

alzheimer 2003:
¿qué hay de nuevo?

alzheimer 2003: ¿qué hay de nuevo?

J. M. MARTÍNEZ LAGE
L. F. PASCUAL MILLÁN



Figura de portada: esquema de sinopsis glutamatérgica (M, memantina).
Cortesía de Andrómaco.

Primera edición: mayo de 2003

© de los autores, 2003

Coordinación editorial:



Isabel Colbrand, 10
Teléf. 91 358 86 57 - Fax: 91 358 90 67
28050 Madrid

ISBN:
Depósito legal:
Impreso en España

*Para Ramonita, María y Oihana, un año más,
como reconocimiento a tres mujeres navarras
que desde la reciedumbre, la bondad, la generosidad
y el anonimato son ejemplo de ayuda al prójimo
apadrinando la investigación neurocientífica.*

Índice de autores

- R. ALBERCA SERRANO
Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla.
- F. ANTOÑANZAS VILLAR
Catedrático de Economía Aplicada.
Departamento de Economía y Empresa.
Universidad de La Rioja.
- J. R. ARA CALLIZO
Jefe de Sección. Servicio de Neurología
del Hospital Clínico Universitario
Miguel Servet. Zaragoza.
Servicio Aragonés de Salud.
- E. M. ARROYO-ANLLÓ
Clínica de la Memoria.
Centro de Neurociencias.
Universidad de Salamanca.
- J. ÁVILA DE GRADO
Centro de Biología Molecular.
Universidad Autónoma de Madrid.
- R. BLESÁ GONZÁLEZ
Unidad de Memoria y Demencias.
Servicio de Neurología. Hospital Clinic.
Barcelona.
- M. BOADA ROVIRA
Fundació Alzheimer Centre Educacional
(ACE). Barcelona.
- F. CABODEVILLA ARETA
Laboratorio de Neurobiología y Animales
Transgénicos. Área de Neurociencias.
Universidad de Navarra.
- T. DEL SER QUIJANO
Servicio de Neurología.
Hospital Severo Ochoa.
Leganés (Madrid).
- T. FERNÁNDEZ
Unidad de Funciones Cerebrales
Superiores y Demencias.
Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa. Zaragoza.
- I. FERRER ABIZANDA
Instituto de Neuropatología.
Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital de Bellvitge. Universidad
de Barcelona. Hospitalet de Llobregat.
- L. GANDÍA JUAN
Instituto Teófilo Hernando.
Departamento de Farmacología
y Terapéutica. Facultad de Medicina.
Universidad Autónoma de Madrid.
- A. GARCÍA GARCÍA
Instituto Teófilo Hernando.
Departamento de Farmacología
y Terapéutica. Facultad de Medicina.
Universidad Autónoma de Madrid.

- T. GÓMEZ ISLA
Unidad de Trastornos de Memoria.
Departamento de Neurología
y Neurocirugía. Clínica Universitaria
de Navarra. Laboratorio de Neurobiología
y Animales Transgénico. Área de
Neurociencias de la Universidad de Navarra.
- A. GÓMEZ RAMOS
Centro de Biología Molecular
Severo Ochoa. Facultad de Ciencias.
Universidad Autónoma de Madrid.
- GRUPO ZARADEMP
Servicio de Psicopatología y Psiquiatría
de Enlace. Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa. Zaragoza.
- F. HERNÁNDEZ PÉREZ
Centro de Biología Molecular Severo
Ochoa. Facultad de Ciencias.
Universidad Autónoma de Madrid.
- A. LOBO SATUÉ
Departamento de Medicina y Psiquiatría.
Universidad de Zaragoza.
Servicio de Psicopatología y Psiquiatría
de Enlace. Hospital Clínico
Universitario de Zaragoza.
- J. J. LUCAS LOZANO
Centro de Biología Molecular Severo
Ochoa. Facultad de Ciencias.
Universidad Autónoma de Madrid.
- J. M. MANUBENS BERTRÁN
Sección de Neurología.
Hospital Virgen del Camino. Pamplona.
- G. MARCOS ARAGÜÉS
Departamento de Medicina Preventiva
y Salud Pública. Universidad de Zaragoza.
Servicio de Documentación y Archivos.
Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.
- P. MARTÍNEZ-LAGE ALVÁREZ
Unidad de Trastornos de Memoria.
Departamento de Neurología
y Neurocirugía. Clínica Universitaria
de la Universidad de Navarra.
- J. M. MARTÍNEZ LAGE
Unidad de Trastornos de Memoria.
Departamento de Neurología
y Neurocirugía. Clínica Universitaria
de la Universidad de Navarra.
- J. MASDEU PUCHE
Área de Neurociencias. Departamento
de Neurología y Neurocirugía. Clínica
Universitaria de la Universidad de Navarra.
- J. MIDÓN CARMONA
Unidad de Demencias. Servicio
de Geriátrica. Hospital San Jorge. Zaragoza.
- J. L. MOLINUEVO GUIX
Unidad de Memoria y Demencias.
Programa PICOGEN.
Hospital Clinic. Barcelona.
- D. MUÑOZ GARCÍA
Banco de Tejidos para Investigación
Neurológica.
Universidad Autónoma de Madrid.
- A. OLIVEROS CID
Servicio de Neurología. Clínica Quirón.
Zaragoza. Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
- A. OLIVEROS JUSTE
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
- M. OTAL CASTÁN
Sección de Neurología del Complejo
Hospitalario San Millán-San Pedro.
Logroño. Servicio Riojano de Salud.

- G. PASCUAL BARLÉS
Unidad de Demencias.
Centro Neuropsiquiátrico
Nuestra Señora del Carmen. Zaragoza.
- L. F. PASCUAL MILLÁN
Unidad de Demencias.
Servicio de Neurología. Hospital Clínico
Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.
- J. PEÑA-CASANOVA
Sección de Neurología de la Conducta
y Demencias. Hospital del Mar.
Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria.
Barcelona.
- C. PÉREZ
Servicio de Neurología. Hospital Clínico
Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.
- M. PÉREZ MARTÍNEZ
Centro de Biología Molecular Severo
Ochoa. Facultad de Ciencias.
Universidad Autónoma de Madrid.
- F. PERLADO ORTIZ DE PINEDO
Servicio de Geriátrica. Hospital San Jorge.
Zaragoza.
- B. PUIG
Instituto de Neuropatología. Servicio
de Anatomía Patológica.
Hospital de Bellvitge.
Universidad de Barcelona.
Hospitalet de Llobregat.
- A. ROBLES BAYÓN
Unidad de Neurología Cognitiva.
Servicio de Neurología. Hospital Clínico
Universitario. Santiago de Compostela.
Coordinador del Grupo de Neurología
de la Conducta y Demencias
de la Sociedad Española de Neurología.
- J. F. ROY DELGADO
Departamento de Medicina Preventiva
y Salud Pública. Universidad de Zaragoza
y Servicio de Documentación y Archivos.
Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.
- L. SAMARANCH GUSI
Laboratorio de Neurobiología y Animales
Transgénicos. Área de Neurociencias.
Universidad de Navarra.
- S. SANTOS
Servicio de Neurología. Hospital Clínico
Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.
- P. SAZ MUÑOZ
Departamento de Medicina y Psiquiatría.
Universidad de Zaragoza y Servicio
de Psicopatología y Psiquiatría de Enlace.
Hospital Clínico Universitario
de Zaragoza.
- A. VILLAR CÁNOVAS
Unidad de Memoria y Demencias.
Hospital Clinic. Barcelona.

Índice

Prólogo	XX1
J. M. MARTÍNEZ LAGE y L. F. PASCUAL MILLÁN	
SECCIÓN 1. COLABORACIONES ESPECIALES	1
Moderador: J. M. MARTÍNEZ LAGE	
Capítulo 1: Demencias, envejecimiento y antienvjecimiento	3
F. PERLADO ORTIZ DE PINEDO	
Bibliografía	11
Capítulo 2: El estado del proyecto EURODEM: epidemiología de las demencias en Europa	13
A. LOBO SATUÉ, P. SAZ MUÑOZ, G. MARCOS ARAGÜES, J. F. ROY DELGADO y el GRUPO ZARADEMP	
Introducción: los primeros estudios EURODEM	13
La segunda tanda de estudios EURODEM	14
Bibliografía	19
Capítulo 3: Novedades neuropatológicas en la enfermedad de Alzheimer y en otras demencias afines. Papel de kinasas en taupatías y α-sinucleinopatías	21
I. FERRER ABIZANDA y B. PUIG	
Introducción	21
Taupatías	22
Taupatías y mecanismos de fosforilación de <i>tau</i>	25
Papel de las kinasas en el reclutamiento y en la perpetuación de <i>tau</i> fosforilada en la EA y en otras taupatías	29
Papel de las kinasas en EP y en otras α -sinucleopatías	31
Bibliografía	32

SECCIÓN 2. PANORAMA PATOGENICO Y FISIOPATOLÓGICO	35
Moderador: T. GÓMEZ ISLA	
Capítulo 4: Hipofunción colinérgica e hiperfunción glutamatérgica en la enfermedad de Alzheimer	37
L. GANDÍA y A. G. GARCÍA	
Resumen	37
Introducción	37
Hipofunción colinérgica	39
Estrategias farmacoterápicas enfocadas a mejorar la neurotransmisión colinérgica	41
Precusores de la síntesis de acetilcolina	41
Agonistas/antagonistas de los receptores muscarínicos	41
Agonistas nicotínicos	42
Inhibidores de la acetilcolinesterasa	42
Moduladores alostéricos de los receptores nicotínicos	43
Hiperfunción glutamatérgica en la enfermedad de Alzheimer	44
Estrategias farmacoterápicas enfocadas a mejorar la neurotransmisión glutamatérgica	46
Tratamiento sintomático frente a neuroprotección: conclusiones	49
Bibliografía	50
Capítulo 5: La hipótesis amiloide	57
T. GÓMEZ ISLA	
APP y A β	59
Hipótesis de la cascada amiloide	60
Bibliografía	64
Capítulo 6: La proteína tau	67
J. ÁVILA DE GRADO, J. J. LUCAS LOZANO, M. PÉREZ MARTINEZ, A. GÓMEZ RAMOS y F. HERNÁNDEZ PÉREZ	
Introducción	67
El gen que codifica a la proteína tau	67
La proteína tau	68
Tau fosforilado	68
Función de la proteína tau	69
Patologías en las que está implicada tau	70

El ensamblaje de tau <i>in vitro</i>	72
Modelos animales para estudiar la enfermedad de Alzheimer u otras tauopatías	73
Bibliografía	74
Capítulo 7: Relevancia de la neuroinflamación y de la respuesta inmune	83
D. MUÑOZ GARCÍA	
Introducción	83
Estudios epidemiológicos	83
Inmunización activa	84
Estudios preclínicos	84
Estudios clínicos	85
Inmunización pasiva	85
Conclusiones	86
Bibliografía	87
SECCIÓN 3. LA TRIPLE SINTOMATOLOGÍA	89
Moderador: L. F. PASCUAL MILLÁN	
Capítulo 8: Síntomas cognitivos en la enfermedad de Alzheimer: preprogresión y reserva cognitiva	91
L. F. PASCUAL MILLÁN, T. FERNÁNDEZ, S. SANTOS y C. PÉREZ	
Introducción	91
Síntomas cognitivos y EA: ¿qué hay de nuevo?	92
Preprogresión: la velocidad del declinar cognitivo en los estadios prediagnósticos de la EA	92
Estado cognitivo en la primera visita (<i>How Far</i>)	92
Concepto de preprogresión en la EA	93
Cálculo de la preprogresión con datos españoles	94
<i>Mini-Mental State, Mini-Examen Cognoscitivo</i>	94
Fluidez verbal semántica	94
Reserva cognitiva y enfermedad de Alzheimer	95
Reserva cerebral	95
Reserva cognitiva	96
Reserva cognitiva en fluidez verbal semántica	96
Resumen y conclusiones	98
Bibliografía	99

Capítulo 9: Trastornos conductuales y psicológicos del demente tipo Alzheimer	103
G. PASCUAL BARLÉS	
La situación	103
Las alteraciones psicológicas y conductuales en la DTA	105
El tratamiento	109
Tratamiento no farmacológico	109
Tratamiento farmacológico	110
Antipsicóticos	110
Ansiolíticos	111
Antiepilépticos	111
Antidepresivos	112
Hipnóticos sedantes	112
Bibliografía	113
Capítulo 10: Los trastornos funcionales en lo cotidiano	115
J. M. MANUBENS BERTRÁN	
Introducción	115
Fundamentos	116
Escalas para evaluar las actividades de la vida diaria	118
Bibliografía	120
Capítulo 11: Alzheimer: ¿una o varias enfermedades?	121
R. ALBERCA SERRANO	
Introducción	121
Variabilidad en la edad de comienzo y evolución	122
Variabilidad semiológica	123
Alteraciones cognitivas	123
Alteraciones no cognitivas	126
Conclusión	127
Bibliografía	128
SECCIÓN 4. PANORAMA DIAGNÓSTICO	131
Moderador: J. MASDEU	

Capítulo 12: Enfermedad de Alzheimer: ¿qué hay de nuevo en diagnóstico neuropsicológico?	133
J. PEÑA-CASANOVA	
Introducción. La necesidad de la evaluación y diagnóstico neuropsicológico	133
Del diagnóstico sindrómico al diagnóstico etiológico	133
La historia clínica como primer paso en el diagnóstico neuropsicológico	134
Los test	134
Los instrumentos de evaluación y sus características	134
Envejecimiento, trastorno cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer preclínica	135
Los datos normativos: normas comparativas y diagnósticas	136
¿Qué hay de nuevo?	136
Estrategia de búsqueda	136
Evaluación de los estudios (<i>appraisal</i>) y conclusiones	139
Recomendaciones	139
Recomendaciones para el cribado (<i>screening</i>) de enfermedad de Alzheimer o de demencia en general	139
Recomendaciones para la solicitud de exploraciones detalladas especializadas	140
Recomendaciones para la investigación	140
Epílogo	140
Bibliografía	141
Capítulo 13: Enfermedad de Alzheimer: ¿qué hay de nuevo en el diagnóstico por imagen?	143
J. MASDEU	
Detección precoz de la enfermedad de Alzheimer	143
Estudios de RM estructural	144
Estudios de metabolismo regional cerebral con PET	146
Valor pronóstico del hipometabolismo biparietal	148
Valor pronóstico del hipometabolismo entorrinal	149
Estudios de perfusión regional cerebral con PET	150
Estudios de perfusión regional con SPECT	150
SPECT: zonas de hipoperfusión que distingue la EA de sujetos normales	150

SPECT: zonas de hipoperfusión que predicen la conversión a EA probable	151
Estudios de perfusión regional cerebral con RM	151
Estudios de activación con PET	152
Estudios de activación con RM funcional	153
PET y mecanismos de la EA y el DCL	154
Activación de microglía	154
Depósito de amiloide y formación de ovillos	154
Actividad enzimática en la EA medida con PET	154
Espectroscopia por RM	156
Neuroimagen en el diagnóstico diferencial de las demencias	156
Bibliografía	157
Capítulo 14: ¿Qué hay de nuevo en cuanto a marcadores biológicos? ...	161
A. ROBLES BAYÓN	
Introducción	161
β -amiloide (β A) y tau (τ)	163
Otros marcadores biológicos	163
Espectroscopia a través de resonancia magnética	166
Marcadores biológicos en el deterioro cognitivo ligero	166
Resumen	166
Bibliografía	167
Capítulo 15: El consejo genético en la enfermedad de Alzheimer: aspectos éticos	173
J. L. MOLINUEVO, A. VILLAR y R. BLESÁ	
Resumen	173
Introducción	173
El estado actual del análisis y el consejo genético en la enfermedad de Alzheimer	174
PICOGEN: programa de asesoramiento y consejo genético para la EA familiar de inicio precoz	175
Principios éticos que rigen el consejo genético	177
Futuros asuntos éticos	180
Bibliografía	181
SECCIÓN 5. EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	183
Moderador: T. DEL SER QUIJANO	

Capítulo 16: Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer . . .	185
T. DEL SER	
La demencia como requisito diagnóstico. Rasgos generales en la enfermedad de Alzheimer	188
Las fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer	189
Exclusión de otras demencias no degenerativas	190
Datos que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer	191
Datos que cuestionan el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer	192
Procedimiento diagnóstico general	193
Bibliografía	194
Capítulo 17: ¿Enfermedad de Alzheimer o demencia vascular?	199
P. MARTÍNEZ-LAGE	
Introducción	199
Criterios diagnósticos de demencia vascular	200
Validez de los criterios diagnósticos de DV	205
Consideraciones críticas	208
Las demencias vasculares que no plantean diagnóstico diferencial con EA . .	209
Demencia multiinfarto	210
Demencia por infarto estratégico	211
El caso de la demencia de curso progresivo, sin historia de ictus y con abundante lesión vascular en la neuroimagen	213
Rasgos diferenciales neuropsicológicos	215
Neuroimagen	216
Bibliografía	220
Capítulo 18: Comorbilidad geriátrica que dificulta el diagnóstico	223
J. MIDÓN CARMONA	
Introducción	223
El paciente geriátrico	224
La comorbilidad en geriatría	225
Comorbilidad en las demencias	225
Comorbilidad geriátrica que dificulta el diagnóstico	226
Comorbilidad física	227
Hipoglucemia	227
Alteraciones cardiovasculares	228

Alteraciones hematológicas	228
Trastornos hidroelectrolíticos	228
Alteraciones respiratorias	229
Insuficiencia hepática y renal	229
Alteraciones sensoriales	229
Comorbilidad psiquiátrica	229
Trastornos por ansiedad	229
Esquizofrenia	230
Trastornos de conversión, simulación y manía	230
Yatrogenia	231
Benzodicepinas	232
Neurolépticos	232
Anticolinérgicos de síntesis	232
Antidepresivos	232
Litio	233
Analgésicos	233
Antidiabéticos orales	233
Diuréticos	233
Hipotensores	233
Digital y antiarrítmicos	234
Antiepilépticos	234
Bibliografía	235
SECCIÓN 6. PANORAMA TERAPÉUTICO	239
Moderador: M. BOADA	
Capítulo 19: Memantina (Axura®): un paso adelante en la terapéutica anti-	
Alzheimer.	241
A. OLIVEROS-CID, A. OLIVEROS JUSTE, R. BLESA GONZÁLEZ y J. M. MARTÍNEZ LAGE	
Introducción	241
Hipótesis glutamatérgica de la demencia cortical. Base racional del uso de memantina	243
<i>Revival</i> de la hipótesis cálcica de la enfermedad de Alzheimer. ¿Puede ser una canalopatía?	244
Farmacología clínica de memantina	245
Ensayos clínicos con memantina	246

Ensayos clínicos controlados frente a placebo en enfermedad de Alzheimer y demencia vascular	246
Conclusiones de los ensayos clínicos	251
Estudios de farmacovigilancia, fase IV	251
Estadio moderado a grave de la enfermedad de Alzheimer	251
Farmacoeconomía de memantina	252
Aplicación clínica	253
Bibliografía	254
Capítulo 20: Anticolinesterásicos, memantina o ambos	257
M. BOADA ROVIRA	
Introducción	257
Abordaje terapéutico	258
El papel de la memantina en la EA	260
¿Por qué tratar con memantina a pacientes avanzados? ¿Justifica el beneficio social tratar a estos pacientes?	261
Bibliografía	266
Capítulo 21: Terapéuticas emergentes de la enfermedad de Alzheimer: modificación de la biogénesis de amiloide beta	267
J. M. MARTÍNEZ LAGE, L. L. SAMARANCH GUSI y F. CABODEVILLA ARETA	
Puntos de partida y objetivos de los tratamientos emergentes	268
Posibilidades de los inhibidores de secretasas	272
Inmunoterapia	273
Estudios en animales	274
Estudios clínicos	275
Interpretación de la complicación inflamatoria	275
Datos necrópsicos	276
¿Tiene futuro la inmunoterapia en la enfermedad de Alzheimer? ...	277
Reguladores del colesterol	278
Argumentos epidemiológicos	278
Argumentos biológicos y bioquímicos	279
Perspectivas terapéuticas	280
Otras estrategias	281
Apoptosis y caspasas	281
Posibilidades terapéuticas	281
Agentes quelantes de metales	281

Neurotrofinas. Neurogénesis	282
Insulina y antidiabéticos	282
Antiinflamatorios	283
Minimoléculas de ARN	283
Inhibidores de angiogénesis	284
Conclusión	284
Bibliografía	285

**Capítulo 22: Intervenciones cognitivas en la enfermedad de Alzheimer:
¿cuándo, cómo, dónde y a quién?**

EVA M. ^a ARROYO-ANSÓ	
Introducción	291
Animación gerontológica: «entrenamiento cognitivo»	293
Reeducación neuropsicológica	295
Estimulación psicocognoscitiva o estimulación neuropsicológica	298
Conclusión	300
Bibliografía	301

**Capítulo 23: Análisis sociosanitario y cálculo de costes de la enfermedad de
Alzheimer. Estudios en La Rioja**

M. OTAL CASTÁN, F. ANTOÑANZAS VILLAR y J. R. ARA CALLIZO	
El enjecimiento demográfico	305
Los cuidadores en la enfermedad de Alzheimer	307
Economía y enfermedad de Alzheimer	309
Coste de enfermedad basado en la prevalencia	311
Coste de enfermedad basado en la incidencia	311
Tipos de costes por enfermedad	311
Análisis sociosanitario y cálculo de costes de la enfermedad de Alzheimer en La Rioja	314
Principales resultados sociosanitarios	314
En Atención Primaria	314
En atención especializada	314
En residencia asistida	314
En atención hospitalaria por comorbilidad	314
Atención no médica de los pacientes que viven en la comunidad ..	315
Medida de la carga familiar no económica	315
Resultados de los costes de la enfermedad de Alzheimer en La Rioja ..	316
Bibliografía	320

Prólogo

J. M. MARTÍNEZ-LAGE
L. F. PASCUAL MILLÁN

Más de uno podrá pensar: ¿a qué viene otro libro que contiene las lecciones del VIII Curso Nacional de Enfermedad de Alzheimer (VIII CNEA), celebrado en Zaragoza los días 22 y 23 de mayo de 2003? ¿No será una repetición más de los libros publicados con anterioridad en 2000, 2001 y 2002, con ocasión de las respectivas ediciones de estos cursos que eran puestas al día bastante convencionales de la materia? La respuesta es rotundamente no. El título de este año (*¿Qué hay de nuevo?*) es lo suficientemente diáfano y elocuente como para advertir de entrada al lector que la finalidad de esta obra va mucho más allá que tratar de cubrir la necesidad que todo médico tiene de una autoeducación constante, tarea permanentemente inacabada en la carrera profesional y deber ético inexcusable para con el enfermo. Así como, dentro del anglicismo que nos inunda, se decía en ediciones anteriores que estos libros eran auténticos *up-to-date* sobre la materia, en esta ocasión los distintos capítulos reflejan los *breakthroughs* sobre el Alzheimer que han tenido lugar en los últimos seis meses y que, afortunadamente, no han sido pocos.

La primera sección recoge tres colaboraciones especiales de interés. Fernando Perlado, haciendo gala de una sabia y documentada ironía, quiere dar a entender retóricamente lo contrario de lo que dice. Antonio Lobo, líder del grupo español de mayor peso en la comunidad científica mundial que estudia la epidemiología de las demencias, nos regala con una síntesis primorosa de los trabajos realizados por EURODEM. Isidro Ferrer nos introduce con maestría en el nuevo mundo conceptual de las enfermedades neurodegenerativas por agregación fatal de proteínas y efecto pernicioso de genes. Amiloidopatías, taupatías y sinucleinopatías van a hacer ortodoxo lo que hasta hace poco era heterodoxo (¡o viceversa!).

Las siguientes secciones siguen un plan expositivo racional: van desde los avances en el panorama patogénico y fisiopatológico hasta el progreso de nuevos horizontes terapéuticos

—memantina incluida—, pasando por la sintomatología triple del Alzheimer (lo neurológico, lo psiquiátrico y lo funcional), las novedades diagnósticas neuropsicológicas, de imagen cerebral y marcadores biológicos, reconsiderando si este proceso morboso representa un síndrome o una sola enfermedad y refinando el diagnóstico diferencial que tanta importancia tiene. La inclusión de un estudio original de análisis sociosanitario y cálculo de costes de la enfermedad de Alzheimer enriquece singularmente este libro.

Es difícil refrenar el júbilo que los editores sienten por la excelente calidad de todas y cada una de las contribuciones aquí publicadas, y, dentro del laconismo académico, no es posible dar rienda suelta a las alabanzas que todos ellos merecen. Baste decir que, en nuestra opinión, si esta recopilación de la vanguardia de conocimientos sobre el Alzheimer estuviera escrita en inglés y tuviera el patrocinio de una potente editorial, tendría un gran reconocimiento a nivel internacional.

Sí es pertinente recordar que los CNEA, al llegar ya a su octava edición anual, son —hay que decirlo sin sonrojo— un clásico dentro de la formación médica continuada. Arrancaron en Pamplona en 1996 y sus publicaciones anuarias son textos de consulta para muchos colegas. Pasaron por Madrid, Barcelona, Sevilla, Valencia, Santiago de Compostela, Málaga y han llegado ahora a Zaragoza, la quinta ciudad española por su población y la primera aglomeración urbana del valle del Ebro, a la que deseamos que pronto se pueda acceder mediante el AVE. Zaragoza romana, goda, musulmana y cristiana resultó un gran atractivo turístico. Esta actividad educativa abandonó el habitual tiempo otoñal y se instaló en plena primavera. Quizá puede verse aquí un soterrado simbolismo. ¿Nos estamos acercando a una floración fecunda tanto diagnóstica como terapéutica que redima a la humanidad de las enfermedades neurodegenerativas demenciales de la enorme población de gente mayor? Indudablemente la investigación neuroquímica y neurobiológica ha conducido a avances y progresos en nuestro conocimiento de las causas de estos procesos. La neuroimagen va camino de proporcionar posibles marcadores de cada afección. La farmacología se enriquece con perfeccionamientos de manipulación colinérgica, innovadoras y esperanzadoras intervenciones glutamatérgicas, actuaciones a nivel de la producción y depósito de amiloide y reducción de los factores secundarios de riesgo. Sin embargo, justo es decir que, al mismo tiempo que las nuevas estrategias terapéuticas biológicas progresan, queda mucho por hacer en el cuidado a largo plazo de los enfermos y mucho por desarrollar en el campo sociosanitario e institucional.

Una vez más, el programa de este Curso tuvo que constreñirse a los límites médicos y biomédicos del Alzheimer. No hubo tiempo para más. Pero en esta ocasión el curso fue auténticamente interactivo. Año tras año clamamos para que así fuera, pero reconocemos que no lo habíamos logrado. El VIII CNEA contó con el soporte tecnológico adecuado, proporcionado por SICOM XXI, para que los asistentes opinaran, los presentadores conocieran *on line* si esta-

ban transmitiendo apropiadamente sus saberes y si se lograba crear o no una atmósfera propicia para que el binomio aprender-enseñar, siempre bidireccional, funcionara de verdad. La previsión de que cada participante pudiera responder mediante mando a distancia a las diversas cuestiones de respuesta tipo elección múltiple, ofrecidas en pantalla a lo largo de cada exposición y durante los tiempos programados de coloquio, permitió activar el proceso de aprendizaje.

Todos los participantes en este Curso de Zaragoza pudieron visitar el Pilar, la Seo y hasta beber de ese río del que se ha escrito [Gimeno Álava A: La Neurología en Madrid (1860-1980). En: Martínez-Lage JM, López-Pousa S, Tolosa E: *Autobiografía de la Sociedad Española de Neurología (1949-1994) y otras memorias de la neurología española*. Barcelona: Fundación Uriach 1838, 1994; 323] que «... algo debe tener el agua del Ebro para fomentar aficiones neurológicas, además de que es única para hacer las técnicas de la plata. Por alguna virtud misteriosa, o por su insoportable contenido en calcio, o por el hecho de que don Santiago (Ramón y Cajal) se la llevaba en garrafas a su laboratorio de Madrid».

El curso fue acreditado por la Comisión de Formación Médica Continuada con algo más de dos créditos y constituyó, otra vez, una actividad oficial del Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Cuando se echa la vista unos diez años atrás se ve la pujanza, fecundidad y categoría científicoprofesional de los miembros de este Grupo, que han prestado un gran servicio sanitario y social y que merece un reconocimiento explícito.

Damos las gracias a Andrómaco-Grünenthal, compañía líder nacional en educación médica permanente en el terreno de la enfermedad de Alzheimer, por su patrocinio exclusivo en el tiempo y en el espacio de estos cursos desde que iniciaron su andadura merced a una simbiosis empresa-universidad establecida hace once años entre Luis Tapia e Ignacio Martínez Castellano y uno de los directores de los cursos, así como a la continuidad que le dan María Junco y Blanca Tapia.

Quede patente nuestro agradecimiento a todos los asistentes y a la Editorial Aula Médica, en la persona de Paula Obeso, quien riza el rizo para cumplir con que el libro se publique en fecha, lugar y forma debidas.

Pamplona y Zaragoza, mayo de 2003.

JOSÉ MANUEL MARTÍNEZ-LAGE



LUIS FERNANDO PASCUAL MILLÁN



Sección 1

Colaboraciones especiales

Moderador: JOSÉ MANUEL MARTÍNEZ LAGE

La sabiduría de los veteranos es un don maravilloso que forma parte del legado científico de cada generación sin caer en abusos gerontocráticos. Hemos invitado a colaborar en esta sección a tres figuras importantes de la geriatría, epidemiología y neuropatología de la enfermedad de Alzheimer para que aportaran al curso y a este libro lo más granado de su vida científica y profesional. Les expresamos nuestro agradecimiento por sus contribuciones que, cada una en su estilo y con sus conocimientos, enriquecen de manera importante los contenidos de este libro.

LOS EDITORES

Capítulo 1

Demencias, envejecimiento y antienvjecimiento

F. PERLADO ORTIZ DE PINEDO

Debo el título de esta conferencia a Manolo Martínez Lage, que sospecho ha querido ser intencionadamente enigmático, como lo son la locura y la demencia, y también el envejecimiento. En cuanto al orden de la exposición, he creído conveniente hablar primero del envejecimiento y del antienvjecimiento. No sé si ustedes conocen el extraordinario libro *La fuga de Atalanta*, de Michael Maier. Se compone de 50 emblemas que representan la simbología de la alquimia. En uno de ellos se ve un árbol y un anciano dentro de una casa de cristal. Dice el epigrama: «Hay en el huerto de la Sabiduría un árbol que da manzanas de oro, que deben haber sido cogidas por ti junto con nuestro anciano. Enciérralas en casa de cristal y llénalas de rocío, y déjales juntos muchos días. Entonces él, que antes fue viejo, se saciará con el fruto del árbol hasta —qué maravilla— se vuelva joven.» Se hablaba entonces de los efectos maravillosos de los frutos del árbol mirabolano, que son excelentes para purificar la sangre y prolongar la vida. Desde el punto de vista alquímico esta alegoría representa la unión del azufre y del mercurio; el anciano es el azufre y el árbol el mercurio. El árbol en el que se condensa el mercurio tiene un sentido amplio, ya que el azogue o mercurio fue considerado como el sustrato de la piedra filosofal. Era el quinto elemento agregado a la antigua teoría griega del agua, la tierra, el fuego y el aire, los dos primeros, elementos visibles, y los otros dos, invisibles. (Ramón Llull afirma que Dios utilizó la materia original del *argentum vivum*, el mercurio, para crear todas las cosas. Parte del mercurio se convirtió en los cuatro elementos. El quinto elemento o quintaesencia se encuentra en su estado más puro en las esferas celestes.) Para obtener la quintaesencia Llull recomendaba verter alcohol de unos 90 a 95 grados en un pelícano —una especie de condensador de reflujo— y colocarlo sobre un gran lecho de materia en fermentación, como, por ejemplo, estiércol. El calor evaporaba el alcohol, que pasaba al interior del pelícano. Entonces se separaba en dos capas, una masa turbia y gris en

la parte inferior, y otra limpia y azul como el cielo en la superior. (Se atribuye a Lull la producción de 143 obras alquímicas, aunque no existe absoluta certeza de ello. Puede que su nombre, como el de Hermes, fuese utilizado para dar autoridad a los escritos de posteriores alquimistas.)

