides (AINE), los tratamientos hormonales, los bloqueadores H2, los antihipertensivos y las estatinas pueden reducir la probabilidad de desarrollar EA. Actualmente se están planificando o llevando a cabo algunos ensayos clínicos con éstos componentes para probar sus roles en el tratamiento o la prevención de EA.

Los psicotrónicos juegan un rol crítico en el manejo de los síntomas conductuales de la demencia. Un reciente trabajo doblecego placebo-control estableció la eficacia de los anti-psicóticos atípicos risperidona y olanzapina para el tratamiento de la psicosis y agitación en enfermos EA.

Los anticonvulsivos como la carbameceptina también han demostrado tener efectos anti-impulsivos.

La depresión responde tanto a los antidepressivos tricíclicos como a los inhibidores de la recaptación de serotonina, siendo éstos úl-



timos los de elección debido a sus menores efectos adversos<sup>5-10</sup>. Hay evidencia de que los pacientes con trastornos de memoria iniciales podrían beneficiarse de actividades de estimulación cognitiva frecuente. Este beneficio sería la disminución del riesgo de evolucionar a estadios más formales de EA en el corto tiempo. En otras palabras pareciera ser que la estimulación cognitiva reduciría el riesgo de tener EA o por lo menos retardaría su curso<sup>13</sup>.

## CONSEJO Y EDUCACIÓN AL PACIENTE Y SU FAMILIA

Construir una estrategia de cuidados con los familiares es crítico para el éxito en el manejo de estos pacientes. Los cuidadores son los que proveen la mayor cuantía de cuidados para estos pacientes a lo largo de la evolución de la enfermedad y son los responsables de la adherencia a los tratamientos propuestos. Están propensos a sufrir depresión, enfermedades físicas y estrés crónico asociado a los cuidados (síndrome de burn-out del cuidador).

Las familias se benefician en todo el mundo de los programas de soporte y educación, así como de los grupos terapéuticos. La Asociación de Lucha contra la Enfermedad de Alzheimer (ALMA en Argentina) es un importante aliado para identificar y proveer recursos de la comunidad para los pacientes con EA y sus familias o cuidadores.

## INTERCONSULTA

Se recomienda consultar al especialista si hay dudas diagnósticas, mucha demanda de parte del paciente o su familia, si se trata de un cuadro complejo (ej. paciente con muchas comorbilidades) o si se requiere iniciar un tratamiento farmacológico de síntomas psiquiátricos (ej. trastornos de conducta).

En aquellos pacientes en quienes el inicio de la sintomatología sugiere otro tipo de demencia y se necesita una evaluación

neuro-cognitiva o neuro-lingüística profunda se debe consultar a los especialistas que se dedican a neuro-cognición.

Cuando llega la instancia de internación crónica se recomienda la intervención de un equipo multi-disciplinario con experiencia.

## Para llevar al Consultorio

EA es una enfermedad neuro-degenerativa progresiva, deletérea, discapacitante y, hasta la fecha, inevitable; producida por el depósito de beta-amiloide en el cerebro, lo que desencadena fenómenos programados de muerte celular o inflamatorios que llevan al deterioro funcional en la producción de neurotransmisores vitales como la Acetilcolina.

Su prevalencia va de 1% a los 60 años hasta más de 40% en mayores de 80 y es responsable del 60 al 70% de las causas de demencia, siendo más frecuente en mujeres.

El diagnóstico clínico se realiza en pacientes que tienen alteraciones amnésicas, de aprendizaje, del lenguaje, de la capacidad de resolver tareas difíciles, en el juicio, etc., reuniendo aspectos clínicos y resultados en tests de rastreo como el MMSE u otros.

Existe en la actualidad tratamiento aprobado por la FDA con drogas anti-colinesterásicas (Tacrina-Donepecilo-Rivastigmina y Galantamina) que mejoran o enlentecen la progresión del deterioro cognitivo.

La alianza estratégica con la familia en el tratamiento, soporte y cuidados de estos pacientes es fundamental para ofrecerles la mejor calidad de vida posible a lo largo del curso de la enfermedad.

\*Ver glosario

**Dr. Ricardo Jauregui** [ Unidad de Medicina Familiar del Hospital Italiano de Buenos Aires. Subdirector del Hospital Italiano de San Justo ]

### Bibliografía

1. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's Disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health*. 1998;88:1337-1342.
2. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999;52:78-84.
3. Callahan CM, Hendrie HC, Tierney WM. Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. *Ann Int Med*. 1995;122:422-429.
4. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Minimal" state. *J Psychiatry Res*. 1975;12:189-198.
5. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24-week, double-blind placebo-controlled trial of donepezil in patient with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1998;50:136-145.
6. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J, et al. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrato), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patient with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol*. 1998;1:55-65.
7. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al. A 5-month randomised placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology*. 2000;54:2269-2276.
8. Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic agents. *Am J Psychiatry*. 2000;157:4-15.
9. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of Selegiline, alpha-tocopherol or both, as treatment for Alzheimer's disease. *N Eng J Med*. 1997;336:1216-1222.
10. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *JAMA*. 2000;283:1007-1015.
11. Tabet N, Birks J, Grimley Evans J. Vitamin E for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002854
12. Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD000442 Update of: *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000442.
13. Wilson RS, Mendes de Leon C, Barnes LL, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA*. 2002;287:742-748.