Hombres y mujeres han tratado siempre de recuperar la juventud, no envejecer o envejecer despacio. Ésa era la finalidad de la alquimia. En su aspecto práctico, la alquimia consistía en la búsqueda de un *lapis philosophorum* o piedra filosofal, una especie de catalizador mágico que estimula la transmutación de los metales. Licuando dicha piedra se podría también obtener el *elixir vitae*, una poción que garantiza al poseedor una vida prolongada, quizá incluso eterna. Los alquimistas buscaron con afán el remedio que le permitiese al hombre alcanzar una vida prolongada, tal vez eterna. El español Arnau de Vilanova compuso un elixir para curar enfermedades y conseguir el rejuvenecimiento. Su obra alquímica más famosa, *Rosarium philosophorum*, contiene la teoría del azufre y el mercurio como elementos constitutivos de todos los metales. «El mejor mercurio –dice– es el líquido mercurial, que se puede utilizar para transmutar metales de base, así como preparar elixires.» Peter Marshall, el profesor que viajó a los lugares donde en tiempos remotos se practicaba la búsqueda de la piedra filosofal –de China a Egipto, pasando por la India y Europa–, comenta que Arnau aceptaba la idea aristotélica de que un cuerpo saludable es el resultado del adecuado equilibrio de los cuatro humores (sanguíneo, colérico, melancólico y fleumático), y extendía la idea del equilibrio también a los metales. Dice Marshall que encontró en la Biblioteca Británica un libro traducido al inglés, sin fecha, titulado *La detención de la edad y la recuperación de la juventud, traducido del famoso y erudito y buen experto en medicina Arnold de Nova Villa, muy provechoso de conocer para todos los hombres*, y otro que llevaba por título *Los que viven largo tiempo: curiosa historia de tales personas de ambos sexos que han vivido varios años y se han hecho jóvenes de nuevo, con el raro secreto del rejuvenecimiento de Arnoldus de Villa Nova y muchas reglas probadas e inestimables para prolongar la vida*. Las recomendaciones para vivir una larga vida no parecían complicadas: reposo tranquilo y moderación, aunque a ello había que añadir la toma de un brebaje durante 12 días seguidos: «Toma cuatro onzas de *calx auri* disuelto filosóficamente, *lignum aloes*, y de tres arenarias, aljófares, zafiros, circón, esmeraldas, topacios, coral rojo y blanco, las más finas raspaduras de marfil de los huesos del corazón de un ciervo, medio dracma de cada; del mejor almizcle y ámbar seis granos de cada.» Roger Bacon afirmaba que el proceso alquímico puede funcionar con minerales, como el azufre y el arsénico, aunque es mejor el reino vegetal, como las frutas y partes de los árboles y hierbas. Paracelso, el mayor alquimista de todos los tiempos, buscó remedios minerales en lugar de hierbas medicinales. Se dice que todas las ramas de la medicina han de reconocer su deuda con Paracelso y que se adelantó a su tiempo. Jung le ha descrito como «un abridor de sendas».

El tema del envejecimiento y antienvjecimiento suscita de forma creciente el interés y la curiosidad del público, especialmente por el tema de los **radicales libres**.

El oxígeno es la fuente principal de radicales libres, y se ha sugerido que los radicales libres causan el envejecimiento y, finalmente, la muerte del organismo. Hay otras fuentes de radicales libres, como las radiaciones ionizantes, ultrasonidos, reacciones fotoquímicas y procesos bioquímicos y enzimáticos, pero el organismo no se ve expuesto a todas ellas tan frecuentemente como a los radicales derivados del oxígeno. La teoría de los radicales libres ha servido de base a una flo-

reciente y ya inmensa industria del antienvjecimiento, que ingresa miles de millones de euros o dólares vendiendo productos para obtener un aspecto juvenil, suprimir el dolor, aumentar el deseo sexual, mejorar la memoria, reducir la celulitis, recuperar el sueño, reforzar las defensas inmunológicas, proporcionar agilidad y aliviar los sofocos menopáusicos. El secreto para alcanzar una larga vida proviene del otro extremo de la tierra. Así, los *aloes*, indígenas del este y sur de África; el *ginkgo biloba*, indígena de Corea, China y Japón; el *ginseng*, nativo de Manchuria y la Tártara china; la *rhodiola rosea*, que crece en las regiones montañosas del Ártico y Asia. Plantas inaprensibles para el occidental por la dificultad de su extracción y rareza, plantas exóticas al alcance de la mano en forma de cápsulas, jugos o cremas en el interior de un bello frasco de cristal. Sólo hay que cruzar la calle.

Hoy día nos invaden los anuncios de remedios para rejuvenecer, pero a finales del siglo XIX eran también frecuentes, aunque no tuvieran la difusión actual, como es lógico. Entre ellos ganaron popularidad en Europa los remedios basados en el método del doctor Brown Séquard, profesor de Medicina del Colegio de Francia, que aliviaba la anemia, parálisis, impotencia, ataxia locomotriz, la tisis y el cólera, y hacía rejuvenecer a los pacientes con extracto de líquido testicular extraído del perro, aunque hubo también experimentos con el jugo testicular de toros, caballos, monos, machos cabríos, carneros, gatos y conejos, resultando, en orden de eficacia, más conveniente el de monos, perros, carneros, conejo de Indias, macho cabrío, caballo, toro, conejo y gato. En mi siglo, el XX, recordarán la fama de la doctora Ana Aslan con el Gerovital, un compuesto de procaína y ácido benzoico elaborado en Bucarest, la enigmática ciudad de los espías y los balnearios. En la actualidad, en gabinetes de belleza, parafarmacias de grandes superficies, farmacias, tiendas de herboristería, folletos por correo e Internet, los anuncios aseguran el paraíso al alcance de la mano, un paraíso de hombres remotos que aplazan la llegada de esa cosa indigna que es la vejez, de hombres y mujeres que conservan la estética del cuerpo por ser una de las coqueterías más exquisitas de nuestro tiempo, a base de cápsulas de vitamina E, glutatión, carnosina, quercetina, coenzima Q, flavonoides del pellejo de la uva, ácido alfa lipoico, hormona de crecimiento y otras sustancias igual de milagrosas. Desde el punto de vista científico también se han hecho algunos estudios para comprobar si la toma de antioxidantes pudiera prevenir la enfermedad de Alzheimer, ya que en la patogénesis del Alzheimer se generan radicales libres de oxígeno. Dos de los trabajos más citados aparecieron en la revista *JAMA* en el año 2002. El primero, de Engelhart, formaba parte del estudio longitudinal de Rotterdam. Concluía que la ingestión de suplementos con alta cantidad de vitamina C y vitamina E se asociaba a un menor riesgo de Alzheimer en sujetos fumadores y no parecía afectado por el genotipo APOE $\epsilon 4$. El segundo, de Morris, concluía que aumentando la ingestión de vitamina E en la dieta se observaba un menor riesgo de Alzheimer sólo en sujetos con genotipo $\epsilon 4$ negativo. La importancia de este tipo de estudios hay que tomarla con reservas.

Si uno no tiene dinero para comprar esos caros antioxidantes comerciales, pero quiere protegerse de la llegada de la vejez (como se protege de la llegada del invierno) mediante dietas naturales, los expertos en recomendaciones aconsejan tomar a diario vegetales rojos y amarillos, jugos y porciones de frutas cítricas, productos marinos e hígado, aceites vegetales, hojas verdes, nueces, germen de trigo y cereales integrales.

Existen pocas dudas de que la ingestión de frutas y verduras puede disminuir el riesgo de sufrir algunas enfermedades asociadas a la edad, como el cáncer, la enfermedad cardíaca, la degeneración macular y las cataratas. Sin embargo, no hay evidencia suficiente en estudios en humanos sobre la capacidad de los suplementos con antioxidantes para disminuir el riesgo de contraer dichas enfermedades o para disminuir el ritmo del envejecimiento. En el caso de la hormona de crecimiento, uno de los productos de moda, sus promotores intentan vender distintas formas orales o inhaladas, aunque ninguna de ellas ha demostrado ser eficaz. La hormona de crecimiento es un péptido sujeto a la degradación por el ácido gástrico, por lo que las preparaciones orales no pueden ser efectivas. En algunas páginas de la *web* se anuncian compuestos de aminoácidos que –según dicen sus promotores– liberan hormona de crecimiento. Estos compuestos están basados en estudios con arginina intravenosa. La arginina intravenosa aumenta las concentraciones de hormona de crecimiento de manera transitoria (menos de una hora). Es difícil que así se consiga evitar envejecer.

En cuanto a la segunda teoría más popular del envejecimiento, la del reloj biológico, se sabe que los ancianos tienen telómeros más cortos en su piel y células sanguíneas. Los telómeros son esas secuencias repetidas que se encuentran en ambos finales del cromosoma y que, en cada replicación del ADN, sufren un acortamiento. El resultado podría ser la pérdida de genes imprescindibles. Las células eucariotas han desarrollado por evolución una manera de evitarlo por medio de una enzima llamada telomerasa, que añade un segmento de ADN sin significado genético al extremo de cada uno de los filamentos de una doble hélice de ADN. En 1995 un equipo de investigación del Laboratorio de Cold Spring Harbor, en Long Island, Nueva York, publicó que los extremos teloméricos de los cromosomas se van acortando poco a poco, a medida que envejece el organismo. Sin embargo, la biología molecular sigue buscando una explicación de la senescencia. En los animales hay especies que viven mucho tiempo y que tienen, a veces, telómeros más cortos que especies con menor longevidad, lo que indica que probablemente la longitud de los telómeros no es determinante de la duración de la vida. El gen de la telomerasa podría ser denominado «gen de la inmortalidad», ya que la telomerasa hace a las células inmortales, como es el caso del cáncer. Si se confirmara el descubrimiento, es seguro que la industria farmacéutica internacional emprenderá la búsqueda de un producto que estimule la producción de telomerasa en las células humanas. El problema es que si se aumenta el número de divisiones celulares mediante la telomerasa las células pueden formar tumores.

Los tratamientos del futuro puede que incluyan telomerasa, reforzadores cognitivos, hormonas de diseño, antioxidantes y terapia génica. Hasta ahora sólo está probado que la restricción calórica aumenta la longevidad, aunque su efecto es mucho menor cuanto más tarde se inicia esta práctica. Carecemos de estudios en humanos que prueben que funciona: para que la medida sea efectiva los individuos tendrían que adoptar una dieta tan restrictiva, que la mayoría la encontraría intolerable.

Volvamos a las demencias, palabra que inicia el título de la conferencia, y de ella voy a hablar utilizando el término locura. Probablemente la referencia más antigua a la locura haya que encontrarla en la manía y la melancolía. En la Grecia clásica la manía parece haber significado locura en un sentido amplio y general, y, en ocasiones, tenía el significado de locura delirante.

Manía, melancolía y frenitis se convirtieron, gradualmente, en las tres formas tradicionales de locura en la medicina antigua, se catalogaban como enfermedades de la cabeza, las dos primeras, enfermedades crónicas sin fiebre, en contraste con la frenitis, caracterizada como enfermedad aguda, con delirio y sin fiebre. El término *melancolía*, que provenía de *melaine cole*, traducido al latín como *atra bilis* y a las lenguas vernáculas como *bilis negra*, aparece en la obra de Aristóteles en referencia al temperamento melancólico por exceso de bilis negra. Se achacaba al melancólico ser también «loco» y poseer el don de las profecías: el poder de profetizar era un reflejo de las tendencias ilusorias de la persona que sufría de melancolía. Se señalaba que la enfermedad era más frecuente entre los hombres, sobre todo de edad madura. Durante la época medieval persistió la relación entre manía y melancolía. Aparecían juntas en la clasificación de las enfermedades de la cabeza, agrupadas en las dos formas crónicas de la locura, descritas como enfermedades que cursan sin fiebre. La manía implicaba estados psicóticos con excitación, y la melancolía, estados psicóticos de aflicción. Algunos mantenían que la bilis negra «quemada», con el calor que conlleva, era la causa de la manía, mientras que la bilis negra «natural» era la causa de la melancolía. A mediados del siglo XVI un monje y médico inglés, Andrew Boorde, escribe sobre un cierto tipo de locura llamada melancolía: «Esta enfermedad es una enfermedad llena de fantasías, hace pensar que se oye o se ve aquello que no se ve ni oye, y el hombre que tiene esta locura piensa de sí aquello que no puede ser jamás, pues los hay tan fantasiosos que se creen buenos o como Dios, o cosas tales que pertenecen a la presunción o a la desesperación de ser dañado.» En 1585 Andrés Velázquez, un médico de Arcos de la Frontera del que se desconocen datos biográficos, compuso un tratado sobre la melancolía en donde afirma que es «una enajenación de entendimiento o razón, y aunque se han distinguido dos tipos, uno el que todos los médicos llaman melancolía y otro el de la manía o insania, manía y melancolía difieren sólo en más o en menos». Burton (1577-1640), en *Anatomía de la melancolía*, escribe que «la locura se define como un desvarío intenso o un delirio sin fiebre, mucho más violento que la melancolía, lleno de ira y voces, miradas horribles, acciones, gestos, que perturba a los pacientes con mucha más vehemencia tanto en el cuerpo como en la mente, sin temor y tristeza, con fuerza y arrojo tan impetuoso que a veces tres o cuatro hombres no los pueden sujetar».

El período oscurantista de los siglos XVI y XVII resultó muy negativo para las enfermas de melancolía, ya que la enfermedad se asociaba a la locura y la locura a brujería. Muchas mujeres fueron víctimas de las creencias irracionales del público. En el caso de las hechiceras y brujas se trataba casi siempre de enfermas melancólicas, de imaginación perturbada, con delirios y alucinaciones, y proclives a dejarse influir y prestar falsos testimonios. Su mal fue atribuido a la posesión del demonio. Los dementes eran personas poseídas por el demonio.

Según recoge el *Oxford English Dictionary*, el término *demency* aparece por vez primera en 1522, en el texto de una sentencia judicial («le dieron clemencia por sufrir *demency*»). Fue Philippe Pinel, en su *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale* (1801), quien lo incluyó en la clasificación de las enfermedades mentales: manía, melancolía y demencia. A partir de Pinel se generalizó el término. (En el *Vade Mecum* de Hooper, de 1858, se dice que «los súbitos ataques de demencia producen un estado mental cercano a la idiocia». Maudeley señala en 1874 que «cuando la memoria se altera, los sentimientos se apagan y la inteligencia se debilita, se sufre demencia».)

El siglo XVIII fue el siglo de los reformadores de la asistencia a los llamados locos. A la edad de 26 años Vincenzo Chiarugi, que había trabajado en el hospicio de Santa Dorotea de Venecia, propuso al gran duque Leopoldo de Austria, administrador de la provincia de Toscana, que otro hospital de gran tamaño —el viejo Bonifacio— fuese restaurado y que los pacientes psiquiátricos del Santa Dorotea se trasladaran a él. Años más tarde publicó *On insanity*, una obra en tres volúmenes en la que defendía que los asilos no debían utilizarse para aislar a los pacientes, sino para tratarlos. Un mes después del asesinato de Marat, en plena Revolución francesa, el gobierno jacobino llamó a Philippe Pinel para que se hiciese cargo del hospicio de Bicêtre. Imbuido de la psicología de la Ilustración y de la filosofía social progresista adquirida en los elegantes salones de París, Pinel inició una tarea humanitaria y reformista. (La leyenda le atribuye soltar los grilletes de los locos en el Bicêtre, que cambió por camisas de fuerza. El experimento era peligroso, porque Pinel tenía que empezar por obtener el permiso del lugarteniente de Robespierre, un paranoico que sospechaba que aristócratas y enemigos del pueblo se ocultaban entre los dementes). En 1795 abolió las cadenas a los trastornados mentales de la Salpêtrière tras ser nombrado director de esa institución. Su sistema para calmar a los locos se basaba en la aplicación de baños calientes y en tenerlos ocupados en tareas laborales durante el día. Uno de sus alumnos preferidos, Esquirol, fue nombrado administrador del departamento de psiquiatría de la Salpêtrière, y en 1825, médico jefe del asilo del suburbio parisino de Charenton. (Fue en Charenton en donde el marqués de Sade, encerrado allí en dos ocasiones por manifestar síntomas de locura, representó sus obras de teatro con internos del asilo como actores.) Probablemente la teoría más terapéutica de los asilos de Esquirol fue la de comunidad terapéutica: pacientes y médicos vivían en comunidad en el centro psiquiátrico; en la Salpêtrière los pacientes comían en la misma mesa con la familia Esquirol. Según Esquirol, una cuarta parte de los pacientes que sufrían melancolía en la Salpêtrière debían sus problemas a la herencia. («La herencia es la principal causa predisponente de la locura.») Krafft-Ebing, profesor de psiquiatría de Viena entre 1892 y 1902, decía que la locura, cuando finalmente aparece, representa sólo el último eslabón en la cadena psicopática de la herencia constitucional o herencia degenerativa.

El término demencia precoz, utilizado por Kraepelin, ya venía en el libro de Morel *Traité des dégénérescences*, de 1860. Morel estudió a los deficientes mentales internados en el asilo de Mareville, indagando su historial familiar y la influencia de la pobreza y la enfermedad en edad juvenil. (El término fue acuñado como término médico por Pick en 1891.) En la sexta edición de su obra *Psiquiatría*, aparecida en 1899, Kraepelin decidió dividir todos los trastornos mentales en 13 grandes grupos. Dos de ellos sorprendieron a los lectores, puesto que Kraepelin había separado el amplio mundo de los trastornos psicóticos sin causa orgánica evidente en dos campos netamente diferenciados: trastornos con componente afectivo y trastornos sin componente afectivo (componente afectivo se refería al estado de ánimo, bien fuese el paciente depresivo, maníaco o ansioso). Dicha división de la insania hacía sencillo el diagnóstico. Si los enfermos estaban melancólicos o eufóricos, gritaban, se sentían cansados sin motivo o manifestaban cualquier otro signo de depresión o manía, eran clasificados como pacientes maniaco-depresivos. Si eran psicóticos en ausencia de componente afectivo, sufrían demencia precoz.

Los asilos para «alienados» acogían a pobres, vagabundos, deficientes mentales y lunáticos (los sometidos a vicisitudes cósmicas) y, progresivamente, a viejos afectados de demencia senil, alcanzando el porcentaje de estos pacientes seniles, internados en asilos de Europa, la cifra de 24%. La demencia senil fue citada como enfermedad en el *Diccionario de Ciencias Médicas* de Dunlison, allá por el año 1851, descrita como insania de la vejez, una forma de insania moral en la que cambiaba el carácter moral del individuo. A principios del siglo XX la demencia senil era interpretada como un tipo de enfermedad mental asociado a la involución. Tras los trabajos de Alois Alzheimer, el síndrome que él describió fue catalogado como trastorno presenil. La forma senil quedó en aquel tiempo oculta entre los trastornos mentales de depresivos, paranoicos y de pacientes afectados de otros síndromes que acompañaban a la degeneración cerebral del viejo. Resultó un cómodo cajón de sastre. Se aceptaba que la demencia senil era una forma esperada de envejecimiento cerebral por arteriosclerosis, indicador de muerte próxima.

En los años cincuenta Mayer-Gross señalaba que la demencia senil y el envejecimiento normal eran dos entidades cualitativamente diferentes que debían separarse. Larsson afirmó que ningún caso de enfermedad de Alzheimer ocurría en familias de dementes seniles, sugiriendo que dichos trastornos diferían genéticamente. Los cambios patológicos hallados en las autopsias eran más pronunciados en pacientes con enfermedad de inicio temprano, tal vez porque los pacientes jóvenes tienden a vivir más, a pesar del deterioro cerebral, o porque en ellos todos los procesos patológicos son más vigorosos. Así decía Felix Post, pionero de la psicogeriatría, en 1965. Dos años más tarde Martin Roth y el grupo de Newcastle describieron la relación entre la puntuación en los test mentales y la presencia de placas y ovillos neurofibrilares en el cerebro, siendo alta la correlación existente entre puntuación de demencia y más de 12 lesiones por campo microscópico. El hecho fue conocido como teoría del umbral. Significaba que en el envejecimiento normal también aparecían placas y ovillos neurofibrilares en los cerebros, pero en cantidad inferior a 12 lesiones por campo. Parecidas hipótesis de «umbral» fueron expuestas por Roth y otros autores en relación con la demencia multiinfarto y el parkinsonismo. En los años setenta se intentó hacer la distinción entre enfermedad de Alzheimer y demencia por infartos, y se acuñó el término de demencia multiinfarto. (Estudios neuropatológicos meticulosos han demostrado que la enfermedad vascular, en especial la de arterias que nutren a la sustancia blanca, acompaña con frecuencia a las lesiones del Alzheimer.)

Es sabido que en los ancianos es habitual la presencia de lesiones cerebrales. Ha dado la vuelta al mundo el *Nun Study*, el estudio longitudinal que el profesor Snowdon y sus colegas están llevando a cabo en el *Sanders-Brown Center on Aging*, de la University de Kentucky. Se trata de un proyecto de investigación para determinar las causas de las demencias y otros trastornos mentales asociados a la vejez. Desde 1986 el grupo de investigadores que dirige Snowdon ha contado con 678 participantes, todas ellas religiosas de la congregación de las Hermanas de Nuestra Señora, cuyas edades van desde los 75 a los 103 años. Cada religiosa aceptó participar en un examen anual de sus funciones cognitivas y físicas, prestarse a la exploración médica, al análisis de sangre y a que los investigadores tuvieran completo acceso a su historial personal y médico, incluso a donar el cerebro una vez fallecidas, para poder comparar cerebros con Alzheimer con cerebros sanos y descubrir tal vez por qué algunas personas desarrollan la enfermedad de Alzheimer

y otras no. Entre las participantes, la hermana María ha sido considerada el «patrón oro» del estudio, una mujer que presentaba alta puntuación en los test mentales antes de su fallecimiento, a la edad de 101 años. Lo destacable es que en su autopsia se hallaron abundantes placas seniles y ovillos neurofibrilares en el cerebro. Progresivamente se han ido publicando las conclusiones del estudio. Por ejemplo, que una alta capacidad lingüística en la niñez se asocia a una menor probabilidad de sufrir demencia; que una actitud positiva en la vida hace a las personas más longevas; que la escasa educación escolar en la niñez se asocia a mayor incidencia de demencia y menor longevidad; que personas con bajos niveles de ácido fólico en sangre tienen más probabilidad de sufrir enfermedad de Alzheimer u otras demencias; que los niveles altos de vitamina E no parecen proteger de la enfermedad de Alzheimer.

Uno de los objetivos del *Nun Study* fue comprobar si el volumen del hipocampo era un indicador sensible y específico de neuropatología de Alzheimer, independientemente de la presencia o ausencia de trastornos cognitivos y de memoria. Para ello se obtuvieron imágenes de resonancia magnética en las primeras 56 participantes del *Nun Study*, y se llegó a la conclusión de que la medición del hipocampo es útil para identificar a sujetos no dementes que cumplen los criterios neuropatológicos de enfermedad de Alzheimer décadas antes de su manifestación clínica. Otra de las observaciones consistió en analizar el significado de la presencia de placas seniles en el núcleo estriado y el cerebelo, para lo cual se estudiaron cortes cerebrales de 15 personas con función cognitiva normal y cinco con demencia. Revisados los 20 casos en conjunto, la presencia de placas en el estriado era paralela a la presencia de placas en la neocorteza y se relacionaba con bajas puntuaciones en las pruebas de memoria, lo que sugiere que en el estriado aparecen pronto placas seniles en la enfermedad de Alzheimer.

Antes de finalizar quisiera comentar algo sobre la senilidad, sinónimo de decrepitud o pérdida de facultades mentales debido a la vejez, porque senilidad y demencia se han confundido mutuamente y de ambas se ha hecho estereotipo.

Hay problemas de conducta en la persona muy anciana que la gente atribuye a senilidad. Pueden manifestarse como negativismo, apatía, inquietud o irritabilidad. Pueden abocar en episodios de agitación de tono agresivo o en ideas falsas contra los familiares, especialmente de tipo paranoide. Pueden ser episodios esporádicos o continuos. Pueden interferir con la estabilidad del entorno y precipitar la visita al servicio de urgencias o el ingreso hospitalario. Los problemas que plantean estas alteraciones de conducta tienen mucha importancia no sólo por la incertidumbre del pronóstico y la dificultad de manejo, sino porque marcan el inicio del tratamiento con medicación antipsicótica, arma de doble filo, dependiendo de quién dirige a la mano que dispara. Además, está la duda de si se trata del comienzo de una demencia.

Algunos trastornos de conducta tienen relación con la configuración que del espacio y del tiempo hace el anciano, en conflicto con el espacio y el tiempo de los demás. Otros reflejan un estado de permanente ansiedad. La ansiedad es uno de los trastornos menos estudiados y más prevalentes en las personas muy viejas. No ha adquirido la importancia de la depresión o la demencia, tal vez porque la ansiedad se halla ampliamente extendida en la sociedad y es, de alguna manera, aceptada. La ansiedad del octogenario o del nonagenario no se debe a tristeza por dejar esta vida o miedo a la muerte; es efecto de la acumulación de acontecimientos vitales que

en su día fueron asumidos como sucesos críticos. Me refiero a sucesos vitales con alto contenido estresante, como puede ser la muerte de un hijo, la protección continuada a un hijo deficiente mental, la desaparición temprana del cónyuge, recuerdos dolorosos de la guerra, rechazos y heridas en el curso de las relaciones familiares, golpes y miserias de todo tipo que regresan a la conciencia del anciano en la fase más vulnerable de su vida. En ausencia de un trastorno de claro componente patológico, la ansiedad es la máscara de una vejez insatisfecha. Somos el resultado de lo que nos sucede. Muchas conductas alteradas, que podríamos entender como seniles o por senilidad, son consecuencia del grado de satisfacción o insatisfacción vital que siente la persona al final de su vida. De los tres componentes con los que debe ser considerada esta cuestión –el físico, el mental y el interpersonal–, posiblemente el tercero sea el más importante, puesto que se refiere a aspectos cualitativos. Creo que fue magnífica la teoría del confidente, expuesta por Lowenthal y Haven en 1968, explicando que la presencia de una relación de especial confianza entre el anciano y un familiar (el cónyuge, alguno de los hijos, tal vez un nieto, incluso un sobrino) ayuda a mantener el equilibrio emocional del anciano. El confidente alivia al anciano del temor de enfrentarse solo a lo desconocido y le da su mano, que es firme y dulce, porque es la mano del recuerdo.

Bibliografía

- Burton R: *Anatomía de la melancolía*. Madrid: Asociación Española de Neuropsiquiatría, 1997, 1998, 2002.
- Harman D, Holliday R, Meydani M: *Towards prolongation of the healthy life span*. Nueva York: Annals of the New York Academy of Sciences, 1998; 854.
- Jackson SW: *Historia de la melancolía y la depresión*. Madrid: Turner, 1989.
- Marshall P: *La piedra filosofal*. Barcelona: Grijalbo, 2001.
- Sebastián S: *La fuga de Atalanta, de Michael Maier*. Madrid: Ediciones Tuero, 1989.
- Shorter E: *A History of Psychiatry*. Nueva York: John Wiley, 1997.
- The Oxford English Dictionary*. Oxford: Oxford University Press, 1992.

Capítulo 2

El estado del proyecto EURODEM: epidemiología de las demencias en Europa

A. LOBO
P. SAZ
G. MARCOS
J. F. ROY
GRUPO ZARADEMP

Introducción: los primeros estudios EURODEM

El estudio EURODEM (Euro-Demencia) es una investigación epidemiológica multicéntrica europea sobre las demencias. Han participado distintos centros académicos del continente, incluyendo centros españoles, y ha sido coordinada desde el Departamento de Epidemiología de la Universidad Erasmus, de Rotterdam (Holanda). Los primeros estudios, en los que participó el grupo de Zaragoza, se refieren al análisis retrospectivo de los datos existentes entre los años 1980 y 1990 y han tenido un notable impacto internacional.

El primero de ellos se refería a la prevalencia de demencias en Europa en la década comentada, coordinando el estudio A. Hofman. Los objetivos fueron obtener estimaciones específicas, distribuidas por edad y sexo, sobre la prevalencia global de demencias, y estudiar las diferencias transnacionales. Para ello se agruparon las bases de datos y se reanalizaron datos originales procedentes cada uno de los centros. El estudio siguió tres pasos: censo de las bases existentes, recopilación de datos en un formato estandarizado, selección de las bases de datos adecuadas para su contraste, comparación de los patrones de edad y género. De las 23 bases de datos de las muestras europeas consideradas, 12 fueron seleccionadas para su comparación. Solamente fueron incluidos estudios poblacionales en los que la demencia fue definida por criterios del *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders III* (DSM-III) o equivalentes, y en los que todos los sujetos fueron examinados personalmente, excluyéndose las investigaciones que no contaron con los sujetos institucionalizados. Se compararon prevalencias específicas por edad y género, «dentro» y «entre» estudios, y se computaron las prevalencias globales. Aunque las estimaciones de prevalencia diferían «entre» estudios, la distribución general por edad y género fue similar para todos

ellos. Las prevalencias europeas globales para los grupos de edad de cinco en cinco años, de 60 a 94 años, fueron las siguientes: 1, 1,4, 4,1, 5,7, 13, 21,6 y 32,2%, respectivamente. En los sujetos menores de 75 años la prevalencia de demencia fue ligeramente superior en varones que en mujeres, y las cifras de prevalencia casi se duplicaban con cada incremento de cinco años en la edad¹.

En la misma tanda de estudios y en un proyecto coordinado por W. Rocca desde Florencia se reanalizaron y compararon los datos existentes sobre la enfermedad de Alzheimer en ciudades europeas. Se incluyeron para su comparación los estudios que cumplían los siguientes criterios: diagnóstico de demencia según el DSM-III, o equivalente; diagnóstico de enfermedad de Alzheimer según el NINCDS-ADRDA, o equivalente; evaluación individual del caso; tamaño muestral apropiado; inclusión de personas institucionalizadas. De los 23 estudios europeos considerados, sólo seis cumplieron los criterios de inclusión, entre ellos el *Estudio Zaragoza*. Teniendo en cuenta la edad y el sexo, las diferencias en la prevalencia de enfermedad de Alzheimer en Europa no fueron significativas. La prevalencia global europea (por cada 100 habitantes) para los grupos de edad de 30 a 59 años, de 60 a 69, de 70 a 79 y de 80 a 89 años fue, respectivamente, 0,02, 0,3, 3,2 y 10,8. La prevalencia aumentó exponencialmente con la edad, y en determinadas poblaciones fue mucho mayor en mujeres. La prevalencia permaneció estable durante 15 años en uno de los estudios².

En un tercer estudio se seleccionó, reanalizó y comparó información de estudios de prevalencia sobre demencia vascular en Europa. Los criterios de inclusión fueron la definición de demencia de la tercera edición del *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*, o criterios equivalentes; diagnóstico de caso a través de examen (entrevista) individual directa; tamaño de muestra adecuado, e inclusión de personas institucionalizadas. La demencia mixta fue combinada con la demencia vascular. De los 23 estudios considerados sobre demencia, cumplían los criterios de inclusión sólo cinco. La prevalencia específica por edad mostró variaciones más amplias para hombres que para mujeres, y las diferencias fueron mayores en edades geriátricas. La prevalencia aumentó drásticamente en las edades avanzadas, en todos los países, y por lo general fue mayor en hombres; y descendió a lo largo de 15 años en el grupo de edad de 80 a 89 años en una población sueca. En las poblaciones europeas la enfermedad de Alzheimer fue, en general, más común que la demencia vascular. Lamentablemente, se concluyó que es limitado el número de estudios de prevalencia de la demencia vascular en Europa, como en el resto del mundo, y su comparación se ve dificultada por la falta de unos criterios diagnósticos comunes³.

La segunda tanda de estudios EURODEM

La segunda tanda de estudios EURODEM ha sido publicada a partir de 1999, y las investigaciones han sido considerablemente más ambiciosas. En el año 2000 se escribió una monografía, comunicando una serie de informes sobre la frecuencia e impacto de enfermedades neuropsiquiátricas en los ancianos europeos, una investigación transnacional basada en cohortes de poblaciones generales. Los estudios fueron diseñados conjuntamente, con metodología básica acordada, y el mapa de la figura 1 señala los centros participantes. El grupo de Pamplona apor-



Figura 1 Centros participantes en el Estudio EURODEM II.

tó su estudio epidemiológico, y el grupo de Zaragoza contribuyó con su primer estudio, y además con el segundo, la cohorte del proyecto ZARADEMP. Esta investigación documentó la muy alta prevalencia e incidencia de demencias, enfermedad de Parkinson y accidentes cerebrovasculares. En relación con las demencias, se estimó que aproximadamente 3.286.000 personas en la UE la padecen, y que surgen 824.000 nuevos casos cada año ⁴. Algunos estudios concretos se resumen a continuación.

En una nueva investigación sobre la prevalencia de demencia y sus principales subtipos en cohortes en población general europea de edad igual o superior a 65 años, se comparó la prevalencia global; la prevalencia de EA (enfermedad de Alzheimer), y de la demencia vascular (DV). La información fue también agrupada para obtener estimaciones estables (controladas) de la prevalencia específica por edad y sexo. Fueron identificados en 11 cohortes un total de 2.346 casos de demencia leve a moderada. La prevalencia estandarizada (controlada) por edad fue de 6,4% para la demencia global (todos los tipos), 4,4% para la EA y 1,6% para la DV. La prevalencia aumentó progresivamente con la edad: fue de 0,8% en el grupo de 65 a 69 años y del 28,5% en

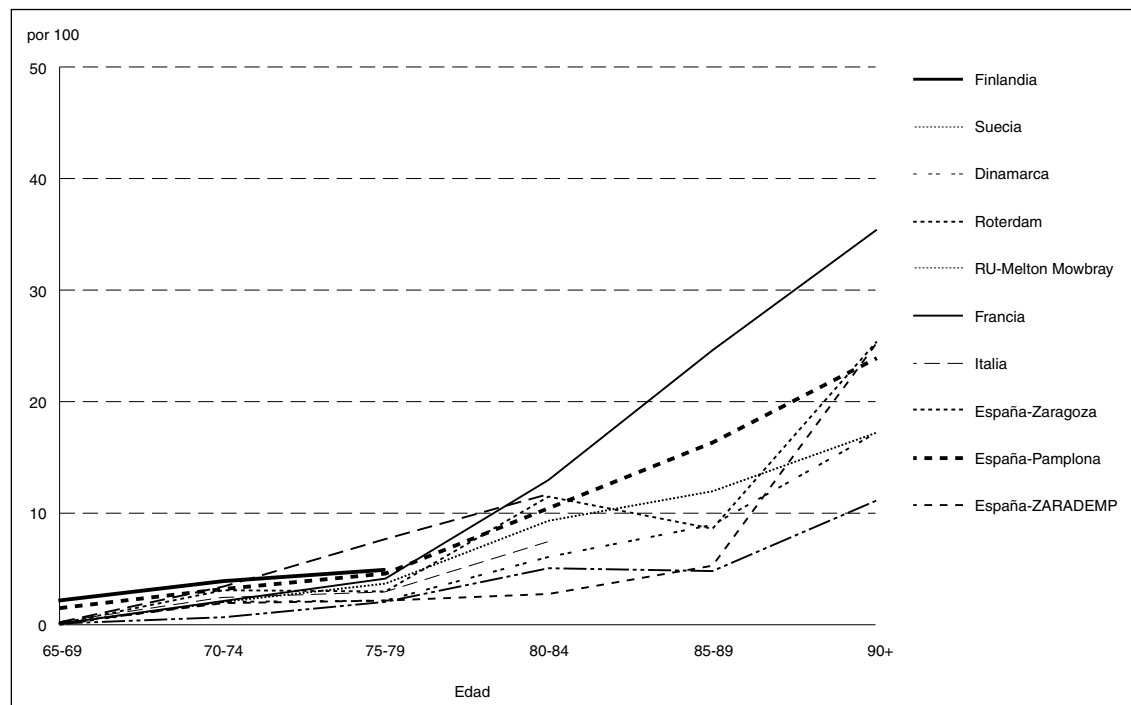


Figura 2 Prevalencia de demencia tipo Alzheimer en Europa (EURODEM Study-II, 1999).

edades iguales o superiores a 90 años. Los valores correspondientes a la EA (53,7% de casos) fueron de 0,6% y 22,2% (fig. 2), y para la demencia vascular (15,8% de casos), 0,3% y 5,2%. La variación de la prevalencia de la EA fue mayor en los varones que en las mujeres. En el subtipo de DV se observó una gran variación transestudios, además de una diferencia de prevalencia entre hombres y mujeres que era edad-dependiente⁵.

Los autores examinaron a continuación la asociación entre la incidencia de demencia y sus subtipos, y la edad, el sexo y el área geográfica de Europa. Se computaron los datos de ocho estudios, llevados a cabo en siete países europeos. La información recogida incluía 835 casos de demencia de leve a moderada intensidad y 42.996 personas-año de seguimiento. En todos ellos se diagnosticó una mayor proporción de casos diagnosticados de EA (60% al 70% de todos los casos de demencia) que de DV. La incidencia de demencia y de EA continuó aumentando con la edad hasta los 85 años, y a partir de esta edad sólo aumentó en mujeres. Hubo una gran variación en las tasas de incidencia de DV. En el análisis conjunto (agrupado) las tasas de incidencia aumentaron con la edad, sin ninguna diferencia sustancial entre hombres y mujeres. Sorprendentemente, las tasas de incidencia de demencia y de EA para edades muy avanzadas fueron mayores en países del noroeste que en países del sur. Este estudio confirma que la EA es el tipo de demencia más frecuente para todas las edades y que, entre los de edad muy avanzada, hay una mayor incidencia de EA en mujeres que en hombres. Finalmente se concluye que podría haber diferencias regionales reales en la incidencia de demencia⁶.

Puesto que el efecto de la demencia en la esperanza de vida y la institucionalización en población geriátrica es de importancia para la planificación de recursos, así como para los pacientes y sus cuidadores, se estudió también el «pronóstico» de estos trastornos. Los autores muestran un reanálisis comparativo de nueve estudios en población general, realizados en ciudades europeas, para comparar casos de demencia con no casos en relación con el riesgo y momento de mortalidad y de institucionalización. En el estudio de base tanto los casos prevalentes como los incidentes tenían mayor probabilidad de estar institucionalizados, y también de ser eventualmente institucionalizados en el período de seguimiento. Además, los casos prevalentes tenían aproximadamente doble riesgo de muerte que los no casos, y, entre los individuos diagnosticados de demencia, la supervivencia para los hombres fue considerablemente menor que para las mujeres, dentro del mismo grupo de edad⁷.

Se han comunicado también datos sobre la prevalencia de la enfermedad de Parkinson en las ciudades europeas⁸, sobre el pronóstico de la misma enfermedad⁹ y sobre la frecuencia de accidentes cerebrovasculares¹⁰ y su pronóstico¹¹. En conjunto, editores independientes han considerado de gran valor estos datos, tanto desde el punto de vista etiológico de las enfermedades revisadas, y en concreto de la demencia, como desde el punto de vista de la organización de recursos asistenciales¹².

Con mayor perspectiva etiológica, el grupo EURODEM ha estudiado, además, tasas y factores de riesgo de demencia y EA. En concreto, Launer y cols.¹³ formularon como objetivo investigar el riesgo de esta enfermedad asociado con la historia familiar de demencia, el género femenino, bajos niveles de formación, el consumo de tabaco y los traumatismos craneoencefálicos. El contexto era el siguiente: estos factores putativos han sido identificados en estudios sincrónicos, pero tales estudios están sujetos a sesgos, debido a diferencias sistemáticas entre pacientes y sujetos de control, en relación con la supervivencia y los factores de recuerdo. El método utilizado fue el siguiente: los autores realizaron un análisis agrupado de cuatro estudios prospectivos en población general, de sujetos de 65 o más años, con 528 casos de demencia incidente y 28.768 personas-año de seguimiento. Los pacientes fueron detectados realizando un *screening* a la cohorte total con pruebas cognoscitivas breves, seguido de una evaluación diagnóstica de aquellos que fallaron en las pruebas de *screening*. La demencia fue diagnosticada con el DSM-III-R, y la EA fue diagnosticada de acuerdo con los criterios del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders* y de la *Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*. Las tasas de incidencia y el riesgo relativo (95% IC) expresan la asociación de un factor de riesgo de demencia.

Se obtuvieron los siguientes resultados: las tasas de incidencia de demencia y EA fueron similares «entre» estudios. La incidencia de EA aumentó con la edad. A los 90 años de edad y mayores de 90 años la incidencia fue del 63,5 por 1.000 personas-año (95% IC, 49,7-81,0). El género femenino, ser fumador actual (con mayor intensidad en varones) y un bajo nivel de formación (con mayor intensidad en mujeres) incrementaba el riesgo de EA de modo estadísticamente significativo. Un historial de traumatismo craneoencefálico con pérdida de consciencia y una historia familiar de demencia no incrementaron significativamente el riesgo. Se concluyó que, contrariamente a informes previos, el traumatismo craneoencefálico no es un factor de riesgo para EA, y fumar no protege contra la misma enfermedad; que la asociación entre la historia

familiar y el riesgo de EA fue más débil que lo estimado previamente en estudios transversales, y que es probable que el género femenino modifica el riesgo de EA, pudiendo ser debido tanto a factores biológicos como conductuales¹³.

Finalmente, el Grupo EURODEM, hasta el momento, ha estudiado también diferencias de género en la incidencia de EA y de DV¹⁴. Partía de antecedentes de estudios previos que sugieren que las mujeres tienen mayor riesgo de padecer demencia que los hombres. Sin embargo, consideró que estos estudios incluyen muestras pequeñas, particularmente en los grupos de edad más avanzada, cuando la incidencia de demencia es mayor. Los métodos fueron los siguientes: se llevó a cabo un análisis agrupado de cuatro estudios de cohortes prospectivos en población general; la muestra incluyó personas de edad igual o superior a 65 años, 528 casos de demencia incidente y 28.768 personas-año de seguimiento. Los casos incidentes fueron identificados en un procedimiento de dos fases en el que a la cohorte total se le realizó un *screening* de deterioro cognoscitivo, y los que resultaron como positivos se sometieron a una valoración diagnóstica detallada. La demencia y los principales subtipos de Alzheimer y DV fueron diagnósticas basándose en las guías internacionales comentadas en el estudio anterior. Se calcularon las tasas de incidencia ajustadas por edad y sexo, y los riesgos relativos y acumulados de la demencia total, EA y DV, usando análisis log-lineal y regresiones de Poisson.

Los resultados se resumen como sigue: hubo diferencias de género significativas en la incidencia del Alzheimer, después de los 85 años de edad. A los 90 años la tasa fue de 81,7 por 1.000 personas-año (95% CI, 63,8-104,7) en mujeres y 24 por 1.000 personas-año (95% CI, 10,3-55,6) en hombres. No hubo diferencias de género en las tasas o en el riesgo de padecer DV. El riesgo acumulado de que mujeres de 65 años desarrollasen EA a la edad de 95 años fue de 0,22, comparado con 0,09 para los hombres. El riesgo acumulado de desarrollar DV a la edad de 95 años era similar para hombres y mujeres (0,04). Se concluyó así: comparadas con los hombres, las mujeres tienen mayor riesgo de padecer EA, pero no hay diferencias de género en el riesgo de padecer DV¹⁴.

En el momento actual se está continuando el proceso de análisis de la información, que incluye el análisis conjunto de datos acerca de enfermedad de Alzheimer y de demencia vascular.

Agradecimientos

A todos los autores del presente capítulo y miembros del grupo ZARADEMP: Sergio Aznar, Ricardo Campos, Concepción de la Cámara, José Luis Día, Antonio Lobo-Escolar, Andrés Martín, José Ángel Montañés, Francisco Morales, Luis Fernando Pascual, Carmelo Pelegrín, Bernardo Quetglás, Miguel Ángel Quintanilla, Tirso Ventura, Maite Aránzazu Zapata.

A los autores del grupo de Pamplona, J. M. Martínez-Lage y J. M. Manubens, que también han contribuido con sus datos originales incluidos en este artículo.

El estudio Zaragoza fue posible gracias a la financiación del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS, expediente n.º 89/0524). El proyecto ZARADEMP ha sido posible gracias a la financiación de los siguientes organismos: Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología

(CICYT, expediente n.º SAF93-0453) y Fondo de Investigación Sanitaria (FIS, expedientes n.ºs 94/1562, 97/1321E y 98/0103).

Bibliografía

1. Hofman A, Grobbee DE, de Jong PTVM, van den Ouweland FA: Determinants of disease and disability in the elderly: The Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol* 1991; 7:403-422.
2. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, y cols.: Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. *Ann Neurol* 1991; 30:381-390.
3. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, y cols.: The prevalence of vascular dementia in Europe factors and fragments from 1980-1990 studies. *Ann Neurol* 1991; 30:817-824.
4. Launer LJ, Hofman A: Frequency and impact of neurologic diseases in the elderly of Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54(supl. 5):S1-S3.
5. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, y cols.: Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population based cohorts. *Neurology* 2000; 54(supl. 5):S4-S9.
6. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, y cols.: Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population based cohorts. *Neurology* 2000; 54(supl. 5):S10-S15.
7. Jagger C, Andersen K, Breteler MMB, y cols.: Prognosis with dementia in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54(supl. 5):S16-S20.
8. De Rijk, Launer LJ, Berger K, y cols.: Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population based cohorts. *Neurology* 2000; 54(supl. 5):S21-S23.
9. Berger K, Breteler MMB, Helmer C, y cols.: Prognosis with Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54(supl. 5):S24-S27.
10. Di Carlo A, Launer LJ, Breteler MMB, y cols.: Frequency of stroke in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54(supl. 5):S28-S33.
11. Schmidt R, Breteler MMB, Inzitari D, y cols.: Prognosis with stroke in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54(supl. 5):S34-S37.
12. Rocca W: Dementia, Parkinson's disease, and stroke in Europe: A commentary. *Neurology* 2000; 54(supl. 5):S38-S40.
13. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, y cols.: Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*, 1999; 52:78-84.
14. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, y cols.: Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia. *Neurology*, 1999; 53:1992-1997.

Bibliografía (no citada en el texto)

1. Launer LJ, Brayne C, Dartigues JF, Hofman A (eds.): European studies on the incidence of dementing diseases. EURODEM incidence. *Neuroepidemiology* 1992; 11(supl. 1):1-122.
2. De Rijk M, Tzourio C, Breteler MMB, y cols.: Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:10-15.

3. Grobbee DE, Koudstaal PJ, Bots ML, y cols.: Incidence and risk factors of ischaemic and haemorrhagic stroke in Europe. EUROSTROKE: a collaborative study among research centers in Europe. Rationale and design. *Neuroepidemiology* 1996; 15: 291-300.
4. Launer LJ, Oudkerk M, Berger K, y cols.: Cardiovascular risk factors for dementia: CASCADE design and objectives. *Neuroepidemiology* 2000; 19:113-120.
5. Koivisto K: *Population-based dementia screening program in the city of Kuopio, eastern Finland* [thesis]. Kuopio: Department of Neurology, University of Kuopio, 1995.
6. Fratiglioni L, Viitanen M, Backman L, Sandman PO, Winblad B: Occurrence of dementia in advanced age: the study design of the Kungsholmen Project. *Neuroepidemiology* 1992; 11(supl. 1):29-36.
7. Andersen K, Lolk A, Nielsen H, Andersen J, Olsen C, KraghSorensen P: Prevalence of very mild to severe dementia in Denmark. *Acta Neurol Scand* 1997; 96:872-877.
8. Schmidt R, Lechner H, Fazekas F, y cols.: Assessment of cerebrovascular risk profiles in healthy persons: definition of research goals and the Austrian Stroke Prevention Study. *Neuroepidemiology* 1994; 13: 308-313.
9. Trenkwalder C, Schwarz J, Gebhard J, y cols.: Starnberg trial on epidemiology of parkinsonism and hypertension in the elderly. *Arch Neurol* 1995; 52:1017-1022.
10. Clarke M, Jagger C, Anderson J, Battcock T, Kelly F, Campbell Stern M: The prevalence of dementia in a total population: the comparison of two screening instruments. *Age Ageing* 1991; 20:396-403.
11. Saunders PA, Copeland JRM, Dewey ME, Larkin BA, Scott A: ALPHA. The Liverpool MRC study of the incidence of dementia and cognitive decline. *Neuroepidemiology* 1992; 11(supl. 1):44-47.
12. Gagnon M, Letenneur L, Dartigues JF, y cols.: The validity of the Mini-Mental State Examination as a screening instrument for cognitive impairment and dementia in French elderly community residents. *Neuroepidemiology* 1990; 9:143-150.
13. Manubens JM, Martínez-Lage JM, Lacruz F, y cols.: Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona, Spain. *Neuroepidemiology* 1995; 14:155-164.
14. Lobo A, Saz P, Marcos G, DÍa JL, de la Cámara C: The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European population. The Zaragoza Study. *Arch Gen Psychiatr* 1995; 52:497-506.
15. Lobo A, Saz P, Marcos G, Morales F: Incidence of dementia and other psychiatric conditions in the elderly: Zaragoza Study. *Neuroepidemiology* 1992; 11(supl. 1):52-56.
16. Maggi S, Zucchetto M, Grigoletto F, y cols.: The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA): design and methods. *Aging Clin Exp Res* 1994; 6:464-473.

Capítulo 3

Novedades neuropatológicas en la enfermedad de Alzheimer y en otras demencias afines. Papel de kinasas en taupatías y α -sinucleinopatías

I. FERRER ABIZANDA

B. PUIG

Introducción

Una aproximación nueva en la comprensión y clasificación de las enfermedades neurológicas parte de la descripción de **proteínas acumuladas** predominantes en distintos compartimientos del sistema nervioso. Otra deriva del conocimiento de **genes alterados patogénicos** y asociados a determinada enfermedad. Ambas aproximaciones son válidas y útiles desde un punto de vista no sólo instrumental, sino también conceptual. Sin embargo, su aplicación no siempre es fácil y, ocasionalmente, incluso el resultado puede ser confuso.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un paradigma en estos aspectos. En la (EA) existe una acumulación de **amiloide** β A4 en el parénquima cerebral y en las paredes de los vasos. Estos depósitos explican las placas seniles, los depósitos subpiales de amiloide, la angiopatía amiloidea y los depósitos perivasculares, además de otros depósitos menores. En este aspecto la EA es una **amiloidopatía**, término que implica depósito anormal de amiloide. También la EA se caracteriza por la acumulación de proteína *tau* altamente fosforilada en las neuronas con degeneración neurofibrilar, en las neuritas distróficas alrededor de los depósitos de amiloide, dando lugar a la variedad de placas seniles denominadas placas neuríticas y a los hilillos del neuropilo, además de acumulaciones neuronales aparentemente previas a la formación de madejas neurofibrilares (*tangles*, en terminología inglesa), que reciben el nombre de neuronas *pre-tangle*. Bajo este punto de vista, la EA es una **taupatía**, término que agrupa distintas enfermedades con depósito anormal de *tau* altamente fosforilada. Además, la EA muestra depósitos anormales de α -sinucleína en

neuronas del núcleo amigdalino. El depósito de α -sinucleína es el criterio principal para definir una α -**sinucleinopatía**, término que engloba a la enfermedad de Parkinson (PD), a la enfermedad de cuerpos de Lewy difusa (demencia con cuerpos de Lewy: DCL) y a la atrofia multisistémica. Cabe señalar que la EA se considera una amiloidopatía y una tauopatía, pero no una α -sinucleinopatía. Por otra parte, los estudios genéticos han permitido conocer que ciertas formas de EA de inicio precoz se asocian a mutaciones de unos genes diana, el gen del precursor del amiloide (APP) en el cromosoma 21, el gen de la presenilina 1 (PS1) en el cromosoma 14 y el gen de la presenilina 2 (PS2) en el cromosoma 1. Estos datos configuran a la EA como una enfermedad cuyo origen puede deberse a mutaciones de distintos genes. Además de ello, la aparición y evolución de la EA está modulada por los productos de otros genes, entre los cuales se encuentran la apolipoproteína E alelo $\epsilon 4$ (APOE $\epsilon 4$) y la cistatina C. Cabe especular acerca de la mejor definición, en los próximos años, de factores multigénicos que actúan en la EA. Curiosamente, no se han descrito mutaciones en el gen de la *tau* en pacientes con EA, aunque existen numerosos estudios de tauopatías familiares, previamente conocidas como demencias frontotemporales o síndromes frontotemporales y extrapiramidales ligados al cromosoma 17, que se deben a diferentes mutaciones del gen de la *tau*, localizado en dicho cromosoma.

A pesar de estas aparentes dificultades, la identificación de las proteínas anormales ha significado un estímulo por descubrir los mecanismos por los que se produce tal acumulación y, por tanto, ha contribuido de una manera crucial a aumentar nuestro conocimiento de los mecanismos que regulan la degeneración neuronal en estas enfermedades.

Tauopatías

El término de tauopatía incluye un número de enfermedades con acumulación anormal de *tau* altamente fosforilada en neuronas y en células gliales. Además de la EA, que en este sentido es una enfermedad *mixta*, las tauopatías mejor definidas son la enfermedad de Pick (EPi), la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la degeneración córtico basal (DCB), la enfermedad de los granos argirófilos (EGA) y las tauopatías familiares ligadas a mutaciones en el gen de la *tau* (fig. 1). La patología de tipo Alzheimer en el síndrome de Down, la demencia con sólo degeneración neurofibrilar (*dementia with only tangles*) y la demencia pugilística tienen mecanismos patogénicos muy semejantes a los que ocurren en la EA. Finalmente, otras tauopatías son más raras en nuestro medio, como el síndrome de demencia-parkinsonismo-esclerosis lateral amiotrófica de Guam; mientras que hay depósito anormal de *tau* en otras enfermedades definidas por otros criterios preponderantes, como es la enfermedad de Niemann-Pick o la distrofia miotónica¹⁻⁶.

La distribución y extensión regional de la acumulación de la proteína *tau* fosforilada en la EA ha permitido distinguir distintos estadios de la enfermedad. En los estadios I y II la degeneración neurofibrilar se limita a la corteza entorrinal, mientras que en los estadios III y IV se extiende al hipocampo y cortezas límbicas. En los estadios V y VI la afectación es neocortical, con abundantes neuronas con degeneración neurofibrilar e hilillos del neuropilo, además de neuritas distróficas de las placas seniles en todas las regiones corticales. El compromiso del tronco del

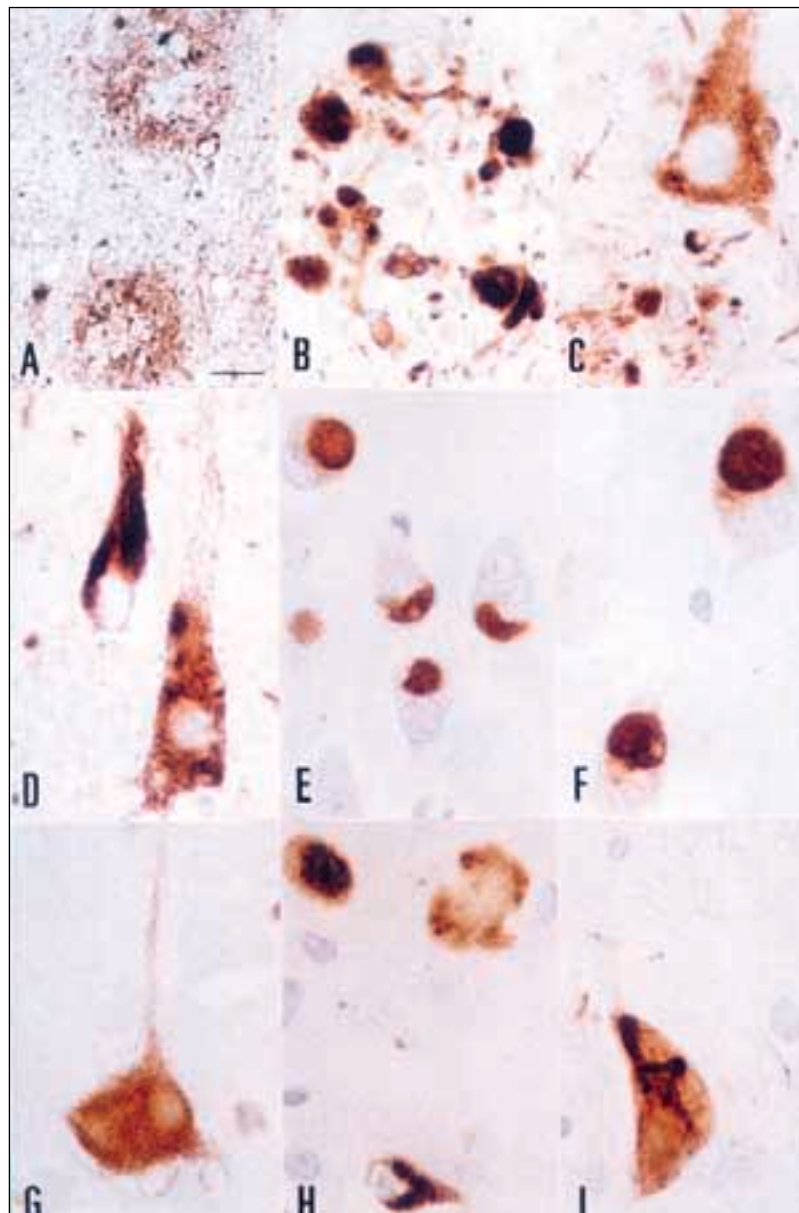


Figura 1 Inmunohistoquímica para *tau* fosforilada en la enfermedad de Alzheimer (EA) (A-D), enfermedad de Pick (EPi) (E, F) y en la parálisis supranuclear progresiva (PSP) (H, I); e inmunoreactividad para α B-cristalina en una neurona acromática cortical en la degeneración corticobasal (DCB) (G). Se observa marcada inmunoreactividad para *tau* fosforilada en las neuritas distróficas de las placas seniles (A, B), y en neuronas *pre-tangle* y en neuronas con degeneración neurofibrilar (C, D) en la EA. Asimismo, los cuerpos de Pick son fuertemente inmunoreactivos en el hipocampo y en la circunvolución dentada (E, F) en la EPi. También las neuronas con degeneración neurofibrilar en el diencéfalo y en núcleos del tronco del encéfalo son inmunoreactivas para *tau* fosforilada (H, I) en la PSP. La inmunoreactividad para α B-cristalina ocupa el citoplasma y parte de la dendrita apical en las neuronas acromáticas de la DCB. Secciones de parafina, contrastadas con hematoxilina; A, barra = 25 micras; B-I, barra en I = 10 micras.

encéfalo es variable, pero usualmente hay degeneración neurofibrilar en la región periacueductal, locus ceruleus y núcleos reticulares ya en los estadios intermedios de la EA. La acumulación de *tau* fosforilada en las células gliales es poco evidente en la EA.

Las claves neuropatológicas de la EPi son atrofia frontotemporal severa con pérdida neuronal y gliosis, junto a inclusiones neuronales características denominadas cuerpos de Pick en neuronas de la circunvolución dentada y de la capas neuronales del hipocampo propio, corteza entorrinal y perirrinal, y neocórtex. Los cuerpos de Pick y neuronas con dilataciones citoplásmicas contienen *tau* anormalmente fosforilada. Existe, además, depósito de *tau* fosforilada en astrocitos y en células oligodendrogiales, formando estas últimas los llamados cuerpos en espiral o *coiled bodies*.

Las alteraciones neuropatológicas más importantes en la PSP son pérdida neuronal y gliosis en distintos núcleos del tronco del encéfalo y del diencefalo, junto a depósitos neuronales difusos de *tau* fosforilada (*pre-tangles*) y neuronas con degeneración neurofibrilar en numerosos núcleos del tronco del encéfalo y diencefalo, así como en neuronas corticales en fases avanzadas de la enfermedad. Existe, además, depósito de *tau* fosforilada en astrocitos, dando lugar a los llamados astrocitos con mechones o *tufted astrocytes*, y depósitos en oligodendrocitos o *coiled bodies*.

Las alteraciones neuropatológicas distintivas de la DCB son las neuronas balonadas acromáticas en la corteza cerebral, neuronas con acumulaciones de neurofilamentos fosforilados y de α B-cristalina, pero con poca *tau* fosforilada, y los depósitos de *tau* fosforilada en neuronas y en células gliales de la corteza cerebral, núcleos diencefálicos, sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y tronco del encéfalo. Unas formas específicas de depósito de *tau* fosforilada en la DCB son las placas astrocitarias, mientras que los *coiled bodies* son semejantes a los encontrados en otras taupatías. La pérdida neuronal es marcada en la corteza cerebral y se puede acompañar de espongiosis y de gliosis muy severa; también hay pérdida neuronal marcada en los núcleos diencefálicos y en el tronco del encéfalo.

Los cambios característicos de la EGA son los gránulos del neuropilo (prolongaciones neuríticas y terminales sinápticos), que se tiñen con sales de plata (de ahí el término de argirófilos) y que acumulan *tau* fosforilada en el hipocampo, corteza entorrinal, amígdala y corteza cingular, así como neuronas de tipo *pre-tangle* en el hipocampo, corteza entorrinal y amígdala, y neuronas balonadas (semejantes a las neuronas acromáticas de la DCB) en la amígdala y en la corteza entorrinal. Existe, aquí también, depósito de *tau* fosforilada en astrocitos y en oligodendrocitos. Frecuentemente existen cambios de EA estadios I-IV en la EGA. También se ha descrito asociación con PSP y con DCB (además de asociación con otras enfermedades como DCL).

Las taupatías familiares asociadas a mutaciones del gen de la *tau* pueden presentar fenotipos distintos que comportan cambios parecidos a la PSP o a la DCB. En la mayoría de las ocasiones se encuentran depósitos de proteína *tau* fosforilada en neuronas de la corteza cerebral, núcleos estriados, tálamo, núcleo de Meynert, subtálamo, amígdala y tronco del encéfalo, así como depósitos más o menos masivos de *tau* fosforilada en células gliales, astrocitos y oligodendrocitos en distintas regiones cerebrales.

Estos cambios distintivos, así como las manifestaciones clínicas diferenciales en las distintas taupatías, indican que éstas son enfermedades distintas con poblaciones neuronales y gliales

particularmente vulnerables a cada enfermedad. No solamente se refiere esto a los aspectos clínicos y neuropatológicos; también las características bioquímicas de la *tau* fosforilada son distintas en las diferentes taupatías.

Para comprender mejor estas características es preciso conocer que, en condiciones fisiológicas, existen seis isoformas de la proteína *tau* resultantes del ensamblaje alternativo (*alternative splicing*) del gen de la *tau*. Estas seis formas se producen como resultado de la expresión o no de las secuencias codificadas por los exones 2 y 3, y por el número de repeticiones (R1-R4) o (R1-R3 y R4) de la región terminal carboxilíca codificada por el exon 10. Así, hay tres isoformas con cuatro repeticiones (formas 4R: 2+, 3+, 10+; 2+, 3-, 10+; 2-, 3-, 10+) y tres isoformas con tres repeticiones (formas 3R: 2+, 3+, 10-; 2+, 3-, 10-; 2-, 3-, 10-). La forma más pequeña (352 aminoácidos: 2-, 3-, 10-) se encuentra sólo en el cerebro fetal.

En la EA existe fosforilación de las isoformas 4R y 3R. En la PSP, DCB y EGA hay fosforilación predominante de las isoformas 4R; mientras que en la EPi hay predominio de fosforilación de las formas 3R. En las taupatías familiares el patrón es variable; en algunas familias predominan formas fosforiladas 4R y 3R; en otras, mayoritariamente 4R; en otras, preferentemente 3R. Ello se traduce en patrones de bandas de *tau* fosforilada característicos para cada enfermedad en los *Western blots* de fracciones enriquecidas en filamentos anormales. La EA se traduce en un patrón de cuatro bandas de 72/74, 68, 64 y 60 kDa. La PSP, DCB y EGA, en un patrón de dos bandas de 68 y 64 kDa. La EPi, en un patrón de dos bandas de 64 y 60 kDa. Finalmente, los patrones encontrados en taupatías familiares pueden corresponder a cualquiera de los tipos anteriores y también a patrones propios en alguna taupatía particular. Los *Western blots* de las fracciones desfosforiladas permiten descubrir las isoformas 4R y 3R que originan las bandas fosforiladas de *tau*⁷⁻¹⁶.

Taupatías y mecanismos de fosforilación de *tau*

Existen 77 lugares posibles de fosforilación de *tau*, y se conocen algo más de 30 lugares ciertos de fosforilación. Los diferentes lugares de fosforilación de *tau* dependen de la actuación de diferentes kinasas y fosfatasa, y tienen implicaciones en la unión de *tau* con microtúbulos y con otras proteínas del citoesqueleto, así como en la interacción de *tau* con proteínas de otras organelas citoplásmicas y con proteínas de las membranas plasmática y nuclear.

Distintos estudios *in vitro* han mostrado la capacidad de diferentes kinasas en fosforilar *tau*. Así, entre otras, la familia de las kinasas activadas por mitógenos (MAPK); kinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1, ERK2); kinasa sintasa de glucógeno 3 (GSK3); kinasas dependientes de ciclinas cdk2 y cdk5; kinasa *tau*-tubulina; kinasas activadas por estrés (SAPK); kinasa c-Jun N terminal (JNK) y kinasa p-38 (p-38); kinasa reguladora de la afinidad al microtúbulo (MARK); proteína kinasa II dependiente de calcio y calmodulina (CaMK II); caseína kinasa II, y kinasa dependiente de AMP cíclico (PKA).

Recientemente diferentes estudios han mostrado la posible implicación de algunas de estas kinasas en la fosforilación de *tau* en la EA y en otras taupatías. Estos estudios han permitido

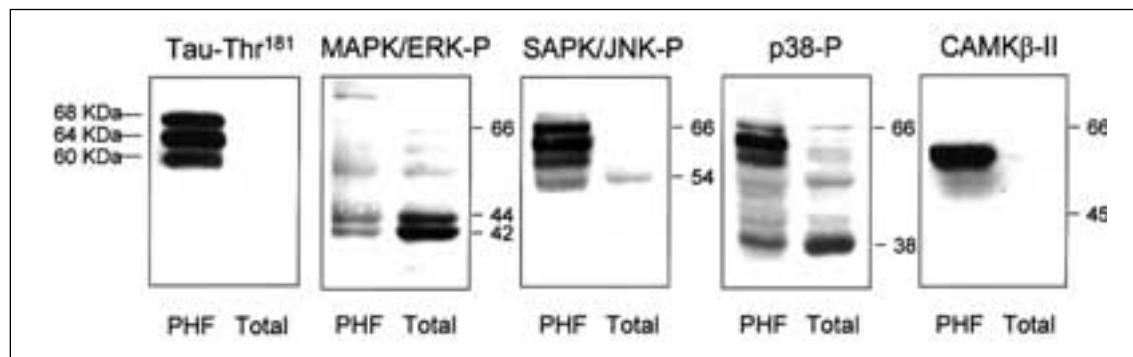


Figura 2 *Western blots* de homogenados totales (total) y de fracciones insolubles con sarcosil (PHF) en la enfermedad de Alzheimer utilizando anticuerpos anti-*tau* Thr¹⁸¹ (Tau-Thr¹⁸¹), y anticuerpos dependientes de fosforilación para MAPK/ERK Tyr²⁰⁴ (MAPK/ERK-P), SAPK/JNK Thr¹⁸³/Tyr¹⁸⁵ (SAPK/JNK-P) y p38 Thr¹⁸⁰/Tyr¹⁸² (p38-P), y CaMKβ-II. Se observan tres bandas de 68, 64 y 60 kDa en la fracción PHF incubada con Tau-Thr¹⁸¹. No se observa señal en los homogenados totales, indicando acumulación de *tau* fosforilada en las fracciones PHF. Se observa una reducción de MAPK/ERK-P en las fracciones PHF cuando se compara con los homogenados totales; en ambos casos se distinguen dos bandas de 44 y 42 kDa correspondientes a fosfo-ERK-1 y fosfo-ERK-2. Sin embargo, las fracciones PHF se encuentran muy enriquecidas en SAPK/JNK-P, p38-P y CaMKβ-II cuando se comparan con los homogenados totales. En las fracciones PHF, SAPK/JNK-P se caracteriza por varias bandas de 54, 60, 64 y 66 kDa; mientras que p38-P, por varias bandas de 60, 64 y 68 kDa. En los homogenados totales SAPK/JNK-P y p38-P se distinguen por una banda de 54 kDa y 38 kDa, respectivamente. CaMKβ-II se encuentra en forma de una banda única en la fracción PHF, pero no en homogenados totales.

elucidar los mecanismos involucrados en la fosforilación anormal de *tau* en estas enfermedades. Ello se ha realizado mediante técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos que reconocen las formas no fosforiladas y formas fosforiladas en lugares específicos (que frecuentemente son las formas activas) de las diferentes quinasas; mediante técnicas de *Western blot* en homogenados cerebrales totales y en fracciones enriquecidas en filamentos anormales; mediante estudios de posible activación de las correspondientes quinasas, y mediante el examen de la actividad específica de kinasa (fosforilación de sustratos específicos) y de la capacidad de fosforilación de *tau* recombinante de fracciones enriquecidas en filamentos anormales e inmunoprecipitadas con anticuerpos para determinada kinasa (fig. 2).

Se ha descubierto fuerte inmunorreactividad para MAPK/ERK fosforilada (MAPK/ERK-P) en neuronas con depósitos anormales de *tau* en la EA, y en neuronas y en células gliales inmunorreactivas para *tau* en PSP, DCB, EPi y EGA. Ello se acompaña de aumento de la expresión total de MAPK/ERK-P, formas ERK1-P y ERK2-P, visualizada con *Western blot* en los cerebros de pacientes con estas enfermedades. Asimismo, se ha documentado aumento de actividad de Ras, activador de la vía MAPK/ERK en el cerebro de pacientes con EA. La distribución de la expresión de MAPK/ERK-P parece señalar una implicación de esta kinasa en la fosforilación temprana de *tau*¹⁶⁻²⁰.

Se ha demostrado, también, fuerte expresión de las formas activas de las quinasas de estrés SAPK/JNK-P y p-38-P en neuronas con degeneración neurofibrilar y en neuritas distróficas en la EA, y en neuronas y en células gliales con depósitos anormales de *tau* fosforilada en EPi, PSP, DCB y EGA (fig. 3). Asimismo, se ha observado inmunorreactividad para SAPK/JNK-P y

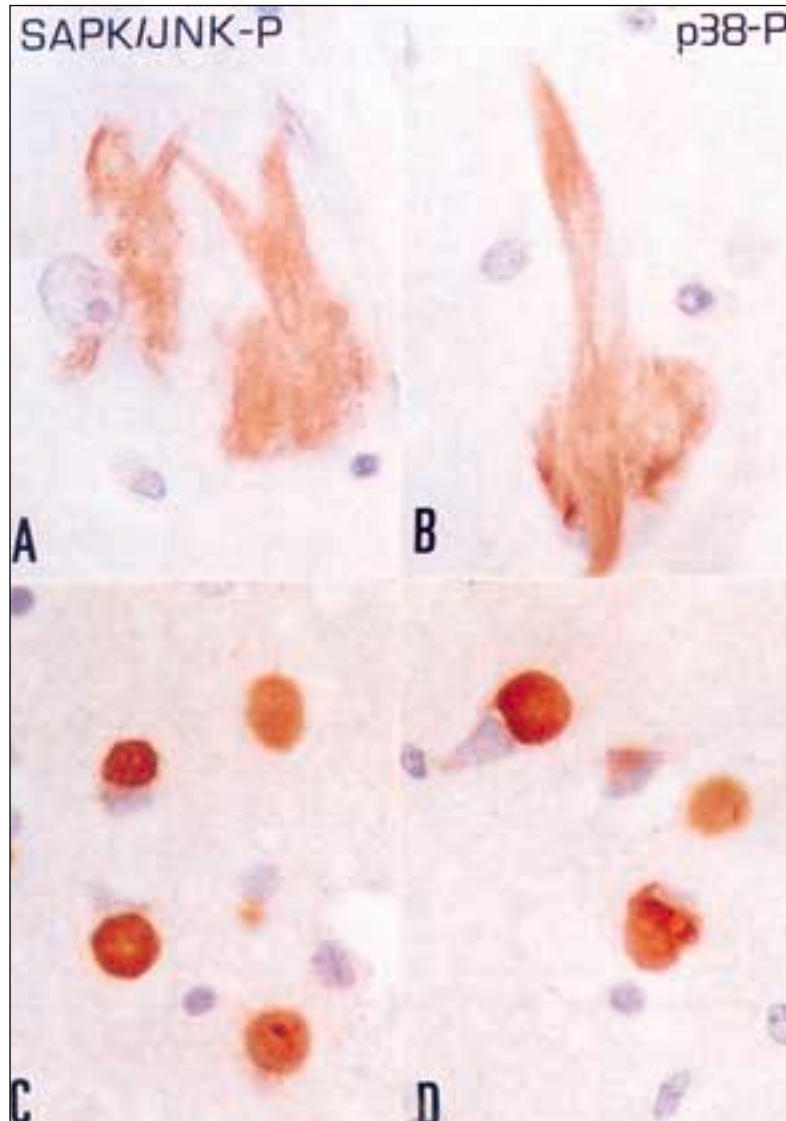


Figura 3 Inmunohistoquímica para SAPK/JNK-P (A, C) y p38-P (B, D) en la enfermedad de Alzheimer (A, B) y en la enfermedad de Pick (C, D). Las madejas neurofibrilares y los cuerpos de Pick se tiñen fuertemente con anticuerpos anti-SAPK/JNK-P y p38-P. Secciones de parafina contrastadas con hematoxilina, barra = 10 micras.

p-38-P en los granos argirófilos y en las neuronas balonadas de la amígdala y de la corteza entorrinal en la EGA. Es importante señalar que existe estrés oxidativo en la EA y que el estrés oxidativo precede a la aparición de patología *tau*. En esta misma línea, se ha demostrado activación de kinasas que activan, a su vez, SAPK/JNK en la EA. Todo ello sugiere una importante implicación de las kinasas de estrés en la fosforilación excesiva de *tau* en la EA y en otras taupatías^{16,21-25}.

Se ha observado expresión de CaMK II en las acumulaciones de filamentos pareados (correlatos ultraestructurales de la degeneración neurofibrilar) en la EA, y expresión aumentada de CaMK II en fracciones enriquecidas en filamentos fosforilados en EA y en EPI. Sin embargo, la expresión de CaMK II es muy baja, si es que existe, en las células gliales. Esto hace suponer que CaMK II probablemente no está implicada en la fosforilación de *tau* de las células gliales.

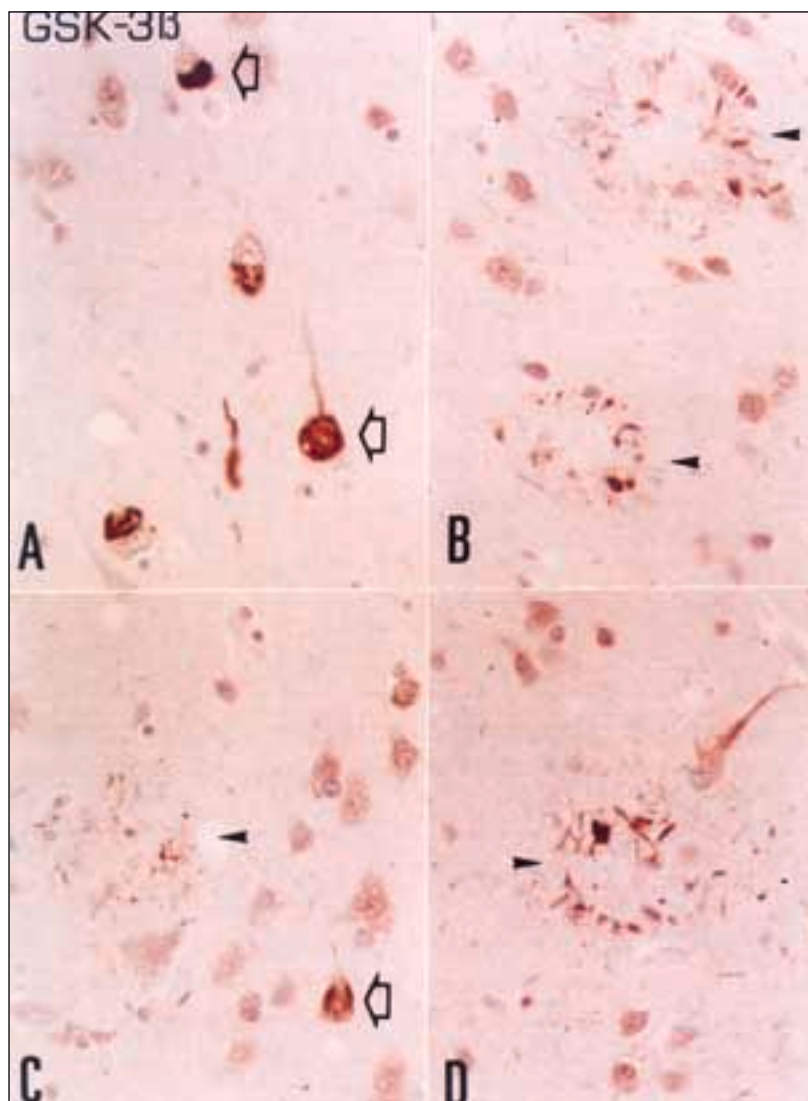


Figura 4 Inmunohistoquímica para GSK-3-P^{Ser9} en la enfermedad de Alzheimer. Se observa fuerte inmunorreactividad en neuronas con degeneración neurofibrilar y en las neuritas distróficas que forman las placas seniles. Secciones de parafina, barra = 25 micras.

Un hecho semejante ocurre con la caseína kinasa. Se ha descrito, asimismo, expresión de *cdk5* en relación con la degeneración neurofibrilar en la EA²⁶⁻²⁸.

Finalmente, se ha descrito implicación de GSK-3 en la fosforilación de *tau* en EA y en otras taupatías (fig. 4). Existe aumento de expresión de GSK-3 α/β en fracciones enriquecidas en filamentos anormales en la EA y en otras taupatías; y se sabe que GSK-3 fosforila *tau*. Curiosamente, existe una expresión selectiva de GSK-3 β fosforilada en Ser9 en neuronas y en células gliales con acumulación de *tau* fosforilada en la EA y en otras taupatías. Sin embargo, GSK-3 β -P^{Ser9}, en principio, es una forma que inactiva la actuación de GSK-3. Es interesante señalar activación de proteína kinasa B en neuronas con degeneración neurofibrilar. Esta kinasa fosforila en Ser9 a GSK-3 β . Cabe pensar que la expresión de GSK-3 β -P^{Ser9} cubre otras funciones, quizá de neuroprotección, o que GSK-3 β -P^{Ser9} participa de algún modo en la fosforilación de *tau*^{16,29-32}. Se ha descrito, además, expresión de GSK-3 β fosforilada en Tyr216, que representa una forma activa de GSK-3 β en neuronas con degeneración granulovacuolar en la EA³³. El papel de GSK-3 en las taupatías es probablemente bastante complejo. Hay que señalar que se ha observado fosforilación excesiva de *tau* en animales que sobreexpresan GSK-3³⁴.

La implicación de kinasas en la fosforilación anormal de *tau* en las taupatías no se limita a las formas esporádicas. Recientemente se ha descrito expresión de kinasas activas en las neuronas y en las células gliales de una taupatía familiar ligada a delN296³⁵.

Papel de las kinasas en el reclutamiento y en la perpetuación de *tau* fosforilada en la EA y en otras taupatías

Es interesante destacar que las neuronas con degeneración neurofibrilar no degeneran rápidamente, sino que su supervivencia se cifra en años³⁶. También que en ningún caso se ha encontrado una relación entre la expresión de kinasas activas y vulnerabilidad aumentada del ADN (como puede inferirse de una tinción positiva con el método de marcaje *in situ* del ADN fragmentado) utilizando métodos de colocalización^{19,23}. Ello sugiere que la expresión de kinasas activas no favorece la activación de vías de muerte celular. La explicación de una mayor supervivencia no es conocida, pero puede sugerirse que GSK-3 β -P^{Ser9} pueda tener algún papel, ya que se conoce su papel protector en algunos modelos de degeneración celular *in vitro*.

Otro aspecto interesante puede ser el papel que tienen algunas kinasas sobre sustratos específicos que participan en la regulación del ciclo celular. Uno de los sustratos fosforilables de MAPK/ERK-P es *c-Myc*. Recientemente se ha descrito un aumento de la expresión de *c-Myc*-P en las neuronas con depósitos de *tau* fosforilada en la EA, y es probable que MAPK/ERK-P esté involucrada en la fosforilación de *c-Myc*. Se sabe que *c-Myc* es un regulador de la progresión del ciclo celular a través de la ciclina E/*cdk2* y ciclina D/*cdk4/6*. Tomados en su conjunto, los datos disponibles permiten suponer una vía Ras, activación de MAPK/ERK, fosforilación de *tau* y fosforilación de *c-Myc*, y el posible impacto en una célula particular sobre las proteínas del ciclo celular. En este momento es importante destacar que se ha observado activación de proteínas que participan en la progresión del ciclo celular en la EA y que se ha sugerido que esta activación

podría conducir a las neuronas a la apoptosis como vía alternativa a la mitosis que no se puede llevar a término en las neuronas. Se desconoce el papel que puede jugar c-Myc-P en este proceso, pero estudios de colocalización no han mostrado ninguna relación entre la expresión de c-Myc-P y ADN fragmentado, y de c-Myc-P y caspasa-3 activa como marcador de la vía de apoptosis dependiente de caspasa en la EA³⁷.

Puede existir también una relación indirecta entre expresión de kinasas de estrés y protección al estrés oxidativo. Se conoce que la fosforilación del factor 2 alfa de iniciación de la traslación (TIF 2 α -P) reduce la síntesis de proteínas y confiere resistencia a la toxicidad oxidativa del glutamato. Se ha observado un aumento de expresión de TIF 2 α -P que colocaliza en neuronas inmunorreactivas para SAPK/JNK-P, p-38-P y para *tau* fosforilada, en la EA³⁸. Es probable que la fosforilación de TIF 2 α , activada por estrés oxidativo, regule la síntesis proteica en subpoblaciones neuronales con acumulaciones anormales de *tau* en la EA.

Tomadas en su conjunto, estas informaciones, todavía muy parcelares, indican implicaciones de kinasas determinantes de la fosforilación de *tau* también en la regulación del ciclo celular y de la síntesis proteica en la EA.

Un aspecto muy llamativo lo constituye la cantidad de neuronas con sobreexpresión de kinasas en la EA y en otras taupatías. El porcentaje de neuronas con expresión de MAPK/ERK-P es relativamente bajo y constituye únicamente una pequeña proporción de neuronas con depósitos anómalos de *tau*. Sin embargo, la expresión de p-38-P y de SAPK/JNK-P ocurre en un porcentaje muy elevado de neuronas y de células gliales en el momento del examen neuropatológico. Ello es curioso, ya que implica el mantenimiento de expresión de una kinasa activa en un número elevado de neuronas al mismo tiempo. De un modo parecido, GSK-3 β -P^{Ser9} aparece en

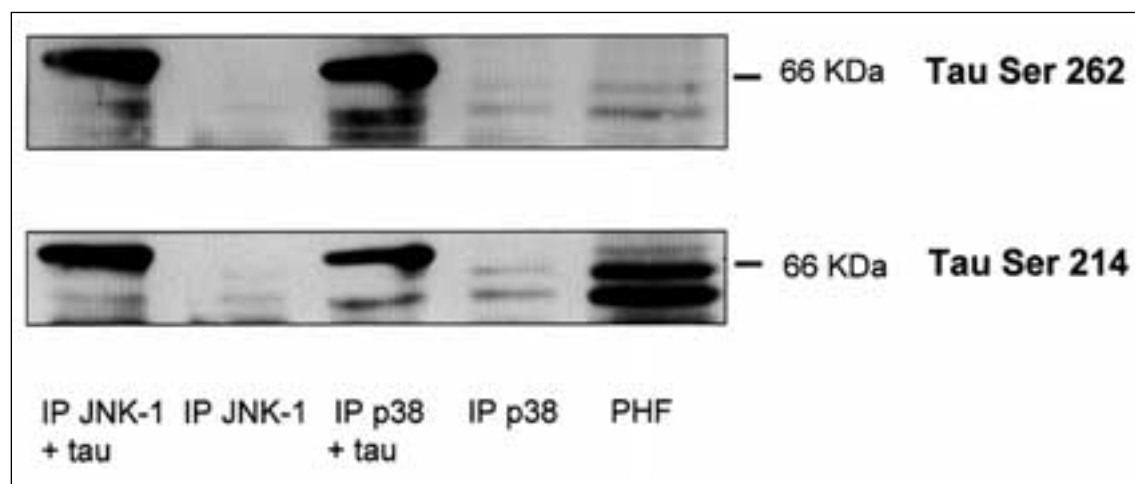


Figura 5 Ensayo no radiactivo de actividad de kinasa en fracciones PHF inmunoprecipitadas con JNK-1 (IP JNK-1) o con p38 (IP p38) en la enfermedad de Alzheimer, e incubadas con *tau* recombinante de *E. coli* (IP JNK-1 + tau e IP p38 + tau) o sin *tau* recombinante (IP JNK-1 e IP p38). Ambas fracciones tienen capacidad de fosforilar *tau*, tal como se aprecia con anticuerpos antifosfo-*tau* Ser 262 y Ser 214. Los *Western blots* a la derecha muestran el resultado de la incubación de fracciones PHF utilizadas como control.

una proporción elevada de neuronas en la EA y en otras taupatías. La expresión de estas formas activas de kinasa se produce no solamente en el citoplasma de las células, pero también en las prolongaciones anormales: neuritas distróficas de las placas seniles en la EA y granos en la EGA. En esta misma línea, se ha encontrado una fuerte expresión de p-38-P y de SAPK/JNK-P en las neuritas anormales que contienen *tau* fosforilada alrededor de los depósitos de amiloide en ratones transgénicos que sobreexpresan APP mutada. Las kinasas de estrés no parecen ser las únicas involucradas en la fosforilación de *tau* en ratones transgénicos que sobreexpresan β A4; cdk5 ha sido también identificada³⁹⁻⁴¹. Finalmente, estudios en curso han mostrado fosforilación de sustratos específicos y de *tau* recombinante en fracciones enriquecidas en filamentos anormales inmunoprecipitadas con p-38 y SAPK/JNK en la EA y en EPi (fig. 5). Estos datos son indicativos de la capacidad de los agregados fibrilares de *tau* en reclutar nuevo *tau* fosforilado por la acción constante de kinasas activas (principalmente kinasas de estrés) en los cuerpos neuronales y gliales, y en las prolongaciones neuronales anormales en la EA y en otras taupatías. Estos datos ayudan a comprender el papel de kinasas de estrés en la acumulación y perpetuación de la acumulación de *tau* en las taupatías. Es probable que estas observaciones sean válidas para otras kinasas.

Papel de kinasas en EP y en otras α -sinucleinopatías

Las caseína kinasas 1 y 2 (CK-1 y CK-2) tienen capacidad de fosforilar α -sinucleína en Ser129. También Fyn es capaz de fosforilar α -sinucleína en Tyr125. Otros estudios han señalado la participación de Src proteína tirosina kinasa (PTK) y por kinasas de receptor ligado a proteínas G (GRK) en la fosforilación de α -sinucleína. Otras kinasas, incluyendo cdk5 y CaMK II probablemente participan en la fosforilación de distintos componentes de los cuerpos de Lewy, aunque no se sabe con exactitud su capacidad de fosforilar α -sinucleína, ya que cdk5 y CaMK II se expresan en los cuerpos de Lewy en la EP y en la DCL⁴²⁻⁴⁸. Estudios recientes han mostrado expresión de ERK-2 en los cuerpos de Lewy, e inmunorreactividad granular de MAPK/ERK-P en neuronas de la sustancia negra que contienen depósitos de α -sinucleína en la EP y en DCL^{49,50}. También se ha visto expresión de SAPK/JNK-P y de p38-P en asociación a depósitos de α -sinucleína en neuronas del tronco del encéfalo en estas enfermedades⁴⁹. Sin embargo, no se ha observado expresión de ninguna de estas kinasas en los cuerpos de Lewy corticales, lo que sugiere una regulación regional de kinasas en diferentes poblaciones neuronales que contienen acumulación de α -sinucleína.

Agradecimientos

Parte de este trabajo ha sido realizado con la ayuda SAF2001-4681-E.

Bibliografía

1. Goedert M, Spillantini MG, Davis SW: Filamentous nerve cell inclusions in neurodegenerative diseases. *Curr Op Neurobiol* 1998; 8:619-632.
2. Komori T: *Tau*-positive glial inclusions in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration and Pick's disease. *Brain Pathol* 1999; 9:663-679.
3. Tolnay M, Probst A: Review: *tau* protein pathology in Alzheimer's disease and related disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999; 25:171-187.
4. Crowther RA, Goedert M: Abnormal *tau*-containing filaments in neurodegenerative diseases. *J Struct Biol* 2000; 130:271-279.
5. Lee VMY, Goedert M, Trojanowski JQ: Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 1121-1159.
6. Ingram EM, Spillantini MG: *Tau* gene mutations: dissecting the pathogenesis of FTD-17. *Trends Mol Med* 2002; 8:555-562.
7. Sergeant N, David JP, Goedert M, Jakes R, Vermersch P, Buée L, Lefranc D, Watzel A, Delacourte A: Two-dimensional characterization of paired helical filament-*tau* from Alzheimer's disease: demonstration of an additional 74 kDa component and age-related biochemical modifications. *J Neurochem* 1997; 69:834-844.
8. Buée L, Delacourte A: Comparative biochemistry of *tau* in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, FTDP-17 and Pick's disease. *Brain Pathol* 1999; 9:681-693.
9. Chambers CB, Lee JM, Troncoso JC, Reich S, Muma NA: Overexpression of 4R-*tau* mRNA isoforms in progressive supranuclear palsy but not in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 46:325-332.
10. Sergeant N, Watzel A, Delacourte A: Neurofibrillary degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: *tau* pathologies with exclusively exon 10 isoforms. *J Neurochem* 1999; 72:1243-1249.
11. Buée L, Bussière T, Buée-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR: *Tau* isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Rev* 2000; 33:95-130.
12. Takahashi M, Weidenheim KM, Dickson DW, Ksiezak-Reding H: Morphological and biochemical correlations of abnormal *tau* filaments in progressive supranuclear palsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 33-45.
13. Zhukareva V, Man D, Pickering-Brown S, Uryu K, Shuck T, Shah K, Grossman M, Miller BL, Hulette CM, Feinstein SC, Trojanowski JQ, Lee VMY: Sporadic Pick's disease: a tauopathy characterized by a spectrum of pathological *tau* isoforms in gray and white matter. *Ann Neurol* 2002; 51:730-739.
14. Togo T, Sahara N, Yen SH, Cookson N, Ishizawa T, Hutton M, de Silva R, Lees A, Dickson DW: Argypophilic grain disease is a sporadic 4-repeat tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61:547-556.
15. Tolnay M, Sergeant N, Ghestem A, Chalbot S, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Probst A, Delacourte A: Argypophilic grain disease and Alzheimer's disease are distinguished by their different distribution of *tau* protein isoforms. *Acta Neuropathol* 2002; 104:425-434.
16. Ferrer I, Barrachina M, Tolnay M, Rey MJ, Vidal N, Carmona M, Blanco R, Puig B: Phosphorylated protein kinases associated with neuronal and glial *tau* deposits in argypophilic grain disease. *Brain Pathol* 2003; 13:62-78.
17. Perry G, Roder H, Nunomura A, Takeda A, Friedlich AL, Zhu X, Raina AL, Holbrook N, Siedlak SL, Harris PLR, Smith MA: Activation of neuronal extracellular receptor kinase (ERK) in Alzheimer disease links oxidative stress to abnormal *tau* phosphorylation. *Neuro Report* 1999; 10:2411-2415.

18. Knowles RB, Chin J, Ruff CT, Hyman BT: Demonstration by fluorescence resonance energy transfer of a close association between activated MAP kinase and neurofibrillary tangles: Implications for MAP kinase activation in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58:1090-1098.
19. Ferrer I, Blanco R, Carmona M, Ribera R, Goutan E, Puig B, Rey MJ, Cardozo A, Viñals F, Ribalta T: Phosphorylated MAP kinase (ERK1, ERK2) expression is associated with early *tau* deposition in neurones and glial cells, but not with increased nuclear DNA vulnerability and cell death, in Alzheimer disease, Pick's disease, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Brain Pathol* 2001; 11:144-158.
20. Pei JJ, Braak H, An WL, Winblad B, Cowburn RF, Iqbal K, Grundke-Iqbal I: Up-regulation of mitogen-activated protein kinases ERK1/2 and MEK1/2 is associated with the progression of neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease. *Mol Brain Res* 2002; 109:45-55.
21. Zhu X, Rottkamp CA, Boux H, Takeda A, Perry G, Smith MA: Activation of p38 kinase links *tau* phosphorylation, oxidative stress, and cell cycle-related events in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59:880-888.
22. Zhu X, Raina AK, Rottkamp CA, Aliev G, Perry G, Boux H, Smith MA: Activation and re-distribution of c-Jun N-terminal kinase/stress activated protein kinase in degenerating neurons in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2001; 76:435-441.
23. Atzori C, Guetti B, Piva R, Srinivasan AN, Zolo P, Delisle MB, Mirra SS, Migheli A: Activation of JNK/p38 pathway occurs in diseases characterized by *tau* protein pathology and is related to tau phosphorylation but not to apoptosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60:1190-11197.
24. Ferrer I, Blanco R, Carmona M, Puig B: Phosphorylated mitogen-activated protein kinase (MAPK/ERK-P), protein kinase of 38 kDa (p38-P), stress-activated protein kinase (SAPK/JNK-P), and calcium/calmodulin-dependent kinase II (CaM kinase II) are differentially expressed in *tau* deposits in neurons and glial cells in tauopathies. *J Neural Transm* 2001; 108:1397-1415.
25. Zhu X, Lee HG, Raina AK, Perry G, Smith MA: The role of mitogen-activated protein kinase pathways in Alzheimer's disease. *Neurosignals* 2002; 1:270-281.
26. Xiao J, Perry G, Troncoso J, Monteriro MJ: Calcium-calmodulin-dependent kinase II is associated with paired helical filaments of Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55:954-963.
27. Schwab C, deMaggio AJ, Ghoshal N, Binder LI, Kuret J, McGeer PL: Casein kinase 1 delta is associated with pathological accumulation of *tau* in several neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging* 2000; 21:503-510.
28. Pei JJ, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Bogdanovic N, Winblad B, Cowburn RF: Accumulation of cyclin-dependent kinase 5 (cdk5) in neurons with early stages of Alzheimer's disease neurofibrillary degeneration. *Brain Res* 1998; 29:267-277.
29. Pei JJ, Braak E, Braak H, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Winblad B, Cowburn RF: Distribution of glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3 β) for Alzheimer disease neurofibrillary tangle. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58:1010-1119.
30. Ferrer I, Barrachina M, Puig B: Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) is associated with neuronal and glial hyper-phosphorylated *tau* deposits in Alzheimer's disease, Pick's disease, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Acta Neuropathol* 2002; 104:583-591.
31. Bhat RV, Budd SL: GSK-3beta signaling: casting a wide net in Alzheimer's disease. *Neurosignals* 2002; 11:251-261.
32. Pei JJ, Khatoon S, An WL, Nordindler M, Tanaka M, Alafuzoff I, Winblad B, Cowburn RF, Grundke-Iqbal I, Iqbal K: Role of protein kinase B in Alzheimer's disease neurofibrillary pathology. *Acta Neuropathol* 2003; 105:381-392.

33. Leroy K, Boutajangout A, Authelet M, Woodgett JR, Anderton BH, Brion JP: The active form of glycogen synthase kinase 3 β is associated with granulovacuolar degeneration in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2002; 103:91-99.
34. Lucas JJ, Hernández F, Gómez-Ramos P, Morán MA, Hen R, Ávila J: Decreased nuclear beta-catenin, *tau* hyperphosphorylation and neurodegeneration in GSK-3 β conditional transgenic mice. *EMBO J* 2001; 20:27-39.
35. Ferrer I, Pastor P, Rey MJ, Muñoz E, Puig B, Pastor E, Oliva R, Toosa E: *Tau* phosphorylation and kinase activation in familial tauopathy linked to delN296 mutation. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003; 29: 23-34.
36. Morsch W, Simon W, Coleman PD: Neurons may live for decades with neurofibrillary tangles. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58:188-197.
37. Ferrer I, Blanco R, Carmona M, Puig B: Phosphorylated c-Myc expression in Alzheimer disease, Pick's disease, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2001; 27:343-351.
38. Ferrer I: Differential expression of phosphorylated translation factor 2 alpha in Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002; 28:441-451.
39. Savage MJ, Lin Y-G, Ciatella JR, Flood DG, Scott RW: Activation of c-Jun N-terminal kinase and p38 in an Alzheimer's disease model is associated with amyloid deposition. *J Neurosci* 2002; 22:3376-3385.
40. Takashima A, Murayama M, Yasutake K, Takahashi H, Yokoyama M, Ishiguro K: Involvement of cyclin dependent kinase 5 activator p25 on *tau* phosphorylation in mouse brain. *Neurosci Lett* 2001; 306:37-40.
41. Otth C, Concha II, Arendt T, Stieler J, Schlebs R, González-Billault C, Maccioni RB: APP induces cdk5-dependent *tau* hyperphosphorylation in transgenic mice Tg2576. *J Alzheimer Dis* 2002; 4:417-430.
42. Okochi M, Walter J, Koyama A, Nakajo S, Baba M, Iwatsubo T, Meijer L, Kahle PJ, Haass C: Constitutive phosphorylation of the Parkinson's disease associated α -synuclein. *J Biol Chem* 2000; 275:390-397.
43. Nakamura T, Yamashita H, Takahashi T, Nakamura S: Activated Fyn phosphorylates α -synuclein at tyrosine residue 125. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280:1085-1092.
44. Ellis CE, Schwartzberg PL, Grider TL, Fink DW, Nussbaum RL: Alpha-synuclein is phosphorylated by members of the Src family of protein-tyrosine kinases. *J Biol Chem* 2001; 276:3879-3884.
45. Pronin AN, Morris AJ, Surguchov A, Benovic JL: Synucleins are a novel class of substrates for G protein-coupled receptor kinases. *J Biol Chem* 2000; 275:26515-26522.
46. Iwatsubo T, Nakano I, Fukunaga K, Miyamoto E: Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II immunoreactivity in Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 1991; 82:159-163.
47. Brion JP, Couck AM: Cortical and brainstem-type Lewy bodies are immunoreactive to the cyclin-dependent kinase 5. *Am J Pathol* 1995; 147:1465-1476.
48. Takahashi M, Iseki E, Kosaka K: Cyclin-dependent kinase 5 (Cdk5) associated with Lewy bodies in diffuse Lewy body disease. *Brain Res* 2000; 862:253-256.
49. Ferrer I, Blanco R, Carmona M, Puig B, Barrachina M, Gómez C, Ambrosio S: Active, phosphorylation-dependent mitogen-activated protein kinase (MAPK/ERK), stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase (SAPK/JNK), and p38 kinase expression in Parkinson's disease and Dementia with Lewy bodies. *J Neural Transm* 2001; 108:1383-1396.
50. Zhu JH, Kulich SM, Oury TD, Chu CT: Cytoplasmic aggregates of phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinases in Lewy body diseases. *Am J Pathol* 2002; 161:2087-2098.

Sección 2

Panorama patogénico y fisiopatológico

Moderador: TERESA GÓMEZ ISLA

Nadie duda que la causa y los mecanismos responsables de la enfermedad de Alzheimer exige explicar de manera irrefutable la naturaleza de la muerte neuronal, de la pérdida sináptica y del trastorno de los neurotransmisores, así como del origen de las placas neuríticas, de los ovillos neurofibrilares y de la neuroinflamación subsiguiente. Cuatro investigadores españoles, desde su propia experiencia, destilan en esta sección los conocimientos actuales sobre la etiopatogenia de la enfermedad, que es la base para descubrir los tratamientos preventivos, curativos o estabilizadores de la progresión de la enfermedad de Alzheimer que la comunidad científica busca con ansia y de manera «frenética».

LOS EDITORES

Capítulo 4

Hipofunción colinérgica e hiperfunción glutamatérgica en la enfermedad de Alzheimer

L. GANDÍA
A. G. GARCÍA

Resumen

La enfermedad de Alzheimer constituye actualmente la demencia primaria neurodegenerativa más frecuente. Se han descrito diversas alteraciones histopatológicas que parecen estar relacionadas con su fisiopatología, y parece bastante claro que los cambios profundos de la cognición y la personalidad que aparecen en los pacientes con EA deben estar asociados a una pérdida de eficacia de la neurotransmisión en varias sinapsis y centros cerebrales. En esta dirección los cambios más notorios se han observado en sinapsis colinérgicas y glutamatérgicas y, de hecho, tan sólo fármacos que actúan a nivel de estas dos sinapsis han demostrado poseer una eficacia clínica en los pacientes con EA. Tomaremos como ejemplo dos fármacos actualmente disponibles para tratar a los pacientes de Alzheimer: uno, la galantamina, afecta la neurotransmisión colinérgica, y el otro, la memantina, afecta la neurotransmisión glutamatérgica. De la comparación de sus mecanismos de acción esperamos sacar algunas enseñanzas sobre nuevas dianas y estrategias terapéuticas para encontrar nuevos fármacos, más eficientes y seguros, para tratar a los pacientes de Alzheimer.

Introducción

En los últimos tiempos la esperanza de vida de la población ha aumentado considerablemente, y con ello se está produciendo un significativo incremento en la incidencia y prevalencia de ciertas patologías características de la población anciana. Así, la demencia, y más concretamente aquella relacionada con la enfermedad de Alzheimer, constituye un claro ejemplo de este

aumento, estimándose que esta patología afecta hasta al 10% de los individuos mayores de 65 años y hasta al 40% de los individuos de 90 años, calculándose en unos 600.000 los pacientes que la padecen en nuestro país.

En la fisiopatología del Alzheimer se han implicado diversas alteraciones histopatológicas, entre las que cabe destacar una marcada atrofia de la corteza cerebral, con pérdida de neuronas corticales y subcorticales, la formación de las denominadas «placas seniles», consistentes en acumulaciones de proteína beta-amiloide (A β) con degeneraciones neuríticas y ovillos neurofibrilares, compuestos de pares de filamentos helicoidales de proteína tau (τ) hiperfosforilada¹⁻⁴. El deterioro cognitivo de los pacientes con Alzheimer presenta una correlación directa con la presencia y el número de estas formaciones, que son particularmente notables a nivel del hipocampo y en zonas asociativas de la corteza cerebral. La pérdida neuronal aparece en hipocampo y neocórtex, así como en las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert¹.

Desde la óptica neuroquímica, en la enfermedad de Alzheimer se produce una superexpresión de la proteína precursora amiloidea, la hiperfosforilación de la proteína τ ⁴ y la disminución de los niveles de las enzimas colinoacetiltransferasa⁵ y acetilcolinesterasa; también disminuye el número de receptores nicotínicos para la acetilcolina. De los cambios bioquímicos observados, tan sólo la reducción del número de receptores nicotínicos funcionales guarda relación con los síntomas neurológicos y la gravedad de la enfermedad, lo que ha llevado al establecimiento de la «teoría colinérgica»^{6,7}, que ha proporcionado la primera aproximación racional para el tratamiento de la enfermedad. Entre los hallazgos que han conducido a postular esta «teoría colinérgica del Alzheimer» podemos destacar:

1. Diferentes estudios posmórtem de unión de autorradiografía, estudios de imagen con tomografía de emisión de positrones (PET) y estudios inmunohistoquímicos, muestran una reducción en la densidad de receptores nicotínicos⁸⁻¹⁵ en diferentes áreas cerebrales.
2. Se ha observado una disminución del número de placas neuríticas en cerebros de fumadores, en comparación con los de no fumadores¹⁶. Existe cierta controversia sobre si el hábito de fumar puede ser considerado o no como un factor de protección frente al desarrollo de la enfermedad, ya que existen tanto datos que indican una correlación negativa entre el hábito de fumar y el desarrollo de la enfermedad¹⁷ como estudios que sugieren la existencia de una correlación positiva entre estos dos factores¹⁸.
3. En pacientes fumadores existe una mayor densidad de receptores nicotínicos cerebrales, al mismo tiempo que se observa una menor neurodegeneración¹⁰. Esta acción «neuroprotectora» de la nicotina se relacionaría con la capacidad de la nicotina de inducir la síntesis de factores de crecimiento nervioso o de reducir la citotoxicidad para glutamato. Este papel neuroprotector de los agonistas nicotínicos parece estar mediado por receptores del subtipo α_7 ¹⁹⁻²¹.
4. La administración de agonistas nicotínicos mejoran el aprendizaje en modelos animales²², y mejoran las funciones cognitivas en pacientes con enfermedad de Alzheimer^{23,24}, mientras que la administración de un antagonista nicotínico, como la mecamilamina, puede empeorar estas funciones en sujetos sanos²⁵.

Está claramente establecido que la pérdida neuronal en cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer afecta especialmente a las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert, en el que se ha observado una disminución de colina acetiltransferasa, de acetilcolinesterasa y del receptor nicotínico para la acetilcolina^{2,26,27}. En esta dirección se está produciendo una creciente acumulación de información que sugiere la existencia de una vinculación entre los receptores nicotínicos cerebrales para la acetilcolina y algunos mecanismos esenciales patogénicos de la enfermedad. Por ejemplo, el péptido A β se une a los receptores nicotínicos del tipo α_7 ^{28,29}, reduce la corriente nicotínica α_7 ³⁰ y disminuye la entrada neuronal de Ca²⁺ activada por nicotina³¹. Además, la nicotina aumenta la producción de factores neurotróficos en cerebro^{32,33} y protege contra la neurotoxicidad producida por A β ³⁴⁻³⁷. En línea con estas observaciones, hemos visto en nuestro laboratorio que la nicotina previene la muerte apoptótica de células cromafines bovinas, secundaria a una sobrecarga de Ca²⁺ inducida por el ionóforo alametina; dicho efecto citoprotector se neutralizó en presencia de α -bungarotoxina, lo que sugiere que está asociado a receptores α_7 ³⁸.

Otros sistemas receptoriales (por ejemplo, los receptores muscarínicos, glutamatérgicos o serotoninérgicos) sufren cambios menos claros que los nicotínicos^{27,39,40}, si bien, como comentaremos más adelante, también una hiperfunción de la neurotransmisión glutamatérgica parece estar implicada en la muerte neuronal que ocurre en los pacientes con Alzheimer. En este sentido, se sabe que la incubación prolongada de las neuronas con glutamato favorece el depósito de filamentos, similares a los encontrados en los ovillos neurofibrilares⁴¹. También sabemos que la exposición de cultivos neuronales a A β favorece la neurotoxicidad inducida por glutamato^{42,43}. Y conocemos, de igual modo, que la muerte por apoptosis de neuronas corticales incubadas con glutamato puede prevenirse con dos antagonistas no competitivos de receptores NMDA: el MK801 y la memantina⁴⁴.

Hipofunción colinérgica

De los múltiples sistemas neurotransmisores implicados en la patogenia y fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, el mejor caracterizado es el colinérgico. En esta sección revisaremos breve y esquemáticamente las principales características de la neurotransmisión colinérgica, lo que nos ayudará a entender las aproximaciones terapéuticas que se han aplicado para tratar de incrementar la neurotransmisión colinérgica deficitaria.

La sinapsis colinérgica (fig. 1) asegura su funcionalidad mediante la síntesis de acetilcolina (ACh) por acción de la enzima colinoacetilasa, también conocida como colinoacetiltransferasa (CAT). Esta enzima es sintetizada en el soma de las neuronas colinérgicas, siendo posteriormente transportada hacia el axón, donde va a intervenir en la síntesis de la ACh a partir de sus precursores fisiológicos acetilcoenzima A y colina. La colina procede del medio extracelular, donde existe a concentraciones micromolares bajas, siendo captada hacia la terminación colinérgica por acción de un transportador, lo que es un factor limitante en la síntesis de ACh. La síntesis de la ACh se produce en el citosol, siendo posteriormente almacenada, gracias a la acción

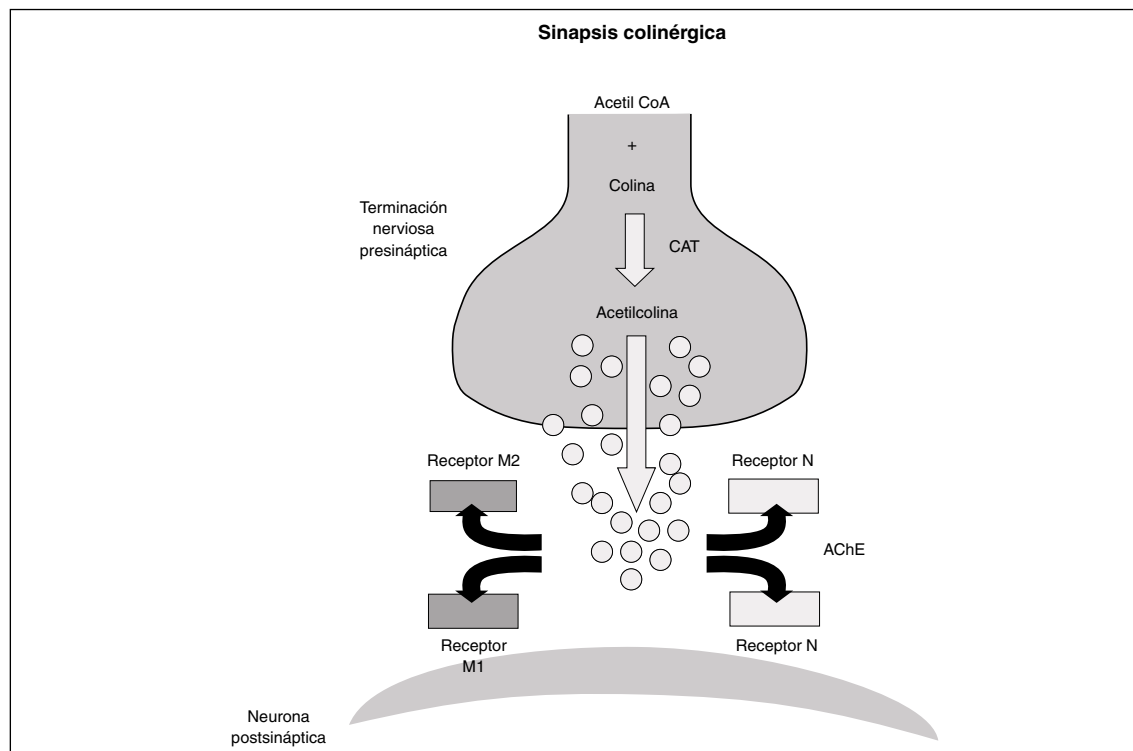


Figura 1 Representación esquemática de los pasos implicados en la neurotransmisión a nivel de una sinapsis colinérgica. (Véase texto.)

de un transportador, en vesículas sinápticas que, mediante un proceso de exocitosis dependiente de calcio, serán liberadas al espacio sináptico.

Una vez liberada, la ACh se va a unir a receptores muscarínicos y nicotínicos presentes tanto a nivel presináptico como a nivel postsináptico. Los receptores muscarínicos localizados a nivel postsináptico, fundamentalmente del subtipo M1, parecen estar relacionados con procesos de aprendizaje, mientras que los localizados a nivel presináptico, generalmente del subtipo M2, parecen ejercer un efecto de retroalimentación negativa, reduciendo la liberación de ACh. Con respecto a los receptores nicotínicos, existe una amplia variedad de ellos que ejercen múltiples funciones a nivel del sistema nervioso central (SNC), si bien en términos generales puede decirse que los receptores nicotínicos presinápticos ejercen un papel modulador de la liberación de neurotransmisores, mientras que los postsinápticos median procesos de transmisión sináptica excitatoria. Además, algunos subtipos de receptores nicotínicos parecen relacionarse con procesos de plasticidad y desarrollo neuronal, así como con efectos neuroprotectores, como más adelante comentaremos.

Una vez ejercida su acción sobre los diferentes receptores colinérgicos, la ACh va a ser rápidamente eliminada de la hendidura sináptica mediante la acción de la acetilcolinesterasa (ACE). Esta enzima también es sintetizada por las propias neuronas colinérgicas, siendo liberada a la

hendidura sináptica, donde se va a asociar a las membranas colinérgicas de la terminación axonal. La ACE degrada la ACh en colina y ácido acético, siendo la colina recaptada en su mayor parte por la terminación presináptica, para ser reutilizada para la síntesis de nueva ACh.

Estrategias farmacoterápicas enfocadas a mejorar la neurotransmisión colinérgica

Tomando como base el esquema de funcionamiento fisiológico de una sinapsis colinérgica descrito en el apartado anterior, podemos identificar varias aproximaciones terapéuticas que pueden contribuir a mejorar la neurotransmisión colinérgica deficitaria, entre las que podemos destacar las siguientes:

Precusores de la síntesis de acetilcolina

Al postularse la «teoría colinérgica del Alzheimer»⁶ se pensó que, de forma similar a lo que ocurría en otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, en la que se obtenían buenos resultados terapéuticos administrando el precursor L-Dopa, este mismo tipo de abordaje terapéutico podría resultar de utilidad clínica en pacientes de Alzheimer⁴⁵. Sin embargo, los primeros intentos de tratamiento de pacientes de Alzheimer con precursores colinérgicos (principalmente colina y lecitina) no resultaron satisfactorios, no pudiéndose confirmar la utilidad clínica de estos agentes mediante ensayos clínicos controlados⁴⁶.

Agonistas/antagonistas de los receptores muscarínicos

Entre los hechos que llevaron a postular la hipótesis colinérgica del Alzheimer cabe destacar la observación de que la administración de escopolamina, un antagonista de los receptores muscarínicos, a voluntarios sanos jóvenes inducía un deterioro cognitivo similar al encontrado en pacientes adultos con demencia⁴⁷. La escopolamina sume al sujeto que la ingiere en la «fuente del olvido», y por ello se utilizó un tiempo como medicación preanestésica⁴⁸. Lógicamente, un fármaco con actividad agonista de los receptores muscarínicos debería poseer los efectos opuestos a los de escopolamina, devolviendo al individuo a la «fuente de la memoria». Y, de hecho, así ocurre en modelos animales de aprendizaje^{49,50}; sin embargo, los diferentes estudios desarrollados con agonistas muscarínicos no han contribuido a generar fármacos de uso clínico, habiéndose obtenido datos dudosos sobre su beneficio clínico que, junto a la baja biodisponibilidad oral de los productos empleados (por ejemplo, oxotremorina, arecolina y pilocarpina), su elevada incidencia de efectos adversos periféricos de tipo parasimpático sobre corazón (bradicardia), glándulas (hipersecreción), fibra lisa (hiperperistaltismo intestinal, calambres abdominales, náuseas, vómitos) y su corta duración de acción han frenado el desarrollo de este grupo de agentes⁵¹.

Por otro lado, debemos destacar también la gran controversia existente actualmente sobre si el número de receptores muscarínicos está o no disminuido en pacientes con Alzheimer. Así,

estudios basados en la fijación de radioligandos muestran que no hay diferencias significativas en el número de receptores muscarínicos entre pacientes de Alzheimer e individuos normales en áreas como el hipocampo⁵²⁻⁵⁶ o en corteza cerebral^{55,57-59}, mientras que otros estudios describen un descenso, generalmente moderado, del número de receptores muscarínicos tanto en hipocampo⁶⁰⁻⁶³ como en córtex^{62,64,65}.

Finalmente, cabe destacar que lo que está más claramente establecido es la existencia de alteraciones en los mecanismos de transducción de la señal. El receptor M1 se encuentra funcionalmente acoplado a una proteína G que, activando la fosfolipasa C, va a generar diacilglicerol e IP₃, movilizándolo en última instancia calcio desde los depósitos intracelulares sensibles a IP₃. Diversos estudios han mostrado que los niveles de proteína G se encuentran normales en pacientes con Alzheimer, no así su funcionalidad⁶⁶, ocurriendo lo mismo con la fosfolipasa C, cuyos niveles son normales, pero cuya activación por proteínas G se encuentra reducida en un 50% en pacientes con Alzheimer⁶⁷. El metabolismo de los fosfoinositoles también se encuentra alterado en estos pacientes, habiéndose observado unos niveles de fosfoinositol en el córtex un 40% inferiores respecto a cerebros controles⁶⁸, una marcada reducción (40-50%) en la hidrólisis de fosfoinositoles en el córtex⁶⁹, y una reducción en el número de receptores para IP₃ a nivel de los depósitos intracelulares de Ca²⁺⁷⁰.

Agonistas nicotínicos

Otra estrategia con potencialidad terapéutica en la enfermedad de Alzheimer consistiría en la aportación exógena de agentes agonistas selectivos de los receptores nicotínicos neuronales para suplir el déficit colinérgico de estos pacientes. Ya es antigua la idea de que los agonistas nicotínicos mejoran la memoria, el aprendizaje, la atención y la ansiedad^{24,71}, mientras que los antagonistas que cruzan la barrera hematoencefálica la deterioran. A pesar de esto, los agonistas nicotínicos actualmente disponibles (entre otros, la propia nicotina, la epibatidina, la colina, la citisina, el dimetil-fenil-piperazinio) no se han labrado aún un claro camino clínico, quizá porque desensibilizan los receptores y modifican su expresión, lo que hace difícil poder predecir su utilidad durante tratamientos crónicos; pero se buscan con ahínco agonistas más selectivos para algunos subtipos de receptores nicotínicos; por ejemplo, para los receptores α_7 o para los $\alpha_4\beta_2$.

A diferencia de lo que ocurre con los receptores muscarínicos postsinápticos, cuyo número no parece afectarse de manera significativa en pacientes con enfermedad de Alzheimer, en el caso de los receptores nicotínicos neuronales sí que parece observarse una reducción de éstos en ciertas áreas cerebrales^{13,14,72-74}, lo que ha despertado el interés por la síntesis de nuevos fármacos capaces de estimular mas o menos selectivamente los diferentes subtipos de receptores nicotínicos.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

La única estrategia farmacoterápica que ha demostrado hasta ahora cierta eficacia para mejorar, siquiera sintomáticamente, al paciente que sufre enfermedad de Alzheimer es la enca-

minada a evitar la degradación de la acetilcolina, con la pretensión de contrarrestar su déficit cerebral⁷⁵. Así, por ejemplo, fármacos que inhiben de forma reversible la acetilcolinesterasa cerebral, como la tacrina, el donepezilo, la rivastigmina o la galantamina, evitan la degradación del neurotransmisor, y de esta manera favorecen la elevación de los niveles de acetilcolina en la hendidura sináptica, facilitando los efectos del neurotransmisor, tanto a nivel nicotínico como a nivel muscarínico, lo que en ambos casos contribuye a mejorar la cognición. La inhibición que producen estos agentes es relativamente inespecífica, ya que van a inhibir no sólo la acetilcolinesterasa cerebral, sino también otras colinesterasas, entre ellas la butirilcolinesterasa^{76,77}.

La tacrina fue el primer inhibidor de la acetilcolinesterasa aprobado por la FDA (en 1994) para el tratamiento sintomático de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, si bien ha presentado un grave problema de hepatotoxicidad, que ha llevado a su retirada progresiva. El donepezilo es un representante de una segunda generación de inhibidores reversibles de la acetilcolinesterasa, siendo altamente selectivo y presentando pocos efectos sobre otras colinesterasas. La rivastigmina fue el tercer inhibidor de la acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa aprobado por la FDA, siendo un inhibidor pseudoirreversible y selectivo de la enzima. Finalmente, el último inhibidor de la acetilcolinesterasa comercializado ha sido la galantamina, fármaco que, además de un débil efecto inhibidor de la enzima, se ha mostrado como un potenciador alostérico de los receptores nicotínicos neuronales, efecto que podría contribuir a mejorar la liberación sináptica de ACh⁷⁸.

Moduladores alostéricos de los receptores nicotínicos neuronales

Este curioso concepto de modulador alostérico ha emergido de la mano de la galantamina, fármaco que, como hemos comentado, pertenece a los inhibidores de la ACE. Sin embargo, resulta curioso que la galantamina posea una potencia inhibidora de esta enzima 30 veces menor que la de otros fármacos de este grupo, tipo tacrina, donepezilo o rivastigmina⁷⁹; y que, aun así, la galantamina mejore la cognición y mantenga los valores de la prueba ADAS-cog por encima de la basal inicial, durante un año de tratamiento⁸⁰. Para explicar este hallazgo clínico se ha recurrido hasta ahora a un segundo efecto de la galantamina, no relacionado con la inhibición de la AChE, que recibe el nombre de APL (*Allosteric Potentiating Ligand*). Este efecto consiste en una potenciación alostérica de los efectos de acetilcolina a nivel de receptores nicotínicos^{81,82}.

Alostérico significa «otro sitio». O sea, que la galantamina se une al receptor nicotínico, pero en un lugar distinto al de acetilcolina (fig. 2). Ello ocasiona una modificación del receptor, de tal forma que cuando la acetilcolina se libera en la sinapsis colinérgica y se une a un receptor «galantaminizado» (es decir, sensibilizado por la galantamina), el receptor en cuestión responde con más viveza para transmitir la señal que le indica el neurotransmisor. Este efecto modulador alostérico positivo de los receptores nicotínicos neuronales ha sido confirmado en experimentos *in vitro* utilizando distintos tipos celulares que expresan diferentes subtipos de receptores nicotínicos^{82,83}, en los que la galantamina, al unirse al receptor nicotínico, produce un cambio en su conformación. Esta nueva conformación hace más eficaz la acción del agonista fisiológico acetil-

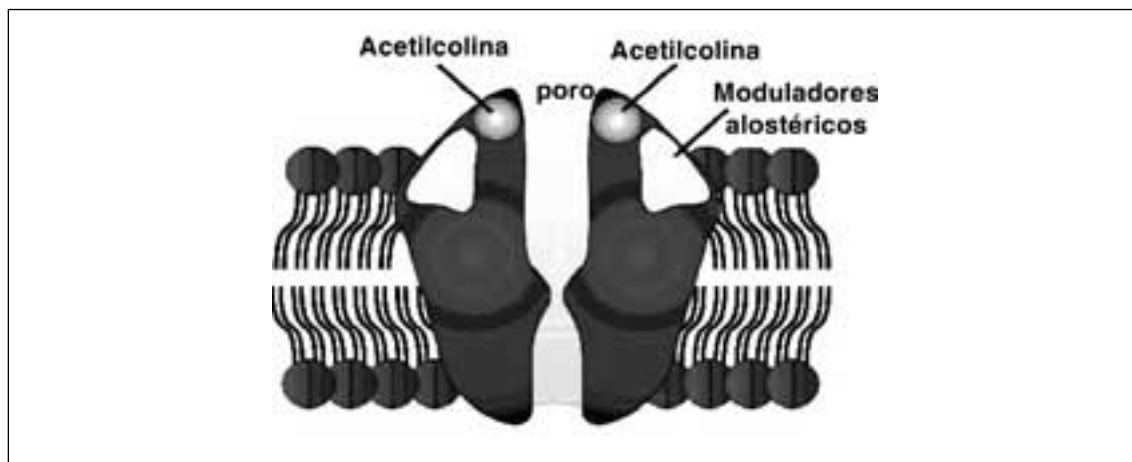


Figura 2 Representación esquemática de un receptor nicotínico neuronal en el que se indican los sitios de unión para la ACh y para los moduladores alostéricos.

colina, de tal forma que éste produce, en presencia de galantamina, una corriente mayor que debe traducirse, obviamente, en una mejoría de la neurotransmisión colinérgica. Ahora falta demostrar si ese efecto alostérico está relacionado con una previsible facilitación de la neurotransmisión glutamatérgica (y quizá de otros neurotransmisores como GABA, serotonina o dopamina) en hipocampo, corteza cerebral y ganglios basales, facilitación que ya se ha demostrado para la nicotina ⁸⁴.

Finalmente, datos recientes de nuestro laboratorio muestran que la galantamina es capaz de prevenir la apoptosis y la muerte celular a concentraciones submicromolares en diversos modelos celulares en los que se ha inducido la apoptosis utilizando taspigargina y $A\beta$ ^{85,86}. Los efectos antiapoptóticos de galantamina no se explican por su acción inhibitoria de la ACE, ya que esta acción neuroprotectora se obtiene a concentraciones 100 veces menores que las requeridas para bloquear la enzima. La α -bungarotoxina, un antagonista selectivo de los receptores α_7 ⁸⁷, revirtió en gran parte los efectos antiapoptóticos de galantamina, lo que sugiere que estos efectos se ejercen vía receptores α_7 .

Hiperfunción glutamatérgica en la enfermedad de Alzheimer

La pérdida cognitiva, típica de la enfermedad de Alzheimer, podría estar también relacionada con el deterioro de la neurotransmisión glutamatérgica en determinadas áreas cerebrales ^{88,89}. En línea con esta hipótesis, el antagonista no competitivo de los receptores NMDA para glutamato, MK801, deteriora la memoria espacial ⁹⁰ y, de forma similar, la memantina, otro antagonista no competitivo del receptor NMDA, pero de afinidad baja ⁹¹, también deteriora el reflejo condicionado de parpadeo en el hombre ⁹². La administración crónica de memantina durante 42 días mejora ciertas funciones cognitivas en pacientes geriátricos ⁹³.

Los receptores para glutamato se encuentran ampliamente expresados en neuronas y células gliales. Entre los receptores para el glutamato, los de tipo ionotrópico se clasifican, en base a su sensibilidad a varios compuestos, en receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazolpropiónico) y kainato. El receptor NMDA es permeable a Na^+ y Ca^{2+} , mientras que los receptores AMPA y kainato son sólo permeables a iones monovalentes. Los receptores para glutamato de tipo metabotrópico están acoplados a distintas vías de señalización intracelular (proteínas G, nucleótidos, inositolfosfatos).

Debido a su elevada permeabilidad para el Ca^{2+} , el receptor NMDA está relacionado con numerosas funciones de plasticidad neuronal, por ejemplo la denominada potenciación duradera en el hipocampo (*Long Term Potentiation*, LTP), relacionada con el aprendizaje y la memoria^{94,95}. También está implicado en la depresión perdurable cerebelosa (*Long Term Depression*, LTD), así como en fenómenos de plasticidad estimulodependiente en corteza visual. Frente a todos estos efectos «beneficiosos» de la actividad glutamatérgica fisiológica, se sabe que la estimulación prolongada del receptor NMDA por un exceso de glutamato sináptico tiene, sin embargo, un efecto lesivo que puede conducir a la muerte neuronal por necrosis o apoptosis; este mecanismo se ha implicado en la fisiopatología y patogenia del daño neuronal en varias enfermedades agudas (ictus) y crónicas (demencia vascular, demencia tipo Alzheimer)^{89,96}. No es extraño, en consecuencia, que se hayan estudiado numerosos antagonistas NMDA con la esperanza de obtener un efecto neuroprotector, tanto a nivel de cultivos neuronales como en modelos animales y en pacientes de ictus.

Existe cierta controversia sobre el grado de afectación de la neurotransmisión glutamatérgica en la enfermedad de Alzheimer. Así, en un estudio *posmórtem* realizado por Dracheva y cols.⁹⁷ se ha demostrado una disminución del ARN mensajero que codifica para la subunidad NR1 del receptor NMDA, en el cerebro de pacientes de Alzheimer; sin embargo, en otro estudio muy reciente tan sólo se aprecia una tendencia a la disminución que no resulta estadísticamente significativa⁹⁸. Por su parte, Ginsberg y cols.⁹⁹ observaron una disminución de la densidad de receptores glutamatérgicos en neuronas hipocampales invadidas por ovillos neurofibrilares. En otro estudio se apreció un aumento de receptores NMDA en el área hipocampal CA1 y en el subículo, con dendritas largas y tortuosas, y una disminución receptorial en la circunvolución dentada¹⁰⁰. La resonancia magnética no ha sido capaz de detectar alteraciones glutamatérgicas en pacientes de Alzheimer¹⁰¹. Ello no excluye la posibilidad de una modificación funcional del receptor NMDA, como ocurre en el ratón transgénico Janssen PS-2¹⁰²; debe considerarse, sin embargo, que este modelo de ratón, que expresa tal presenilina mutada representa tan sólo al 3% de los pacientes de Alzheimer con enfermedad familiar autosómica dominante.

La afectación de la neurotransmisión glutamatérgica está mucho más clara en la patología vascular cerebral, que se traduce en la muerte neuronal debida a un cuadro de neurotoxicidad por glutamato, y aboca a un cuadro de demencia vascular. Así, la isquemia cerebral y la hipoxia afectan negativamente al sistema de recaptación neuronal y glial de glutamato, que depende de aporte energético.

Estrategias farmacoterápicas enfocadas a mejorar la neurotransmisión glutamatérgica

El receptor NMDA pertenece al grupo de los receptores de tipo ionotrópico, siendo, por tanto, un canal iónico que se abre al activarse por su ligando fisiológico glutamato, o por NMDA; posee una elevada conductancia y poca selectividad iónica, por lo que deja pasar Na^+ , Ca^{2+} y K^+ . Para que el agonista abra el canal se requiere la acción conjunta del coagonista glicina. Además, a potenciales de reposo fisiológicos (alrededor de -70 mV), el Mg^{2+} está ocupando el poro iónico y ocluyéndolo (fig. 3A). A menos que se produzca una despolarización, el glutamato no puede abrir el canal NMDA. Curiosamente, esta despolarización viene de la mano del glutamato que se ha liberado presinápticamente; al activar los receptores AMPA y kainato el glutamato despolariza la neurona postsináptica, provocando la rápida salida del Mg^{2+} del canal NMDA. Así se permite que el glutamato pueda activar el receptor NMDA, favoreciendo la entrada de Ca^{2+} en la neurona postsináptica^{103,104}.

En reposo la concentración de glutamato en la hendidura sináptica es alrededor de $1 \mu\text{M}$ ¹⁰⁵; esta concentración puede alcanzar hasta 1 mM durante $1\text{-}2 \text{ ms}$, cuando se produce la activación sináptica en condiciones fisiológicas de aprendizaje y formación de memoria (fig. 3B)¹⁰⁶. Los transportadores plasmalemales de glutamato, a nivel de neurona y glía, recaptan con eficacia el

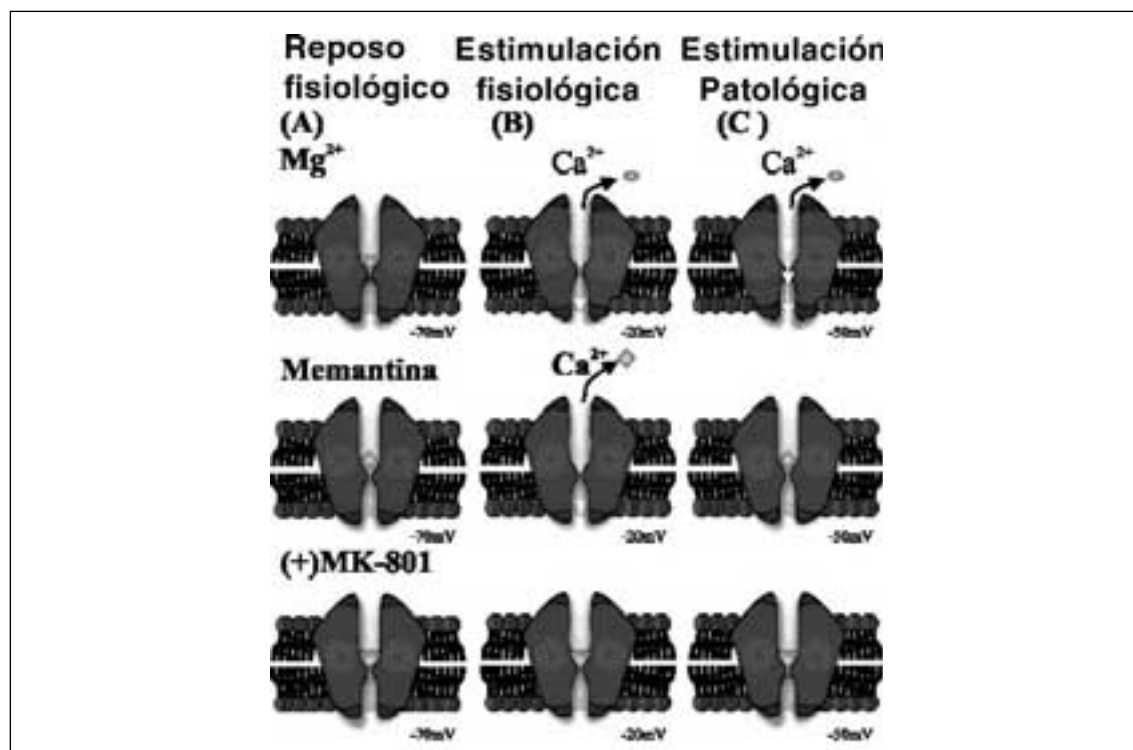


Figura 3 Representación esquemática de los mecanismos de bloqueo del receptor NMDA por Mg^{2+} , memantina y MK-801. (Adaptada de Parsons y cols., 1999).

exceso de glutamato, que restauran así con rapidez los bajos niveles de glutamato sináptico en reposo. La privación energética que se produce en procesos de isquemia-reperfusión o hipoxia puede ser suficiente para enlentecer la actividad del transportador de glutamato e incrementar la concentración sináptica del neurotransmisor hasta $100 \mu\text{M}$ ¹⁰⁷. Además, la isquemia o hipoxia despolarizan discretamente la neurona, por ejemplo hasta -50 mV (fig. 3C). Con ello el Mg^{2+} deja libre el poro iónico y se produce así el desbloqueo del canal NMDA. En estas condiciones la presencia prolongada de glutamato en la sinapsis, aunque sea a concentraciones 10 veces menores que las alcanzadas durante la activación sináptica fisiológica, va a mantener abiertos los canales NMDA; ello ocasiona una entrada mantenida de Ca^{2+} en la neurona, que produce una sobrecarga mitocondrial de Ca^{2+} , la despolarización de la mitocondria, la detención de la síntesis de ATP y el desencadenamiento de todos los procesos que conducen a la muerte neuronal por necrosis o apoptosis.

La implicación de los receptores NMDA en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer no está tan clara como en el caso de la muerte neuronal por isquemia o hipoxia. Se sabe que la incubación prolongada de las neuronas con glutamato favorece el depósito de filamentos, similares a los encontrados en los ovillos neurofibrilares en la enfermedad de Alzheimer⁴¹. También sabemos que la exposición de cultivos neuronales a $\text{A}\beta$ favorece la neurotoxicidad inducida por glutamato^{42,43}. Y conocemos, de igual modo, que la muerte por apoptosis de neuronas corticales incubadas con glutamato puede prevenirse con dos antagonistas no competitivos de receptores NMDA: el MK801 y la memantina⁴⁴. Memantina impide la fosforilación de τ .

Si fármacos como el MK801 y la memantina son capaces de bloquear el receptor NMDA, que, como se ha mencionado, está implicado en fenómenos plásticos de aprendizaje y memoria, cabría deducir que estos fármacos deberían provocar un importante deterioro cognitivo. En el caso del MK801, que posee una elevada afinidad por el receptor NMDA y lo bloquea de forma irreversible, sí se han descrito alteraciones cognitivas y psicóticas graves, tanto en modelos animales como en la clínica. Sin embargo, la memantina, un bloqueante reversible del receptor NMDA, posee efectos contrarios. Así, la memantina incrementa un 100% la amplitud de las espigas piramidales del área CA1 del hipocampo, producidas por estímulos eléctricos¹⁰⁸. Por otra parte, Barnes y cols. (1996) observaron que la memantina incrementa la duración del fenómeno de potenciación duradera y la memoria en ratas viejas. Mondadori y cols.¹⁰⁹ vieron que, a dosis bajas y en ciertas condiciones experimentales, los antagonistas NMDA pueden aumentar la memoria en animales que rinden mal en pruebas de aprendizaje.

Para intentar comprender el mecanismo de acción de los antagonistas NMDA no competitivos podríamos imaginarlos como «imitadores» del catión Mg^{2+} . Como hemos mencionado anteriormente, en condiciones fisiológicas el Mg^{2+} ocupa el canal y lo bloquea a potenciales hiperpolarizados (en reposo) de la neurona (fig. 3A). Cuando la terminación postsináptica se despolariza esta despolarización puede ser leve y duradera (por ejemplo, de -70 a -50 mV), como en casos patológicos de isquemia o hipoxia (fig. 3C), o puede ser más intensa, rápida y pasajera (milisegundos), caso de la actividad fisiológica que se produce durante el aprendizaje y la formación de memoria (fig. 3B).

El MK801 abandona el canal mucho más lentamente que el Mg^{2+} , debido a su alta afinidad (se une de una manera estable al canal) y a su menor dependencia de voltaje. Por ello, el MK801 bloquea el canal NMDA de forma estable y prolongada, tanto en reposo como en situaciones de despolarización fisiológica o patológica (fig. 3A, B, C).

Por el contrario, el antagonista memantina, que posee una menor afinidad por el canal y posee una dependencia de voltaje muy acusada, ocupa rápidamente el canal (durante la despolarización), pero también lo abandona rápidamente (durante la repolarización). Ello explica que el tiempo de bloqueo del receptor NMDA por la memantina, en condiciones de estimulación fisiológica por concentraciones milimolares de glutamato, sea menor que el que se produce en condiciones patológicas de estimulación, con concentraciones sinápticas de glutamato que están en el rango micromolar (fig. 3A, B, C)¹¹⁰. En suma, la memantina se comporta como un potente ión Mg^{2+} , con la diferencia de que durante la despolarización el Mg^{2+} abandona rápidamente el canal, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, mientras que la memantina bloquea el canal sólo en situaciones patológicas. Ello explicaría la buena tolerabilidad de la memantina, que está desprovista de los efectos psicotrópicos negativos y amnésicos observados con los antagonistas de mayor afinidad MK801 y fenciclidina¹¹⁰⁻¹¹³.

Varios estudios *in vitro* han demostrado que la memantina es capaz de producir un efecto neuroprotector frente a la lesión producida por agonistas NMDA en neuronas corticales y retinianas en cultivo¹¹⁴⁻¹¹⁷. Otros estudios posteriores han confirmado este efecto neuroprotector en neuronas ganglionares de la retina^{118,119}, en neuronas hipocampales^{120,121} y en neuronas corticales¹¹¹. También se observó protección frente a otro tipo de estímulo lesivo, el veneno mitocondrial cianuro sódico¹²², y frente a un estímulo hipóxico en rodajas de hipocampo¹¹¹.

Se han desarrollado igualmente diversos estudios *in vivo*, tanto en modelos traumáticos o isquémicos agudos como en modelos crónicos. Nos referiremos sólo a estos últimos, que remedian mejor a las enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, la administración crónica de memantina con la dieta durante un mes previene las convulsiones, la muerte y las lesiones hipocampales inducidas por la inyección intracerebroventricular de ácido quinolínico¹²³. También atenúa las lesiones estriatales producidas por malonato, lo que sugiere la implicación de la mitocondria¹²⁴. Por otra parte, la memantina protege frente a la muerte de neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert en la rata, producidos por la inyección directa en dicho núcleo de NMDA o ácido 3-nitropropiónico¹²⁵⁻¹²⁸. Resulta curioso que esta protección se traduzca también en la prevención del déficit de aprendizaje producido por la lesión colinérgica del núcleo basal de Meynert¹²⁵. En un modelo de inflamación crónica (inyección de lipopolisacárido) que produce pérdida neuronal en el núcleo basal de Meynert la memantina disminuyó tal pérdida neuronal¹²⁹. Finalmente cabe destacar la neuroprotección ofrecida por memantina frente a las lesiones hipocampales producidas por $A\beta$ ¹³⁰ y τ .

Tratamiento sintomático frente a neuroprotección: conclusiones

El mecanismo de acción de galantamina se centra en la modulación alostérica del receptor nicotínico, que conlleva un aumento de la liberación de glutamato⁸⁴, probablemente mediado por un receptor nicotínico presináptico α_7 . Por otra parte, la memantina bloquea de forma rápida, reversible, no competitiva y voltaje-dependiente al receptor NMDA para glutamato¹¹¹. A primera vista, estos dos mecanismos parecen opuestos, facilitación e inhibición de la neurotransmisión glutamatérgica. Sin embargo, los estudios preclínicos (en modelos animales) y clínicos demuestran que ambos fármacos, galantamina y memantina, mejoran significativamente los resultados en las pruebas de memoria en pocas semanas, lo que podríamos catalogar como un «efecto sintomático». No nos queda más remedio que «inventar» un término que explique la acción positiva de ambos fármacos en el paciente de Alzheimer; acuñamos, pues, la expresión de «moduladores de la neurotransmisión glutamatérgica», con mecanismos de acción distintos. Cabe preguntarse si, en caso de asociarse galantamina y memantina, el resultado sería una mejora sinérgica de los efectos de ambas medicaciones en el paciente de Alzheimer.

Nuestros hallazgos sobre la acción antiapoptótica de la galantamina sugieren un «efecto neuroprotector», además del sintomático de mejoría en pocas semanas de la cognición en la escala ADAS-cog. Que esta mejoría se mantenga por encima de la basal durante el primer año de tratamiento y que durante los tres primeros años de seguimiento de los pacientes el deterioro cognitivo se retrase 18 meses en relación con los placebo habla a favor de un efecto modificador del curso natural de la enfermedad, y no de un mero efecto sintomático de la galantamina.

Por otra parte, hace tiempo que se están investigando antagonistas NMDA para tratar el ictus y prevenir la muerte neuronal del área de penumbra isquémica que circunda el tejido infarctado. Es lógico, pues, que la memantina se haya estudiado ampliamente como fármaco neuroprotector¹¹¹. Como hemos comentado, la memantina mejora la cognición en pacientes con demencia tipo Alzheimer o vascular, en fases avanzadas de la enfermedad. Así, en la situación actual parece que las agencias reguladoras de medicamentos aceptan los inhibidores de la acetilcolinesterasa para las fases leve-moderadas de la demencia, y la memantina para las graves, más avanzadas.

Para concluir cabe preguntarse si es factible asociar en la clínica galantamina y memantina para tratar a pacientes con distintos estadios de demencia. La farmacodinamia nos sugiere que esta asociación sería beneficiosa, ya que cuando dos fármacos actúan sobre una misma diana biológica (en nuestro caso, la neurotransmisión glutamatérgica), pero con mecanismos de acción distintos, el receptor nicotínico α_7 para la galantamina y el glutamatérgico NMDA para la memantina, su asociación producirá efectos sinérgicos.

Bibliografía

1. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, y cols.: Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982; 215:1237-1239.
2. Selkoe DJ: Biochemistry of altered brain proteins in Alzheimer disease. *Ann Rev Neurosci* 1989; 12: 463-490.
3. Selkoe DJ: Normal and abnormal biology of the β -amyloid presursor protein. *Ann Rev Neurosci* 1994; 17:489-517.
4. Ávila J: Tau aggregation into fibrillar polymers: taupathies. *FEBS Lett* 2000; 30:89-92.
5. Coyle JT, Price DL, deLong MR: Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* 1983; 219:1184-1190.
6. Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS: The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217:408-414.
7. García AG: Teoría colinérgica del Alzheimer. *JANO* 2002; 62:1104.
8. Perry EK, Morris CM, Court JA, y cols.: Alteration in nicotine binding sites in Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's disease: possible index of early neuropathology. *Neuroscience* 1995; 64:385-395.
9. Nordberg A: In vitro detection of neurotransmitter changes in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1993; 695:27-33.
10. Nordberg A, Lundqvist H, Hartwing P, y cols.: Kinetic analysis of regional (s)(-)¹¹C-nicotine binding in normal and Alzheimer brains: in vivo assessment using positron emission tomography. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995; 9:21-27.
11. Sihver W, Gillberg PG, Svensson AL, y cols.: Autoradiographic comparison of [3H](-)nicotine, [3H]cytisine and [3H]epibatidine binding in relation to vesicular acetylcholine transport sites in the temporal cortex in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1999; 94:685-696.
12. Martin-Ruiz CM, Court JA, Molnar E, y cols.: Alpha4 but not alpha3 and alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunits are lost from the temporal cortex in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1999; 73: 1635-1640.
13. Wevers A, Monteggia L, Nowacki S, y cols.: Expression of nicotinic acetylcholine receptor subunits in the cerebral cortex in Alzheimer's disease: histotopographical correlation with amyloid plaques and hyperphosphorylated-tau protein. *Eur J Neurosci* 1999; 11:2551-2565.
14. Guan ZZ, Zhang X, Ravid R, Nordberg A: Decreased protein levels of nicotinic receptor subunits in the hippocampus and temporal cortex of patients with Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2000; 74:237-243.
15. Burghaus L, Schutz U, Krempel U, y cols.: Quantitative assessment of nicotinic acetylcholine receptor proteins in the cerebral cortex of Alzheimer patients. *Brain Res Mol Brain Res* 2000; 76:385-388.
16. Ulrich J, Johannson-Locher G, Seiler WO, Stahelin HB: Does smoking protect from Alzheimer's disease? Alzheimer-type changes in 301 unselected brains from patients with known smoking history. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997; 94:450-454.
17. Brenner MW, Kukull WA, van Belle G, y cols.: Relationship between cigarette smoking and Alzheimer's disease in a population-based case-control study. *Neurology* 1993; 43:293-300.
18. Shalat SL, Seltzer B, Pidcock C, Baker EL: Risk factors for Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology*. 1987; 37:1630-1633.

19. Donnelly-Roberts DL, Xue IC, Arneric SP, Sullivan JP: In vitro neuroprotective properties of the novel cholinergic channel activator (ChCA), ABT-418. *Brain Res* 1996; 719:36-44.
20. Kaneko S, Maeda T, Jume T, y cols.: Nicotine protects cultured cortical neurons against glutamate-induced cytotoxicity via α_7 -neuronal receptors and neuronal CNS receptors. *Brain Res* 1997; 765:135-140.
21. Shimohama S, Greenwald DL, Shafron DH, y cols.: Nicotinic α_7 receptors protect against glutamate neurotoxicity neuronal ischemic damage. *Brain Res* 1998; 779:359-363.
22. Summers KL, Giacobini E: Effects of local and repeated systemic administration of (-)nicotine on extracellular levels of acetylcholine, norepinephrine, dopamine, and serotonin in rat cortex. *Neurochem Res* 1995; 20:753-759.
23. Newhouse PA, Sunderland T, Tariot PN, y cols.: Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacology* 1988; 95:171-175.
24. Sahakian B, Jones G, Levy R, y cols.: The effects of nicotine on attention, information processing, and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *Br J Psychiatry* 1989; 154:797-800.
25. Newhouse PA, Potter A, Corwin J, Lenox R: Intravenous nicotine in Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychopharmacology* 1994; 95:171-175.
26. Giacobini E: Cholinergic receptors in human brain: effects of aging and Alzheimer disease. *J Neurosci Res* 1990; 27:548-560.
27. Schroder H, Giacobini E, Struble RG, y cols.: Nicotinic cholinceptive neurons of the frontal cortex are reduced in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1991; 12:259-262.
28. Wang HY, Lee DH, d'Andrea MR, y cols.: β -Amyloid (1-42) binds to α_7 nicotinic acetylcholine receptor with high affinity. Implications for Alzheimer's disease pathology. *J Biol Chem* 2000; 275:5626-5632.
29. Wang HY, Lee DH, Davis CB, Shank RP: Amyloid peptide A β (1-42) binds selectively and with picomolar affinity to α_7 nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurochem* 2000; 75:1155-1161.
30. Pettit DL, Shao Z, Yakel JL: β -Amyloid (1-42) peptide directly modulates nicotinic receptors in the rat hippocampal slice. *J Neurosci* 2001; 21:RC120.
31. Takenouchi T, Munekata E: Inhibitory effects of β -amyloid peptides on nicotine-induced Ca^{2+} influx in PC12 cells in culture. *Neurosci Lett* 1994; 173:147-150.
32. Maggio R, Riva M, Vaglini E, y cols.: Nicotine prevents experimental parkinsonism in rodents and induces striatal increase of neurotrophic factors. *J Neurochem* 1998; 71:2439-2446.
33. Rattray M: Is there nicotinic modulation of nerve growth factor? Implications for cholinergic therapies in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2001; 49:185-193.
34. Kihara T, Shimohama S, Akaike A: Effects of nicotinic receptor agonists on β -amyloid β -sheet formation. *Jpn J Pharmacol* 1999; 79:393-396.
35. Kihara T, Shimohama S, Sawada H, y cols.: α_7 nicotinic receptor transduces signals to phosphatidylinositol 3-kinase to block β -amyloid-induced neurotoxicity. *J Biol Chem* 2001; 276:13541-13546.
36. Kem WR: The brain α_7 nicotinic receptor may be an important therapeutic target for the treatment of Alzheimer's disease: studies with DMXBA (GTS-21). *Behav Brain Res* 2000; 113:169-181.
37. Shimohama S, Kihara T: Nicotinic receptor-mediated protection against β -amyloid neurotoxicity. *Biol Psychiatry* 2001; 49:233-239.
38. Gabilan NH, García AG, López MG: Nicotine protects against ionophore-induced cytotoxicity in bovine adrenal chromaffin cells. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 2000; 22:520 P-131 Abs.

39. Court JA, Perry EK: Dementia: the neurochemical basis of putative transmitter orientated therapy. *Pharmacol Ther* 1991; 52:423-443.
40. Nordberg A: Neuroreceptor changes in Alzheimer disease. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992; 4:303-328.
41. De Boni U, McLachlan DR: Controlled induction of paired helical filaments of the Alzheimer type in cultured human neurons, by glutamate and aspartate. *J Neurol Sci* 1985; 68:105-118.
42. Koh JY, Yang LL, Cotman CW: β -amyloid protein increases the vulnerability of cultured cortical neurons to excitotoxic damage. *Brain Res* 1990; 533:315-320.
43. Mattson MP, Cheng B, Davis D, y cols.: β -Amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity. *J Neurosci* 1992; 12:376-389.
44. Muller WE, Schroder HC, Ushijima H, y cols.: gp 120 of HIV-1 induces apoptosis in rat cortical cell cultures: prevention by memantine. *Eur J Pharmacol* 1992; 226:209-214.
45. Davis RE, Emmerling MR, Jaen JC, y cols.: Therapeutic intervention in dementia. *Crit Rev Neurobiol* 1993; 7:41-83.
46. Amenta F, Parnetti L, Gallai V, Wallin A: Treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease with cholinergic precursors. Ineffective treatments of inappropriate approaches? *Mech Ageing Dev* 2001; 12:2025-2040.
47. Drachman DA, Leavitt J: Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging? *Arch Neurol* 1974; 30:113-121.
48. Safer DJ, Allen RP: The central effects of scopolamine in man. *Biol Psychiatry* 1971; 3:347-355.
49. Levey AI: Muscarinic acetylcholine receptor expression in memory circuits: implications for treatment of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:13541-13546.
50. Avery EE, Baker LD, Asthana S: Potential role of muscarinic agonists in Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 1997; 11:450-459.
51. Caine ED: Cholinomimetic treatment fails to improve memory disorders. *N Engl J Med* 1980; 315: 585-586.
52. Perry EK, Perry RH, Blessed G, Tomlinson BE: Necropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia. *Lancet* 1977; 8004:189.
53. Davie P, Verth AH: Regional distribution of muscarinic acetylcholine receptor in normal and Alzheimer's-type dementia brains. *Brain Res* 1977; 138:385-392.
54. Palacios JM: Autoradiographic localization of muscarinic cholinergic receptors in the hippocampus of patients with senile dementia. *Brain Res* 1982; 243:173-175.
55. Lang W, Henke H: Cholinergic receptor binding and autoradiography in brains of non-neurological and senile dementia of Alzheimer-type patients. *Brain Res* 1983; 267:271-280.
56. Probst A, Cortes R, Ulrico J, Palacios JM: Differential modification of muscarinic cholinergic receptors in the hippocampus of patients with Alzheimer's disease: an autoradiographic study. *Brain Res* 1988; 450:190-201.
57. Kellar KJ, Whitehouse PJ, Martino-Barrows AM, y cols.: Muscarinic and nicotinic cholinergic binding sites in Alzheimer's disease cerebral cortex. *Brain Res* 1997; 436:62-68.
58. Flynn DD, Ferrari-diLeo G, Levey AI, Mash DC: Differential alterations in muscarinic receptor subtypes in Alzheimer's disease: implications for cholinergic-based therapies. *Life Sci* 1995; 56:869-876.
59. Pavia J, de Ceballos ML, Sánchez de la Cuesta F: Alzheimer's disease: relationship between muscarinic cholinergic receptors, beta-amyloid and tau proteins. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12:473-481.

60. Reisine TD, Yamamura HI, Bird ED, y cols.: Pre- and postsynaptic neurochemical alterations in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1978; 159:477-481.
61. Rinne JO, Laakso K, Lonnberg P, y cols.: Brain muscarinic receptors in senile dementia. *Brain Res* 1985; 336:19-25.
62. Araujo DM, Lapchak PA, Robitaille Y, y cols.: Differential alteration of various cholinergic markers in cortical and subcortical regions of human brain in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1988; 50:1914-1923.
63. Smith CJ, Perry EK, Perry RH, y cols.: Muscarinic cholinergic receptor subtypes in hippocampus in human cognitive disorders. *J Neurochem* 1988; 50:847-856.
64. Mash DC, Potter LT: Autoradiographic localization of M1 and M2 muscarine receptors in the rat brain. *Neuroscience* 1986; 19:551-564.
65. Smith CJ, Court JA, Keith AB, Perry EK: Increases in muscarinic stimulated hydrolysis of inositol phospholipids in rat hippocampus following cholinergic deafferentation are not paralleled by alterations in cholinergic receptor density. *Brain Res* 1989; 485:317-324.
66. Greenwood AF, Powers RE, Jope RS: Phosphoinositide hydrolysis, G alpha q, phospholipase C, and protein kinase C in post mortem human brain: effects of post mortem interval, subject age, and Alzheimer's disease. *Neuroscience* 1995; 69:125-138.
67. Li X, Greenwood AF, Powers R, Jope RS: Effects of postmortem interval, age, and Alzheimer's disease on G-proteins in human brain. *Neurobiol Aging* 1996; 17:115-122.
68. Stokes CE, Hawthorne JN: Reduced phosphoinositide concentrations in anterior temporal cortex of Alzheimer-diseased brains. *J Neurochem* 1987; 48:1018-1021.
69. Crews FT, Kurian P, Freund G: Cholinergic and serotonergic stimulation of phosphoinositide hydrolysis is decreased in Alzheimer's disease. *Life Sci* 1994; 55:1993-2002.
70. Garlind A, Cowburn RE, Forsell C, y cols.: Diminished [3H]inositol(1,4,5)P3 but not [3H]inositol(1,3,4,5)P4 binding in Alzheimer's disease brain. *Brain Res* 1995; 681:160-166.
71. Newhouse PA, Potter A, Corwin J, Lenox R: Age-related effects of the nicotinic antagonist mecamylamine on cognition and behavior. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10:93-107.
72. Whitehouse PJ, Martino A, Marcus KA, y cols.: Reductions in acetylcholine and nicotine binding in several degenerative diseases. *Arch Neurol* 1988; 45:722-724.
73. Nordberg A, Nilsson-Hakansson L, Adem A, y cols.: The role of nicotinic receptors in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 1989; 79:353-362.
74. Wevers A, Schroder H: Nicotinic Acetylcholine Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 1999; 1:207-219.
75. Standaert DG, Young AB: Treatment of central nervous system degenerative disorders. En: Goodman, Gilman (eds.): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10.^a ed. Madrid: McGraw-Hill, 2001; 549-568.
76. Giacobini E: From molecular structure to Alzheimer's therapy. *Jpn J Pharmacol* 1997; 74:225-241.
77. Giacobini E: Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: from tacrine to future applications. *Neurochem Int* 1998; 32:413-419.
78. Parys W: Development of Reminyl (galantamine), a novel acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Rep* 1998; 1(supl. 1):S19-S20.
79. Nordberg A, Svensson AL: Cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a comparison of tolerability and pharmacology. *Drug Saf* 1998; 19:465-480.

80. Lilienfeld S, Parys W: Galantamine: additional benefits to patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; supl. 1:19-27.
81. Schrattenholz A, Pereira EF, Roth U, y cols.: Agonist responses of neuronal nicotinic acetylcholine receptors are potentiated by a novel class of allosterically acting ligands. *Mol Pharmacol* 1996; 49:1-6.
82. Maelicke A, Schrattenholz A, Samochocki M, y cols.: Allosterically potentiating ligands of nicotinic receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 2000; 113:199-206.
83. Albuquerque EX, Pereira EF, Bonfante-Cabarcas R, y cols.: Nicotinic acetylcholine receptors on hippocampal neurons: cell compartment-specific expression and modulatory control of channel activity. *Prog Brain Res* 1996; 109:111-124.
84. Santos MD, Alkondon M, Pereira EFR, y cols.: The nicotinic allosteric potentiating ligand galantamine facilitates synaptic transmission in the mammalian central nervous system. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 1222-1234.
85. López MG, Arias E, Cano-Abad MF, y cols.: *Galantamine for Alzheimer's disease: a novel antiapoptotic mechanism linked to overexpression of Bcl-2 and α_7 -receptors*. XIV World Congress of Pharmacology. San Francisco (Estados Unidos), 2002.
86. García AG, Arias E, Cano-Abad MF, y cols.: Galantamine for Alzheimer's disease: a novel antiapoptotic mechanism linked to overexpression of Bcl-2 and α_7 receptors. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 2002; 24(supl. A):151, P121.
87. Vidal C, Changeux JP: Nicotinic and muscarinic modulations of excitatory synaptic transmission in the rat prefrontal cortex in vitro. *Neuroscience* 1993; 56:23-32.
88. Greenamyre JT, Penney JB, Young AB, y cols.: Alterations in L-glutamate binding in Alzheimer's and Huntington's diseases. *Science* 1985; 227:1496-1499.
89. Greenamyre JT, Maragos WF, Albin RL, y cols.: Glutamate transmission and toxicity in Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988; 12:421-430.
90. Shapiro ML, O'Connor C: N-methyl-D-aspartate receptor antagonist MK-801 and spatial memory representation: working memory is impaired in an unfamiliar environment but not in a familiar environment. *Behav Neurosci* 1992; 106:604-612.
91. Kornhuber J, Bormann J, Hubers M, y cols.: Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801-binding site of the NMDA-receptor-gated ion channel: a human postmortem brain study. *Eur J Pharmacol* 1991; 206:297-300.
92. Schugens MM, Egerter R, Daum I, y cols.: The NMDA antagonist memantine impairs classical eyeblink conditioning in humans. *Neurosci Lett* 1997; 224:57-60.
93. Ditzler K: Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebo controlled trial. *Arzneimittelforschung* 1991; 41:773-780.
94. Bear MF, Kleinschmidt A, Gu QA, Singer W: Disruption of experience-dependent synaptic modifications in striate cortex by infusion of an NMDA receptor antagonist. *J Neurosci* 1990; 10:909-925.
95. Bliss TV, Collingridge GL: A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361:31-39.
96. Palmer AM, Gershon S: Is the neuronal basis of Alzheimer's disease cholinergic or glutamatergic? *FASEB J* 1990; 4:2745-2752.
97. Dracheva S, Marras SA, Elhakem SL, y cols.: N-methyl-D-aspartic acid receptor expression in the dorsolateral prefrontal cortex of elderly patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1400-1410.

98. Panegyres PK, Zafiris-Toufexis K, Kakulas BA: The mRNA of the NR1 subtype of glutamate receptor in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2002; 109:77-89.
99. Ginsberg SD, Hemby SE, Lee VM, y cols.: Expression profile of transcripts in Alzheimer's disease tangle-bearing CA1 neurons. *Ann Neurol* 2000; 48:77-87.
100. Ikonomovic MD, Mizukami K, Warde D, y cols.: Distribution of glutamate receptor subunit NMDAR1 in the hippocampus of normal elderly and patients with Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 2001; 160:194-204.
101. Stoppe G, Bruhn H, Powels PJ, y cols.: Alzheimer disease: absolute quantification of cerebral metabolites in vivo using localized proton magnetic resonance spectroscopy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14:112-119.
102. Schneider I, Reverse D, Dewachter I, y cols.: Mutant presenilins disturb neuronal calcium homeostasis in the brain of transgenic mice, decreasing the threshold for excitotoxicity and facilitating long-term potentiation. *J Biol Chem* 2001; 276:11539-11544.
103. Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, y cols.: Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 1984; 307:462-465.
104. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB: Voltage-dependent block by Mg^{2+} of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 1984; 309:261-263.
105. Bouvier M, Szatkowski M, Amato A, Attwell D: The glial cell glutamate uptake carrier countertransports pH-changing anions. *Nature* 1992; 360:471-474.
106. Clements JD, Lester RA, Tong G, y cols.: The time course of glutamate in the synaptic cleft. *Science* 1992; 258:1498-1501.
107. Andine P, Orwar O, Jacobson I, y cols.: Changes in extracellular amino acids and spontaneous neuronal activity during ischemia and extended reflow in the CA1 of the rat hippocampus. *J Neurochem* 1991; 57:222-229.
108. Dimpfel W: Effects of memantine on synaptic transmission in the hippocampus in vitro. *Arzneimittelforschung* 1995; 45:1-5.
109. Mondadori C, Weiskrantz L, Buerki H, y cols.: NMDA receptor antagonists can enhance or impair learning performance in animals. *Exp Brain Res* 1989; 75:449-456.
110. Parsons CG, Gruner R, Rozental J, y cols.: Patch clamp studies on the kinetics and selectivity of N-methyl-D-aspartate receptor antagonism by memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantan). *Neuropharmacology* 1993; 32:1337-1350.
111. Parsons CG, Danysz W, Quack G: Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist - a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999; 38:735-767.
112. Rogawski MA, Yamaguchi S, Jones SM, y cols.: Anticonvulsant activity of the low-affinity uncompetitive N-methyl-D-aspartate antagonist (+)-5-aminocarbonyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5,10-imine (ADCI): comparison with the structural analogs dizocilpine (MK-801) and carbamazepine. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259:30-37.
113. Mealing GA, Lanthorn TH, Murray CL, y cols.: Differences in degree of trapping of low-affinity uncompetitive N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonists with similar kinetics of block. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288:204-210.
114. Erdo SL, Schafer M: Memantine is highly potent in protecting cortical cultures against excitotoxic cell death evoked by glutamate and N-methyl-D-aspartate. *Eur J Pharmacol* 1991; 198:215-217.

115. Osborne NN, Quack G: Memantine stimulates inositol phosphates production in neurones and nullifies N-methyl-D-aspartate-induced destruction of retinal neurones. *Neurochem Int* 1992; 21:329-336.
116. Weller M, Finiels-Marlier F, Paul SM: NMDA receptor-mediated glutamate toxicity of cultured cerebellar, cortical and mesencephalic neurons: neuroprotective properties of amantadine and memantine. *Brain Res* 1993; 613:143-148.
117. Weller M, Marini AM, Finiels-Marlier F, y cols.: MK-801 and memantine protect cultured neurons from glutamate toxicity induced by glutamate carboxypeptidase-mediated cleavage of methotrexate. *Eur J Pharmacol* 1993; 248:303-312.
118. Chen HS, Pellegrini JW, Aggarwal SK, y cols.: Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine: therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity. *J Neurosci* 1992; 12:4427-4436.
119. Pellegrini JW, Lipton SA: Delayed administration of memantine prevents N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotoxicity. *Ann Neurol* 1993; 33:403-407.
120. Krieglstein J, El Nasr MS, Lippert K: Neuroprotection by memantine as increased by hypothermia and nimodipine. *Eur J Pharm Sci* 1997; 5:71-77.
121. Krieglstein J, Lippert K, Poch G: Apparent independent action of nimodipine and glutamate antagonists to protect cultured neurons against glutamate-induced damage. *Neuropharmacology* 1996; 35:1737-1742.
122. Ferger D, Krieglstein J: Determination of intracellular Ca^{2+} concentration can be a useful tool to predict neuronal damage and neuroprotective properties of drugs. *Brain Res* 1996; 732:87-94.
123. Keilhoff G, Wolf G: Memantine prevents quinolinic acid-induced hippocampal damage. *Eur J Pharmacol* 1992; 219:451-454.
124. Schulz H, Jobert M, Coppola R, y cols.: The use of diurnal vigilance changes in the EEG to verify vigilance-enhancing effects of memantine in a clinical pharmacological study. *Neuropsychobiology* 1996; 33:32-40.
125. Wenk GL, Danysz W, Mobley SL: Investigations of neurotoxicity and neuroprotection within the nucleus basalis of the rat. *Brain Res* 1994; 655:7-11.
126. Wenk GL, Danysz W, Mobley SL: MK-801, memantine and amantadine show neuroprotective activity in the nucleus basalis magnocellularis. *Eur J Pharmacol* 1995; 293:267-270.
127. Wenk GL, Danysz W, Roice DD: The effects of mitochondrial failure upon cholinergic toxicity in the nucleus basalis. *Neuroreport* 1996; 7:1453-1456.
128. Wenk GL, Zajackowski W, Danysz W: Neuroprotection of acetylcholinergic basal forebrain neurons by memantine and neurokinin. *Behav Brain Res* 1997; 83:129-133.
129. Wenk GL, Hauss-Wegrzyniak B, Baker LM, Danysz W: Potential therapies for a novel animal model of Alzheimer's disease-chronic neuroinflammation of transgenic rats that overexpress human-amyloid. *Neurobiol Aging* 1998; 19:544.
130. Miguel-Hidalgo JJ, Álvarez XA, Quack G, Cacabelos R: Protection by memantine against $A\beta(1-40)$ -induced neurodegeneration in the CA1 subfield. *Neurobiol Aging* 1998; 19:542.

Capítulo 5

La hipótesis amiloide

T. GÓMEZ ISLA

En la última década la determinación de la composición bioquímica de las dos lesiones histopatológicas fundamentales de la enfermedad de Alzheimer (EA) y la identificación de diversos genes implicados en su etiopatogenia han representado dos de los descubrimientos más revolucionarios y notables en nuestro actual entendimiento de esta y otras patologías neurodegenerativas, durante años consideradas uno de los grupos de enfermedades más oscuras e intratables.

Las placas seniles (PS) que caracterizan a los cerebros de los pacientes con EA están formadas por depósitos anómalos extracelulares de filamentos de péptido β -amiloide o $A\beta$ íntimamente asociados a dendritas y axones distróficos, astrocitos reactivos y microglía activada. Virtualmente todos los cerebros con EA tienen, además, numerosos ovillos neurofibrilares (ONF) o marañas intraneuronales de parejas de filamentos plegados helicoidalmente compuestos mayoritariamente por la proteína asociada a microtúbulos tau (τ) en un estado anormal de hiperfosforilación. Junto a PS y ONF, en los cerebros con EA, existe una pérdida muy significativa de neuronas y sinapsis en áreas cerebrales selectivamente vulnerables (revisado en Gómez Isla y cols., 1997).

Diversos estudios han demostrado que en los cerebros con EA, PS y ONF no están distribuidos al azar, sino que siguen unos patrones topográficos muy selectivos. Una de las alteraciones más precoces es la aparición de ONF en un subgrupo de neuronas en la porción medial del lóbulo temporal (corteza entorrinal y formación hipocámpica), implicadas en el aprendizaje y la memoria (Hyman y cols., 1990). A medida que la enfermedad avanza y los déficit cognitivos se agravan, los ONF también afectan a cortezas asociativas y áreas subcorticales, mientras que las regiones clínicamente silentes, como las cortezas motora o sensitiva primarias, tienden a permanecer libres de ONF hasta los estadios más avanzados. Las PS tienen, por el contrario, una distribución topográfica menos selectiva y, mientras su cuantía es relativamente pequeña en regio-

nes clínicamente relevantes, como el hipocampo, puede ser abundante en regiones clínicamente silentes, tales como las cortezas motora o sensitiva primarias (Arnold y cols., 1991; Arriagada y cols., 1992). Así, en general, la distribución de los ONF se correlaciona mejor que la de las PS tanto con la progresión de los síntomas clínicos de la enfermedad como con el grado de pérdida neuronal y sináptica (Arriagada y cols., 1992; Gómez-Isla y cols., 1997b).

Durante años, estos hallazgos pusieron en duda la relevancia del péptido A β en la etiopatogenia de la enfermedad. Sin embargo, el clonaje del gen que codifica para la proteína precursora del amiloide (APP) y su localización en el cromosoma 21 junto a la observación previa de que los pacientes con trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down) desarrollaban cambios neuropatológicos de EA de forma prácticamente invariable, llevó a proponer por primera vez la idea de que el acúmulo de A β podría ser el evento primario en la patogenia de esta enfermedad. En los últimos años, y fundamentalmente desde el campo de la genética, se ha ido obteniendo cada vez más evidencia que señala al péptido A β como elemento clave, si no primario, en la patogenia de la EA.

Hasta el momento se han identificado un total de cuatro genes implicados de forma definitiva en la EA. El clonaje del primero de ellos, el gen de la APP, localizado en el cromosoma 21, fue posible a partir de la purificación y secuenciación de su fragmento A β en cerebros con EA y síndrome de Down (Glenner y Wong, 1984). El segundo gen que se descubrió implicado en la EA, tanto familiar como esporádica, es el gen de la apolipoproteína E (APOE). La herencia de uno o dos alelos $\epsilon 4$ aumenta el riesgo de padecer la enfermedad y disminuye significativamente la edad de inicio de los síntomas (Corder y cols., 1993). El tercer y cuarto genes identificados asociados a la EA familiar fueron denominados presenilinas 1 (PS1) y 2 (PS2), localizados en los cromosomas 14 y 1, respectivamente, y que codifican para proteínas con múltiples dominios transmembrana y gran homología entre ellas. Hasta el momento se han identificado más de 100 mutaciones en el gen PS1 y otras siete en el gen PS2 que se consideran responsables de la mayoría de los casos de EA familiar de inicio precoz y herencia autosómica dominante (revisado en Tanzi y cols., 2001).

El denominador común de los defectos y factores de riesgo genético identificados hasta el momento en la EA es que todos ellos alteran por diversos mecanismos, algunos todavía por aclarar, el metabolismo del APP a partir del cual se origina el péptido A β dando lugar a un aumento muy significativo, en especial, de la subespecie más larga de este péptido o A β ₄₂ en el plasma, los fibroblastos y los cerebros de estos pacientes (Selkoe, 1997; Scheuner y cols., 1996; Rebeck y cols., 1993; Lemere y cols., 1996; Gómez-Isla y cols., 1999). Éste es precisamente uno de los argumentos más sólidos esgrimidos a favor de la denominada «hipótesis de la cascada amiloide», según la cual la alteración en el metabolismo de la APP y su derivado, el péptido A β , pondría en marcha la cascada fisiopatológica que en última instancia desembocaría en los cambios neuropatológicos y los trastornos cognitivos que caracterizan a esta enfermedad (Selkoe, 1991; Hardy, 1992). Esta hipótesis patogénica es, de hecho, la defendida mayoritariamente en la comunidad científica. Un punto de vista alternativo, defendido por una minoría, es el que afirma que el depósito de A β representa un mero marcador del proceso patológico complejo de la enfermedad, un epifenómeno inespecífico con un papel etiopatogénico mínimo en la demencia y la pérdida neuronal.

APP y A β

El péptido A β que forma las PS se origina a partir del APP. El APP representa un grupo de polipéptidos con expresión ubicua en los diferentes tejidos cuya heterogeneidad procede tanto del procesamiento diferencial del RNA como de las modificaciones postraduccionales. Existen varias isoformas con 695, 751 y 770 aminoácidos respectivamente, de las cuales APP695 es la que se expresa de forma más abundante en neuronas. La diferencia entre las isoformas con 751/770 y 695 aminoácidos radica en la presencia en las dos primeras de un exón que codifica para una región homóloga al motivo inhibidor serinproteasa de tipo Kunitz. El APP es una glicoproteína de membrana con un único dominio transmembrana, una pequeña porción intracitoplasmática y un largo dominio extracitoplasmático. Su secuencia está altamente conservada entre los mamíferos y existen secuencias homólogas (aunque carecen de la región correspondiente al péptido A β) en *Drosophila* y *Caenorhabditis elegans*. La función/es fundamental/es del APP *in vivo* siguen siendo desconocidas. El APP tiene una región hidrofóbica de 23 residuos cerca de su extremo C-terminal que le sirve para su anclaje a las membranas. El dominio extracitoplasmático está sujeto a proteólisis parcial por la acción de tres secretasas (fig. 1). La más frecuente es la escisión entre los aminoácidos 16 y 17 de la región A β , llevada a cabo por una proteasa denominada α -secretasa que libera un fragmento soluble grande (APPs- α) y deja anclado en la membrana un fragmento de 83 aminoácidos. La liberación de este fragmento peptídico APPs- α le confiere al APP muchas de las funciones observadas *in vitro*, incluyendo sus propiedades de crecimiento y adhesión celular e inhibición de serinproteasas.

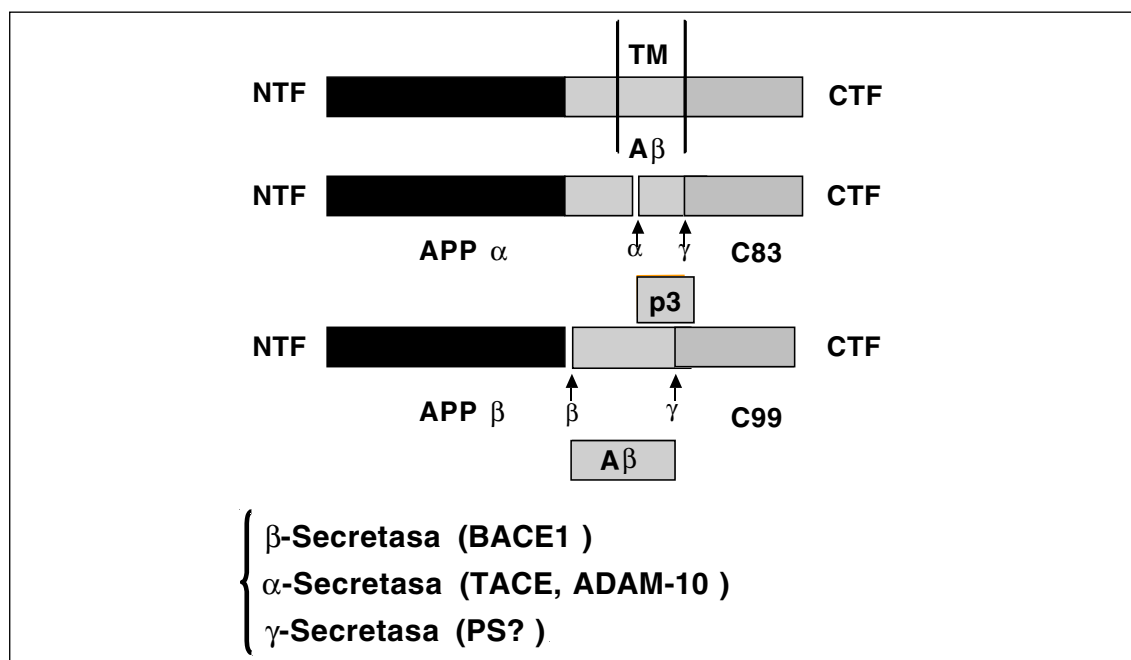


Figura 1

Cuando el fragmento carboxiterminal de 83 residuos es cortado por la γ -secretasa se genera un pequeño fragmento de $A\beta$ de 3 kD denominado p3. De forma alternativa a esta vía proteolítica no amiloidogénica, existe una vía amiloidogénica en la que la proteasa denominada β -secretasa lleva a cabo la escisión del APP liberando un fragmento truncado soluble ($APPs-\beta$) y deja anclado a la membrana un segundo fragmento de 99 residuos sobre el que la acción de la γ -secretasa genera el péptido $A\beta$. En 1999 se consiguió identificar el enzima β -secretasa, que ha resultado ser una proteína de transmembrana de 501 aminoácidos, hoy en día conocida como BACE 1, con máxima actividad enzimática en sistema nervioso y localización subcelular preferente en el aparato de Golgi y los endosomas, donde se cree tiene lugar la proteólisis del APP.

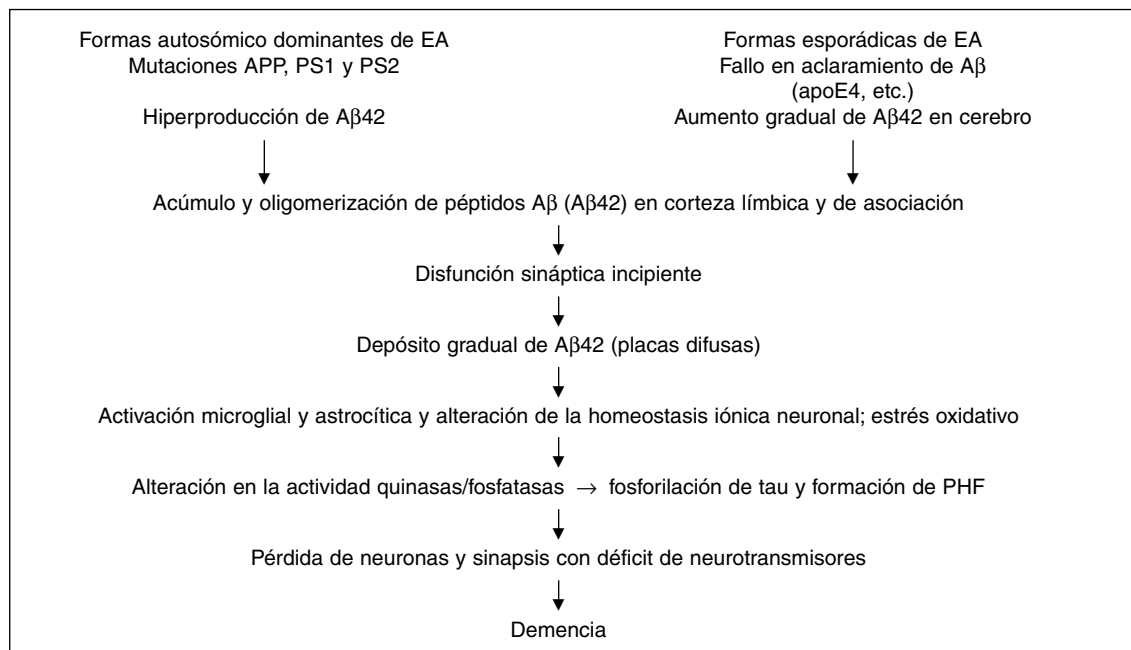
En los últimos años se han ido acumulando pruebas a favor de la hipótesis de que las propias presenilinas son cofactores esenciales o el sitio activo del tan buscado enzima γ -secretasa (Li y cols., 2000). La idea defendida mayoritariamente es que la γ -secretasa sería, en realidad, un complejo de múltiples proteínas, incluyendo presenilina, nicastrina, aph-1 y pen-2. Dicho complejo participaría no sólo en la proteólisis del APP, sino también en la de la proteína Notch, proteína clave en el destino de las células durante el desarrollo, entre otras (revisado en Selkoe 2003).

$A\beta$ es un péptido hidrofóbico de pequeño tamaño con dos especies fundamentales de 40 y 42 aminoácidos, $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$, respectivamente. Inicialmente se asumió que el péptido $A\beta$ únicamente se produciría en situaciones patológicas, si bien en 1992 se demostró que la producción y secreción de $A\beta$ es un acontecimiento fisiológico y dicho péptido está, de hecho, presente en plasma y líquido cefalorraquídeo durante toda la vida normal de un individuo (Haass y cols., 1992; Seubert y cols., 1992; Shoji y cols., 1992).

Uno de los principales cambios en la EA es una alteración en el metabolismo del APP con un aumento progresivo en la producción y depósito anómalo del péptido $A\beta$. Los depósitos cerebrales iniciales corresponden mayoritariamente a la forma $A\beta_{42}$, la más amiloidogénica *in vitro*, en forma de «placas difusas». El $A\beta$ en estos depósitos difusos es fundamentalmente no fibrilar y amorfo. A medida que la enfermedad avanza, además de $A\beta_{42}$ se deposita $A\beta_{40}$ y muchas de las placas contienen formas fibrilares del péptido $A\beta$ asociadas a dendritas y axones distróficos, astrocitos reactivos y microglía activada («placas neuríticas»). En la mayoría de los cerebros con EA el número de placas difusas excede ampliamente al de placas neuríticas, de forma que aquéllas representan las lesiones microscópicas más tempranas detectables en la EA. Las placas difusas parecen preceder en el tiempo a las placas neuríticas, a juzgar por su presencia en individuos de edad avanzada en ausencia de déficit cognitivo aparente (Dickson y cols., 1995), así como por su aparición en adolescentes con síndrome de Down años antes de que éstos desarrollen las placas neuríticas y los ONF típicos de la EA (Lemere y cols., 1996).

Hipótesis de la cascada amiloide

La denominada hipótesis de la «cascada amiloide» favorece un modelo de enfermedad (esquema 1) en el que diversos factores genéticos (algunos todavía por identificar) dan lugar, directa o indirectamente a una alteración en la expresión del APP o en su procesamiento pro-



Esquema 1 Hipótesis de la cascada amiloide. (Tomado de Alzheimer Research Forum (2003) <http://www.alzforum.org/home.asp>.)

teolítico o a cambios en la estabilidad o agregación del péptido A β . Esto da como resultado un desequilibrio entre la producción y el aclaramiento de A β . El acúmulo gradual de A β agregado, A β 42 en primer lugar (Jarrett y cols., 1993), y más tarde A β 40, pone en marcha una cascada compleja de eventos con activación local de astrocitos y microglía, y liberación concomitante de citoquinas y proteínas de fase aguda (McGeer y cols., 1995). Bien a través de estos cambios inflamatorios o bien a través de neurotoxicidad directa del péptido A β , se produciría una lesión local de neuronas y neuritas que experimentarían profundos cambios metabólicos, incluyendo fosforilación de τ y formación de filamentos helicoidales apareados (PHF). Asimismo, el A β agregado podría inducir alteraciones en la homeostasis del calcio y daño oxidativo a través de la formación de radicales libres en neuronas y glía. El resultado de todos estos acontecimientos es la pérdida de neuronas y elementos sinápticos, con el consiguiente déficit de neurotransmisores y la aparición de los síntomas clínicos de demencia (revisado en Selkoe, 1997).

Esta hipótesis ha ganado fuerza y adeptos en los últimos años y continúa siendo objeto de numerosos estudios de investigación. Entre los argumentos más frecuentemente esgrimidos a su favor destacan los siguientes:

1. Todos los genes identificados hasta el momento implicados en la EA son capaces de interferir, por uno u otro mecanismo, con el metabolismo del APP, dando lugar a un aumento en la producción (APP, PS1 y PS2) y/o depósito (APOE ϵ 4) de A β . Así, la mayoría de las mutaciones descritas en el gen que codifica para el APP se localizan en

o cerca de los puntos de corte de las proteasas α , β y γ secretasas. El resultado es que dichas mutaciones dan como resultado un aumento en la producción de $A\beta$ y, especialmente, de $A\beta_{42}$ (revisado en Selkoe, 1997) al favorecer la proteólisis del APP mediada por la β o γ secretasas. Más aún, los niveles plasmáticos de $A\beta_{42}$ se han encontrado significativamente elevados en portadores presintomáticos de estas mutaciones (Scheuner y cols., 1996). Los pacientes que heredan el alelo $\epsilon 4$ del gen APOE tienen un aumento significativo de la cantidad de depósitos cerebrales de $A\beta$, y en especial $A\beta_{40}$, comparados con pacientes que carecen de dicho alelo (Rebeck y cols., 1993). No se sabe con exactitud por qué mecanismo patogénico la proteína apoE $\epsilon 4$ aumenta el riesgo de padecer EA, aunque muy probablemente está en relación con el metabolismo del péptido $A\beta$. Las mutaciones en los genes PS1 y PS2 dan lugar a un aumento muy significativo de $A\beta_{42}$ tanto en el plasma como en el medio de cultivo de fibroblastos cutáneos obtenidos a partir de pacientes con mutaciones en las PS, incluso de forma presintomática. De igual modo, el análisis de los cerebros de pacientes con EA causada por mutaciones en los genes PS1 y PS2 demuestra un aumento significativo de la cantidad de $A\beta_{42}$ en forma de PS cuando se comparan con cerebros de pacientes con EA esporádica (Lemere y cols., 1996; Gómez-Isla y cols., 1999).

2. Los pacientes con síndrome de Down que de forma invariable desarrollan los cambios histopatológicos típicos de una EA hacia los 50 años de edad tienen una producción aumentada de $A\beta$ desde su nacimiento y comienzan a desarrollar depósitos difusos de amiloide en su cerebro a edades tan tempranas como los 12 años, precediendo en muchos años, por tanto, a los cambios neuríticos y la aparición de ONF (Lemere y cols., 1996).
3. Las mutaciones en el gen que codifica para la proteína τ son causa de demencia frontotemporal con parkinsonismo, y no de EA. De hecho, los cerebros de los pacientes con demencia frontotemporal con parkinsonismo se caracterizan por el depósito anómalo de τ en forma de ONF, que típicamente no se acompañan de depósitos de $A\beta$ (revisado en Hardy y cols., 2002).
4. Diversas líneas de ratones transgénicos que sobreexpresan APP humana mutada creadas en los últimos años demuestran que estos modelos desarrollan en primer lugar placas de amiloide difusas seguidas de placas que contienen $A\beta$ fibrilar asociadas a daño neurítico y activación microglial, cuyas consecuencias clínicas y electrofisiológicas son un déficit progresivo de memoria y aprendizaje y de la plasticidad sináptica, respectivamente (revisado en Gómez-Isla y cols., 2002).
5. En los ratones transgénicos que coexpresan APP y τ humanas mutadas en sus cerebros hay una formación significativamente mayor de ONF. Recientemente, Lewis y cols. publicaban los resultados observados en animales bigénicos para APP y τ humana mutadas. Estos dobles transgénicos muestran un claro aumento de la cantidad de ONF en sistema límbico y córtex olfatorio, sin cambios significativos en la cantidad de amiloide depositado (Lewis y cols., 2001). Ello sugiere que APP/ $A\beta$ tiene una clara influencia en la formación de ONF en estos animales y, posiblemente, en la EA en

humanos. La hipótesis de que A β puede acelerar la formación de ONF *in vivo* está también avalada por los resultados de un trabajo publicado por Gotz y cols. en el que se demuestra que la inyección de A β 42 fibrilar en el cerebro de ratones transgénicos para τ humana mutada P301L aumenta hasta cinco veces la cantidad de ONF en las áreas de proyección de los lugares donde se realiza la inyección (Gotz y cols., 2001).

6. Múltiples trabajos han demostrado que el A β fibrilar es tóxico para las neuronas en cultivo y que dicha toxicidad puede prevenirse, al menos en parte, bloqueando la formación de fibrillas de A β (revisado en Hardy y cols., 2002).

Frente a todos estos datos a favor, deben también considerarse otros tantos argumentos en contra de la hipótesis amiloide:

1. Salvo excepciones, numerosos estudios han demostrado que la cantidad de depósitos de amiloide en el cerebro de pacientes con EA apenas guardan correlación con el grado de deterioro cognitivo o la cuantía de la pérdida neuronal o sináptica que éstos experimentan (Arnold y cols., 1991; Arriagada y cols., 1992; Gómez-Isla y cols., 1997b). Además, tal y como se señalaba anteriormente, la distribución topográfica de las PS es menos selectiva que la de los ONF, y su cuantía es relativamente pequeña en regiones clínicamente relevantes, como el hipocampo, mientras que puede ser abundante en regiones clínicamente silentes, como las cortezas motora o sensitiva primarias (Arnold y cols., 1991; Arriagada y cols., 1992).
2. A diferencia de las observaciones hechas a partir de cerebros de pacientes con síndrome de Down, los clásicos trabajos de Braak y Braak demuestran que la aparición de ONF aumenta de forma gradual en humanos y precede en el tiempo a la de los depósitos de amiloide (Braak y cols., 1991).
3. En ratones transgénicos que sobreexpresan APP humana mutada, pese a la gran abundancia de depósitos de amiloide, no se ha detectado una pérdida significativa de neuronas y sinapsis comparable a la que acontece en cerebros humanos con EA (revisado en Gómez-Isla y cols., 2002).
4. Pero quizá el principal argumento en contra de la hipótesis de la cascada amiloide es que, pese a todos los esfuerzos, aún no se han identificado con certeza cuáles son las especies neurotóxicas de A β *in vivo* ni el mecanismo por el que éstas interfieren con el normal funcionamiento de neuronas y sinapsis.

En este sentido, diversos estudios recientes sugieren que más que el propio A β fibrilar, especies intermedias de oligómeros relativamente solubles de A β podrían ser responsables de la disfunción neuronal y sináptica en la EA. Estos oligómeros solubles están formados por partículas esféricas y estructuras curvilíneas denominadas «protofibrillas» y están presentes en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con EA. Es muy interesante en este aspecto la observación reciente de que el contenido de A β soluble en el cerebro de pacientes con EA parece correlacionarse mejor que la cantidad de placas de amiloide con la gravedad del cuadro clínico de demen-

cia. Queda ahora por demostrar la neurotoxicidad de estas especies oligoméricas *in vivo* y su potencial como nueva diana terapéutica (Kayed, y cols., 2003).

Por tanto, pese a que de momento sólo tenemos un conocimiento parcial de los mecanismos fisiopatológicos y patogénicos que subyacen a la EA y en la hipótesis de la cascada amiloide está pendiente establecer de forma firme la relación causa/efecto entre el acúmulo de A β y la formación de ONF o la pérdida de neuronas y sinapsis. No obstante, este modelo de enfermedad ha permitido algo tan importante como es la puesta en marcha de novedosas estrategias terapéuticas anti-amiloide (inmunización e inhibidores de β y γ secretasas, entre otras), motivo de otro capítulo que, en un futuro próximo, serán capaces de probar si esta hipótesis patogénica está o no en lo cierto.

Bibliografía

- Arnold SE, Hyman BT, Flory J, y cols.: The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1991; 1(1):103-116.
- Arriagada PV, Marzloff K, Hyman BT: Distribution of Alzheimer-type pathological changes in nondemented elderly matches the pattern in Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42:1681-1688.
- Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82(4):239-259.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, y cols.: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261(5123):921-923
- Dickson DW, Crystal HA, Bevona C, y cols.: Correlations of synaptic and pathological markers with cognition of the elderly. *Neurobiol Aging* 1995; 16:285-298.
- Glennner GG, Wong CW: Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 122(3):1131-1135.
- Gómez-Isla T, Hyman BT: Connections, cognition and cognitive impairment in Alzheimer's disease. En: Hyman BT, Duyckaerts Y, Christen Y (eds.): *Connections, cognition and Alzheimer's disease*. Springer-Verlag, 1997; 149-166.
- Gómez-Isla T, Hollister R, West HL, y cols.: Neuronal loss parallels but exceeds tangle formation in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 41:17-24.
- Gómez-Isla T, Growdon WB, McNamara MJ, y cols.: The impact of different presenilin 1 and presenilin 2 mutations on amyloid deposition, neurofibrillary changes and neuronal loss in the familial Alzheimer's disease brain: evidence for other phenotype-modifying factors. *Brain* 1999; 122(Pt 9):1709-1719
- Gómez-Isla T, Irizarry M: Transgenic mouse models and Alzheimer's disease. En: Boller F, Kappa S (eds.): *Handbook of Neuropsychology*, 2002.
- Gotz J, Chen F, van Dorpe J, y cols.: Formation of neurofibrillary tangles in P301 τ transgenic mice induced by A β 42 fibrils. *Science* 2001; 293(5534):1491-1495.
- Hardy JA, Higgins GA: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992; 256(5054):184-185.
- Hardy JA, Selkoe DJ: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297:353-356.

- Haass C, Schlossmacher M, Hung AY, y cols.: Amyloid beta peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature* 1992; 359:322-325.
- Hyman BT, van Hoesen GW, Damasio AR: Memory-related neural systems in Alzheimer's disease: an anatomic study. *Neurology* 1990; 40(11):1721-1730.
- Jarrett JT, Berger EP, Lansbury PT Jr: The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry* 1993; 32(18):4693-4697.
- Kayed R, Head E, Thompson JL, y cols.: *Common structures of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis.*
- Lemere CA, Lopera F, Kosik KS, y cols.: The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased A beta 42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nat Med* 1996; 2(10):1146-1150.
- Lemere CA, Blustzjan JK, Yamguchi H, y cols.: Sequence of deposition of heterogeneous amyloid beta-peptides and ApoE in Down syndrome: implications for initial events in amyloid plaque formation. *Neurobiol Dis* 1996; 3:16-32.
- Lewis J, Dickson DW, Lin WL, y cols.: Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science* 2001; 293(5534):1487-1491.
- Li YM, Xu M, Lai MT, y cols.: Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1. *Nature* 2000; 405(6787):689-694.
- McGeer PL, McGeer EG: The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Brain Res Brain Res Rev* 1995; 21(2):195-218.
- Rebeck GW, Reiter JS, Strickland DK, y cols.: Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions. *Neuron* 1993; 11(4):575-580.
- Scheuner D, Eckman C, Jensen M, y cols.: Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat Med* 1996; 2(8):864-870.
- Selkoe DJ: The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron* 1991; 6(4):487-498.
- Selkoe DJ: Alzheimer's disease: genotypes, phenotypes, and treatments. *Science* 1997; 275(5300):630-631
- Selkoe DJ, Schenk D: Alzheimer's disease: Molecular Understanding Predicts Amyloid-Based Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43:545-584.
- Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Esch F, y cols.: Isolation and quantitation of soluble Alzheimer's β -peptide from biological fluids. *Nature* 1992, 359:325-327.
- Shoji M, Golde TE, Ghiso J, y cols.: Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing. *Science* 1992; 258:126-129.
- Tanzi RE, Bertram L: New frontiers in Alzheimer's disease genetics. *Neuron* 2001; 32(2):181-184.
- Wyss-Coray T, Masliah E, Mallory M, y cols.: Amyloidogenic role of cytokine TGF-beta1 in transgenic mice and in Alzheimer's disease. *Nature* 1997; 389:603-606.

Capítulo 6

La proteína tau

J. ÁVILA

J. J. LUCAS

M. PÉREZ

A. GÓMEZ

F. HERNÁNDEZ

Introducción

La proteína tau fue descubierta como una proteína que cicla las proteínas microtubulares cerebrales, y disminuye la concentración requerida por la tubulina para polimerizar en microtúbulos¹⁻⁴. Cuando tau fue descubierta, otras proteínas, de mayor peso molecular, asociadas a microtúbulos (las MAP) fueron también reconocidas tras realizar ciclos de polimerización y despolimerización de las proteínas microtubulares *in vitro*⁵.

El gen que codifica a la proteína tau

El cDNA de tau fue en un principio aislado a partir del cerebro de ratón a través de una genoteca de expresión de cDNA total de cerebro⁶. Posteriormente se obtuvo cDNA de otras especies como cabra⁷, pollo⁸, bovino⁹ y humano¹⁰⁻¹². Más recientemente, las secuencias de tau de otras especies han sido también descritas⁷.

La estructura intron-exon íntegra para bovino fue descrita por primera vez en vaca^{9,13} y, algo más tarde, en el ser humano¹². Recientemente se ha encontrado que en el intron 9, en tau humano, existe una región que se comporta como un exon, expresando una nueva proteína conocida como saitoína¹⁴. Poco se conoce sobre esta proteína, guarecida dentro del gen de tau, aunque se ha sugerido la presencia de un polimorfismo correlacionado con una mayor incidencia en los pacientes que padecen enfermedad de Alzheimer (AD)¹⁴. En este polimorfismo está implicado un aminoácido (Q7R). Sin embargo, otro estudio¹⁵ fracasó en replicar la asociación entre este genotipo y la aparición de AD, aunque dicho grupo encontró una asociación entre el

genotipo QQ y demencia frontotemporal asociada al cromosoma 17 (FTDP-17). Por todo ello, la saitoína parece estar asociada en el comienzo de algunas tauopatías.

La saitoína no ha sido todavía aislada y caracterizada. Sin embargo, echando un vistazo a su secuencia traducida¹⁴ (a partir del cDNA que la codifica), la saitoína contiene algunas similitudes con algunas proteínas que se unen al DNA (las regiones SSYEESR y SLAWEV son similares a aquellas que están presentes en algunos factores de transcripción). Por ello, debería de estudiarse si esta proteína tiene un papel en el metabolismo de ácidos nucleicos. Adicionalmente, tampoco se sabe aún si la saitoína es sólo una proteína que se expresa específicamente en células humanas, y no se expresa en otros organismos como el ratón.

La proteína tau

Cuando se realiza el fraccionamiento, mediante gel electroforesis, de un extracto de proteína cerebral aparecen diferentes polipéptidos de tau. Estos polipéptidos han sido generados por procesamiento (*splicing*) alternativo del RNA que codifica a la proteína tau^{9,10,13,16} o por diferentes niveles de fosforilación de dicha proteína^{11,17,18}.

La proteína tau es una proteína hidrofílica que ha sido extensamente caracterizada en solución, donde, mediante análisis de dicroísmo circular², aparece como una proteína con una conformación (estructura secundaria) de ovillo al azar. Teniendo en cuenta su coeficiente de sedimentación, se ha sugerido que tau es una proteína altamente asimétrica. Esta sugerencia es compatible con una estructura filamentosa, observada mediante microscopía electrónica¹⁹.

Tau es principalmente una proteína neuronal, aunque su presencia en diferentes tipos de glía ha sido también indicada, sobre todo en algunas enfermedades neurológicas^{20,21}. En las neuronas tau puede estar asociado a la membrana plasmática²¹⁻²⁴, en una interacción que podría estar modulada por la fosforilación de tau, o por su interacción a microtúbulos, como se ha indicado previamente²¹. También ha sido reseñada la presencia de un antígeno nuclear que reacciona con varios anticuerpos de tau, sobre todo en células en división²⁵⁻²⁷. Previo a su transporte hacia el núcleo, tau podría estar previamente fosforilado en el citoplasma²⁶.

En las neuronas en desarrollo tau defosforilado en su región rica en prolinas está presente, principalmente, en la región distal del axon²⁸, mientras que su equivalente fosforilado está presente en el compartimiento somatodendrítico²⁹. Adicionalmente, tau fosforilado en su región carboxilterminal está también localizado, principalmente, en la región distal axonal²⁸.

Tau fosforilado

En la década de los ochenta varios trabajos definieron a tau como una fosfoproteína^{18,30,31}.

Principalmente la fosforilación serina/treonina de la proteína tau ha sido ampliamente estudiada. Adicionalmente, algunos análisis recientes han indicado también la fosforilación en residuos de tirosina de tau³².

Existen 79 sitios putativos de fosforilación de serina o treonina en la isoforma de tau más grande que se encuentra en el sistema nervioso central (CNS), la que contiene 441 residuos. Hay incluso más residuos de serina y treonina en otra isoforma de tau (aún más grande) expresada en el sistema nervioso periférico (PNS), si bien su fosforilación no ha sido aún estudiada en profundidad. Estos sitios de fosforilación han sido divididos en dos grupos principales: aquellos que pueden ser modificados por kinasas dirigidas por prolinas, como la proteína kinasa I tau (GSK3), la proteína kinasa II tau (cdk5), las MAP kinasas p38 o JNK, u otras estresquinasas, o por cdc2. En el otro grupo están aquellos sitios que pueden ser modificados por kinasas independientes de prolinas, tales como pKA, pKC, CaM kinasa II o MARK kinasa^{18,33-39}. Otro tipo de kinasa, como CKII, puede modificar residuos de serina o treonina cercanos a los residuos ácidos de tau, principalmente en los exones 2 y 3³⁵. En muchos casos estas fosforilaciones regulan la asociación de tau a microtúbulos o, como se indica más abajo, a membranas²³.

Función de la proteína tau

Desde el pionero trabajo de Weingarten y cols.¹ se ha sugerido que tau facilita la polimerización de la tubulina. Después, también mediante ensayos *in vitro*, se ha encontrado que tau estabiliza a los microtúbulos previamente polimerizados y facilita la polimerización de la tubulina para formar microtúbulos⁴⁰⁻⁴³. Además, tau es capaz de suprimir la dinámica microtubular^{40,44}.

El papel de tau en la estabilización microtubular ha sido apoyado por el hallazgo de que tau juega un papel en el crecimiento de las neuritas⁴⁵, un papel que ha sido demostrado por la realización de experimentos con oligonucleótidos antisentido, que decrecen la expresión de la proteína tau en las neuronas^{45,46}. Por otra parte, la expresión de tau mediante la infección de un vector baculoviral en células Sf9 indujo la formación de largas extensiones citoplásmicas⁴⁷. Adicionalmente, la expresión de tau en células no neurales da como resultado la estabilización microtubular y la formación de haces de microtúbulos (*bundling*)^{48,49}. Tau también confiere estabilidad microtubular contra venenos que inducen la despolimerización de los microtúbulos⁵⁰. Por otro lado, dado que el sitio de unión de tau a la molécula de tubulina se superpone con el sitio de unión de ésta a otras proteínas, como las moléculas motoras (las kinesinas), tau puede jugar un papel en regular procesos como el transporte axonal⁵¹.

Ha resultado viable un ratón deficiente en tau⁵², no siendo muy diferente su fenotipo del ratón silvestre⁵² (salvo porque muestra debilidad muscular y algunos déficit de comportamiento)⁵³. Una forma de explicar este resultado es que otras proteínas pueden proveer alguna respuesta compensatoria complementando la falta de tau. En este sentido, se ha encontrado un incremento de MAP1A cerebelosa en ratones carentes de tau⁵². También en células cultivadas fue encontrada una función redundante, con respecto al crecimiento axonal, entre tau y MAP1B^{54,55}. Apoyando este resultado está el hecho de que fueron encontrados defectos en la elongación axonal en ratones que carecían de ambas proteínas, MAP1B y tau⁵⁶.

Patologías en las que está implicada tau

Las alteraciones en la cantidad o en la estructura de la proteína tau pueden afectar a su papel como estabilizador microtubular. Los cambios en la organización microtubular pueden afectar a la localización y organización de otras estructuras subcelulares como las mitocondrias^{57,58} o lisosomas⁵⁹. Estas alteraciones pueden promover, posteriormente, una patología. Principalmente, afectan a su interacción con microtúbulos las modificaciones de tau por fosforilación. También tau hiperfosforilado es el componente esencial de diferentes agregados aberrantes que se encuentran en neuronas (y a veces en glía) de pacientes con trastornos neurológicos conocidos como **tauopatías**. La tauopatía más conocida es la AD. En AD hay dos estructuras patológicas presentes en los cerebros de los pacientes: las placas seniles (compuestas por el péptido A β) y los ovillos neurofibrilares (NFT). Estos NFT se componen de filamentos apareados helicoidales (PHF), y estos PHF están compuestos de tau hiperfosforilado^{30,31}.

Se ha correlacionado el número de NFT con el grado de demencia⁶⁰; por tanto, el conocimiento de este mecanismo de formación puede ser de gran interés. Suelen ser requeridos distintos pasos para formar un PHF a partir de moléculas de tau. En estos pasos podrían estar implicados la hiperfosforilación de tau (aunque este hecho puede que no sea esencial), un cambio conformacional y la polimerización final. La AD es la tauopatía más común y más estudiada; la enfermedad desemboca en una atrofia generalizada del cerebro, y dicha atrofia comienza a manifestarse en los lóbulos temporal y parietal. Sus efectos se manifiestan en problemas de memoria reciente, una función ubicada en el lóbulo temporal, acompañados de disfunción visual y espacial y memoria a largo plazo, funciones que corresponden al lóbulo parietal.

Los agregados de tau de la AD están compuestos por las seis isoformas en su forma fosforilada (aquellas que contienen los exones siguientes: 1) exon 2 + exon 3 + exon 10; 2) exon 2 + exon 3; 3) exon 2 + exon 10; 4) exon 2; 5) exon 10; y 6). La combinación previa de las isoformas de tau hiperfosforiladas dan lugar a la aparición de tres bandas electroforéticas principales con una movilidad electroforética correspondiente a proteínas con un peso molecular relativo de 68 K, 64 K y 60 K^{11,61-63}. Si la fosforilación facilita el ensamblaje de tau, sería interesante saber qué kinasas (y fosfatasa) podrían permitir un elevado grado de fosforilación en las moléculas de tau. De entre las tau kinasas, se le ha asignado un importante papel a GSK3. Mediante el uso de un modelo transgénico de *D. melanogaster* se ha encontrado que la fosforilación de tau por GSK3 facilita su agregación en polímeros filamentosos⁶⁴. También el péptido A β ha sido implicado en facilitar la fosforilación de tau por GSK3^{65,66}, un efecto que resulta tóxico para las neuronas sólo si la proteína tau está presente⁶⁷. El efecto de A β sobre la fosforilación de tau por GSK3 puede ser debido a la posible función de A β como antagonista para el receptor de insulina que resultará en la activación de GSK3⁶⁸. Otros factores tales como FGF2 también podrían regular la actividad de GSK3^{69,70}. La apolipoproteína E y la reelina también podrían modular la fosforilación de tau a través de un receptor para la apolipoproteína E (Dab1)⁷¹. De este modo, se ha demostrado que la ausencia de Dab1 podría facilitar la hiperfosforilación de tau⁷². Este hecho sugiere una relación entre los receptores ApoE y la fosforilación de tau.

Además, la fosforilación de tau por GSK3 podría ser necesaria para la formación de polímeros de tau^{73,74}. Para mimificar la hiperfosforilación de tau que tiene lugar en la AD, que es debido, al menos en parte, a GSK3, han sido tratadas células, expresando tau con inhibidores de fosfatasa 2A (y fosfatasa 1) tales como el ácido okadaico⁷⁴, para tener tau hiperfosforilado. Si estas células son tratadas, además, con hidroxinonenal (HNE, un producto de la peroxidación del ácido araquidónico), se pueden formar filamentos de tau. Ha sido descubierto recientemente que la memantina, el antagonista moderado de los receptores de NMDA, revierte la hiperfosforilación inducida por el ácido okadaico, actuando presumiblemente sobre la proteína fosfatasa 2A⁷⁵.

Sin embargo, la hiperfosforilación de tau por GSK3 en algunos sitios específicos podría requerir de una fosforilación previa por otras kinasas en sitios adyacentes a aquellos modificados por GSK3⁷⁶. Por tanto, ha sido realizado el estudio de otras tau kinasas jugando este papel^{76,77}. Estos estudios han sido complementados con aquellos que implican una regulación de las tau fosfatasas⁷⁸. En lo concerniente a las fosfatasas que actúan sobre tau fosforilado, debería indicarse que la función de PP2A es dependiente de su previa carboximetilación⁷⁹. La fosforilación de tau podría promover un cambio conformacional que puede ser revertido mediante trimetilamino N-óxido (TMAO), un osmólito natural⁸⁰. También este cambio conformacional puede ser revertido por la proteína chaperona Pin-1⁸¹, una molécula que, tras unirse a tau fosforilado, puede facilitar la acción posterior de la fosfatasa PP2A en la defosforilación de la proteína⁸². Los cambios conformacionales podrían facilitar la agregación de tau. Se ha sugerido recientemente que estos (u otros) cambios conformacionales darían como resultado un incremento de α -hélice en la estructura secundaria de tau, ya que el contenido de conformación α -hélice se incrementa en tau polimerizado en PHF⁸³⁻⁸⁶. También se ha indicado que bajo ciertas condiciones que inducen la formación de filamentos tau podría tener algo de estructura con conformación β -lámina⁸⁷. Se debería de comprobar si, en otros agregados tales como los producidos en la enfermedad de Pick, tau tiene una conformación distinta. En cualquier caso, parece que se puede producir un cambio conformacional cuando tau polimeriza en PHF^{88,89}. Este cambio conformacional podría implicar la asociación de la región N terminal de la molécula tau a la región de la misma molécula implicada en su unión a microtúbulos⁹⁰.

Fueron encontradas unidas a microtúbulos dos proteínas kinasas que modifican a tau la tau proteína kinasa I y la proteína kinasa II^{33,91}. Estas kinasas se corresponden con GSK3 y cdk5 respectivamente⁹². Ha sido debatida la importancia de estas kinasas en la AD. Algunos autores, como previamente se indica, han indicado la importancia del papel que desempeña GSK3; sin embargo, otros (Ishiguro, 1997) han demostrado que una primera fosforilación de tau por kinasas como tau kinasa II facilita la subsecuente fosforilación por tau kinasa I. Finalmente, otros autores sugieren la importancia de la tau kinasa II (cdk5) en la fosforilación de tau en la AD^{93,94}.

El ensamblaje de tau *in vitro*

Ya en 1986 Montejo y cols.⁹⁵ describieron cómo la proteína tau purificada podía formar polímeros fibrilares semejantes a los PHF que se encuentran en los cerebros de los pacientes que padecen AD, y que una modificación, la deamidación, podría facilitar dicha polimerización⁹⁵⁻⁹⁷. Curiosamente, algunos años después se demostró que la deamidación ocurría en tau obtenido a partir de PHF⁹⁸. El ensamblaje de tau *in vitro* se siguió estudiando por diferentes grupos⁹⁹⁻¹⁰². Estos estudios *in vitro* indicaron que era necesaria una gran concentración de proteína para la polimerización de tau¹⁰⁰, sugiriendo que otros compuestos que faciliten el ensamblaje de tau también podrían ser necesarios. Una de las primeras moléculas probadas fueron los sulfoglicosaminoglicanos (sGAG), que están presentes, conjuntamente con tau, en los NFT. Se ha descubierto que sGAG facilita la polimerización *in vitro*, con independencia del estatus de fosforilación de tau^{103,104}. Los sGAG son polianiones. Hay otros polianiones diferentes de los sGAG, como la región rica en ácido glutámico localizada en el extremo carboxiterminal de la tubulina, facilitan también la agregación de tau¹⁰⁴. La agregación de tau requiere la presencia del tercer dominio de unión a tubulina presente en la molécula tau¹⁰⁴.

También se ha indicado que la oxidación podría jugar un papel en la agregación de tau. La oxidación de cisteína puede favorecer la dimerización de las moléculas de tau 3R, donde una única cisteína está presente, pero no en moléculas de tau 4R, donde la presencia de dos cisteínas podría permitir la formación de uniones de disulfido intramolecular¹⁰⁵.

Los estudios *in vitro* han demostrado también que tau puede ser ensamblado a través de procesos de oxidación (reacción de Fenton) que requieren la presencia de hierro (y H₂O₂)¹⁰¹. Igualmente, ácidos grasos como el ácido araquidónico podrían inducir la polimerización de tau *in vitro*^{89,102}. Este tipo de polimerización puede estar relacionado con la posible interacción de tau con componentes de la membrana plasmática^{22,23}. Adicionalmente, se ha sugerido que tau podría jugar un papel en la activación de PLC γ para generar ácido araquidónico a través de la hidrólisis de la fosfoacetilcolina¹⁰⁶. De hecho, ha sido descrita la interacción entre PLC γ y la proteína tau¹⁰⁷. El ácido araquidónico generado podría facilitar la agregación de tau⁸⁹, probablemente porque estas micelas de ácido araquidónico pueden actuar como polianiones, ya que sus cargas negativas del carboxilo están expuestas a la superficie.

Además, tiene lugar la peroxidación lipídica en la AD, y componentes como el ácido araquidónico podrían fragmentarse para producir productos tóxicos como el hidroxinonal (HNE). Se ha demostrado recientemente que el HNE facilita el ensamblaje de tau sólo si éste se encuentra hiperfosforilado^{73,74}, y que tal modificación es debida a la fosforilación, en parte, de GSK3. Por otra parte, para prevenir el efecto del HNE se ha propuesto un tampón como la carnosina¹⁰⁸. En este contexto, podrían ser usados como neuroprotectores los antioxidantes como N-5 butil hidroxilamina¹⁰⁹.

Modelos animales para estudiar la enfermedad de Alzheimer u otras tauopatías

Han sido generados ratones transgénicos que expresan cDNA que codifican las isoformas de tau humano, tanto la más larga como la más corta. Además, también han sido obtenidos ratones transgénicos portadores de cDNA tau con mutaciones puntuales encontradas en pacientes con FTDP-17. Finalmente, una estrategia adicional para generar modelos animales de tauopatías ha sido sobreexpresar las kinasas responsables de la hiperfosforilación de tau³⁹.

También han sido aislados ratones que contienen todo el DNA genómico (secuencias codificantes, regiones intrónicas y regiones reguladoras del gen) de tau¹¹⁰.

En la mayoría de los pacientes con FTDP-17 los polímeros de tau pueden contener las isoformas con cuatro repeticiones¹¹¹, y en la mayoría de las familias de FTDP-17 la única mutación de tau encontrada ha sido la que afecta el *splicing* del exon 10 para incrementar la proporción de las isoformas con cuatro repeticiones con respecto a las de tres repeticiones¹¹¹. Teniendo en cuenta todas estas observaciones, se ha sugerido que las isoformas con cuatro repeticiones de tau pueden favorecer la formación de fibrillas, comparadas con las isoformas con tres repeticiones. Por ello, otra aproximación ha sido la de generar ratones que llevan cDNA codificantes, de la isoforma del sistema nervioso central de tau más larga¹¹². Por otra parte, han sido, asimismo, obtenidos numerosos animales transgénicos que sobreexpresan la isoforma más corta de tau. Utilizando el promotor murino 3-hidroxil-metil-glutaril CoA reductasa¹¹³, se detectó tau hiperfosforilado somatodendrítico en ratones en los que los NFT estaban ausentes. El nivel de expresión de la misma isoforma de tau fue incrementado usando el PrP murino¹¹⁴; mostraron algunas inclusiones en neuronas corticales y del sistema nervioso líneas transgénicas con una gran expresión de esta isoforma. Dichas inclusiones fueron muy abundantes en las neuronas de la médula espinal y se correspondían con degeneración axonal, menor número de microtúbulos y transporte axonal reducido. Las inclusiones de NFT fueron detectadas en este ratón transgénico a los 18 a 20 meses de edad¹¹⁵. Los filamentos se aislaron a partir de fracciones de proteína insoluble en detergente¹¹⁵. El promotor murino Thy 1.2 ha sido empleado por dos grupos para expresar el mismo cDNA codificador de la secuencia de la isoforma humana de tau más larga, si bien con un fondo genético diferente. En el primer caso¹¹⁶ los ratones desarrollaron degeneración axonal en cerebro y médula espinal. Fueron documentadas las dilataciones axonales con acumulación de neurofilamentos, mitocondrias y vesículas. La axonopatía acompañada de disfunción sensorimotora son dependientes del nivel de expresión del transgénico. Los ratones transgénicos desarrollados por el segundo grupo¹¹⁷ contenían numerosas dendritas y somas neuronales anormales e inmunorreactivos para la proteína tau. Además, fueron encontrados un gran número de axones patológicamente alargados conteniendo neurofilamentos y esferoides de tau inmunorreactivos, sobre todo en la médula espinal.

La tercera aproximación al modelo de tauopatía en animal llegó con el descubrimiento de que tau estaba mutado en FTDP-17¹¹⁸⁻¹²⁰. Existen dos grupos que recientemente han realizado la generación de ratones transgénicos que expresan tau humano mutante, conteniendo la mutación P301L^{121,122}, que está localizado en el dominio de unión a tubulina, reduce la afinidad de

tau por microtúbulos. Los ratones desarrollados por el primer grupo mostraron una patología de la médula espinal y disfunciones motoras.

El segundo modelo transgénico publicado presentaba pequeños filamentos de tau, filamentos que podían ser aislados de cerebros de los ratones transgénicos ¹²¹.

Más recientemente, ha sido caracterizado otro ratón transgénico condicional conteniendo la mutación P301L ¹²³, así como otro conteniendo la mutación P301S (Goedert, *J Neurosci* 2003). En este caso, ha sido observada la presencia abundante de filamentos de tau con estructura de PHF. Curiosamente, para el ratón transgénico que expresa la mutación P301L, los filamentos de tau sólo fueron observados en hembras de mayor edad, pero no en sus semejantes masculinos. Esto podría ser debido a un descenso en la cantidad de tau en los machos ¹²⁴. También fueron encontrados filamentos en los ratones transgénicos que expresaban tau humano mutante (R406W) ¹²⁵. Esta mutación R406W disminuye la fosforilación de tau en el sitio reconocido por el anticuerpo ab PHF-1 ¹²⁶.

Finalmente se encontraron también filamentos en un ratón expresando tres de las mutaciones descritas para FTDP-17 ¹²⁷.

Bibliografía

1. Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, Kirschner MW: A protein factor essential for microtubule assembly. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72:1858-1862.
2. Cleveland DW, Hwo SY, Kirschner MW: Purification of tau, a microtubule-associated protein that induces assembly of microtubules from purified tubulin. *J Mol Biol* 1977; 116:207-225.
3. Cleveland DW, Hwo SY, Kirschner MW: Physical and chemical properties of purified tau factor and the role of tau in microtubule assembly. *J Mol Biol* 1977; 116:227-247.
4. Fellous A, Francon J, Lennon AM, Nunez J: Microtubule assembly *in vitro*. Purification of assembly-promoting factors. *Eur J Biochem* 1977; 78:167-174.
5. Shelanski ML, Gaskin F, Cantor CR: Microtubule assembly in the absence of added nucleotides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70:765-768.
6. Lee G, Cowan N, Kirschner M: The primary structure and heterogeneity of tau protein from mouse brain. *Science* 1988; 239:285-288.
7. Nelson PT, Stefansson K, Gulcher J, Saper CB: Molecular evolution of tau protein: implications for Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1996; 67:1622-1632.
8. Yoshida H, Goedert M: Molecular cloning and functional characterization of chicken brain tau: Isoforms with up to five tandem repeats. *Biochemistry* 2002; 41:15203-15211.
9. Himmler A, Drechsel D, Kirschner MW, Martin DJ: Tau consists of a set of proteins with repeated C-terminal microtubule-binding domains and variable N-terminal domains. *Mol Cell Biol* 1989; 9:1381-1388.
10. Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, Ulrich J, Crowther RA: Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *Embo J* 1989; 8:393-399.

11. Goedert M, Spillantini MG, Cairns NJ, Crowther RA: Tau proteins of Alzheimer paired helical filaments: abnormal phosphorylation of all six brain isoforms. *Neuron* 1992; 8:159-168.
12. Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA: Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* 1989; 3:519-526.
13. Himmler A: Structure of the bovine tau gene: alternatively spliced transcripts generate a protein family. *Mol Cell Biol* 1989; 9:1389-1396.
14. Conrad C, Vianna C, Freeman M, Davies P: A polymorphic gene nested within an intron of the tau gene: implications for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:7751-7756.
15. Verpillat P, Ricard S, Hannequin D, y cols.: Is the Saitohin gene involved in neurodegenerative diseases? *Ann Neurol* 2002; 52:829-832.
16. Kosik KS, Orecchio LD, Bakalis S, Neve RL: Developmentally regulated expression of specific tau sequences. *Neuron* 1989; 2:1389-1397.
17. García de Ancos J, Correas I, Ávila J: Differences in microtubule binding and self-association abilities of bovine brain tau isoforms. *J Biol Chem* 1993; 268:7976-7982.
18. Baudier J, Lee SH, Cole RD: Separation of the different microtubule-associated tau protein species from bovine brain and their mode II phosphorylation by Ca²⁺/phospholipid-dependent protein kinase C. *J Biol Chem* 1987; 262:17584-17590.
19. Hirokawa N, Shiomura Y, Okabe S: Tau proteins: the molecular structure and mode of binding on microtubules. *J Cell Biol* 1988; 107:1449-1459.
20. Chin SS, Goldman JE: Glial inclusions in CNS degenerative diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55:499-508.
21. Arrasate M, Pérez M, Valpuesta JM, Ávila J: Role of glycosaminoglycans in determining the helicity of paired helical filaments. *Am J Pathol* 1997; 151:1115-1122.
22. Arrasate M, Pérez M, Ávila J: Tau dephosphorylation at tau-1 site correlates with its association to cell membrane. *Neurochem Res* 2000; 25:43-50.
23. Brandt R, Leger J, Lee G: Interaction of tau with the neural plasma membrane mediated by tau's amino-terminal projection domain. *J Cell Biol* 1995; 131:1327-1340.
24. Ávila J, Lim F, Moreno F, Belmonte C, Cuello AC: Tau function and dysfunction in neurons: its role in neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol* 2002; 25:213-231.
25. Loomis PA, Howard TH, Castleberry RP, Binder LI: Identification of nuclear tau isoforms in human neuroblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:8422-8426.
26. Greenwood JA, Johnson GV: Localization and *in situ* phosphorylation state of nuclear tau. *Exp Cell Res* 1995; 220:332-337.
27. Brady RM, Zinkowski RP, Binder LI: Presence of tau in isolated nuclei from human brain. *Neurobiol Aging* 1995; 16:479-486.
28. Dotti CG, Banker GA, Binder LI: The expression and distribution of the microtubule-associated proteins tau and microtubule-associated protein 2 in hippocampal neurons in the rat *in situ* and in cell culture. *Neuroscience* 1987; 23:121-130.
29. Mandell JW, Banker GA: A spatial gradient of tau protein phosphorylation in nascent axons. *J Neurosci* 1996; 16:5727-5740.

30. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI: Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:4913-4917.
31. Ihara Y, Nukina N, Miura R, Ogawara M: Phosphorylated tau protein is integrated into paired helical filaments in Alzheimer's disease. *J Biochem (Tokyo)* 1986; 99:1807-1810.
32. Williamson R, Scales T, Clark BR, y cols.: Rapid tyrosine phosphorylation of neuronal proteins including tau and focal adhesion kinase in response to amyloid-beta peptide exposure: involvement of Src family protein kinases. *J Neurosci* 2002; 22:10-20.
33. Imahori K, Uchida T: Physiology and pathology of tau protein kinases in relation to Alzheimer's disease. *J Biochem (Tokyo)* 1997; 121:179-188.
34. Goedert M, Hasegawa M, Jakes R, Lawler S, Cuenda A, Cohen P: Phosphorylation of microtubule-associated protein tau by stress-activated protein kinases. *FEBS Lett* 1997; 409:57-62.
35. Correas I, Díaz-Nido J, Ávila J: Microtubule-associated protein tau is phosphorylated by protein kinase C on its tubulin binding domain. *J Biol Chem* 1992; 267:15721-15728.
36. Drewes G, Lichtenberg KB, Doring F, y cols.: Mitogen activated protein (MAP) kinase transforms tau protein into an Alzheimer-like state. *Embo J* 1992; 11:2131-2138.
37. Scott CW, Spreen RC, Herman JL, y cols.: Phosphorylation of recombinant tau by cAMP-dependent protein kinase. Identification of phosphorylation sites and effect on microtubule assembly. *J Biol Chem* 1993; 268:1166-1173.
38. Hanger DP, Hughes K, Woodgett JR, Brion JB, Anderton BH: Glycogen synthase kinase-3 induces Alzheimer's disease-like phosphorylation of tau: generation of paired helical filament epitopes and neuronal localisation of the kinase. *Neurosci Lett* 1992; 147:58-62.
39. Lucas JJ, Hernández F, Gómez-Ramos P, Morán MA, Hen R, Ávila J: Decreased nuclear beta-catenin, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration in GSK-3beta conditional transgenic mice. *Embo J* 2001; 20:27-39.
40. Bre MH, Karsenti E: Effects of brain microtubule-associated proteins on microtubule dynamics and the nucleating activity of centrosomes. *Cell Motil Cytoskeleton* 1990; 15:88-98.
41. Drechsel DN, Hyman AA, Cobb MH, Kirschner MW: Modulation of the dynamic instability of tubulin assembly by the microtubule-associated protein tau. *Mol Biol Cell* 1992; 3:1141-1154.
42. Maccioni RB, Vera JC, Domínguez J, Ávila J: A discrete repeated sequence defines a tubulin binding domain on microtubule-associated protein tau. *Arch Biochem Biophys* 1989; 275:568-579.
43. Drubin DG, Kirschner MW: Tau protein function in living cells. *J Cell Biol* 1986; 103:2739-2746.
44. Panda D, Goode BL, Feinstein SC, Wilson L: Kinetic stabilization of microtubule dynamics at steady state by tau and microtubule-binding domains of tau. *Biochemistry* 1995; 34:11117-11127.
45. Cáceres A, Kosik KS: Inhibition of neurite polarity by tau antisense oligonucleotides in primary cerebellar neurons. *Nature* 1990; 343:461-463.
46. Cáceres A, Potrebic S, Kosik KS: The effect of tau antisense oligonucleotides on neurite formation of cultured cerebellar macroneurons. *J Neurosci* 1991; 11:1515-1523.
47. Knops J, Kosik KS, Lee G, Pardee JD, Cohen-Gould L, McConlogue L: Overexpression of tau in a non-neuronal cell induces long cellular processes. *J Cell Biol* 1991; 114:725-733.
48. Knowles R, LeClerc N, Kosik KS: Organization of actin and microtubules during process formation in tau-expressing Sf9 cells. *Cell Motil Cytoskeleton* 1994; 28:256-264.

49. Lee G, Rook SL: Expression of tau protein in non-neuronal cells: microtubule binding and stabilization. *J Cell Sci* 1992; 102(Pt 2):227-237.
50. Baas PW, Pienkowski TP, Cimbalka KA, y cols.: Tau confers drug stability but not cold stability to microtubules in living cells. *J Cell Sci* 1994; 107:135-143.
51. Ebner A, Godemann R, Stamer K, y cols.: Overexpression of tau protein inhibits kinesin-dependent trafficking of vesicles, mitochondria, and endoplasmic reticulum: Implications for Alzheimer's disease. *J Cell Biol* 1998; 143:777-794.
52. Harada A, Oguchi K, Okabe S, y cols.: Altered microtubule organization in small-calibre axons of mice lacking tau protein. *Nature* 1994; 369:488-491.
53. Ikegami S, Harada A, Hirokawa N: Muscle weakness, hyperactivity, and impairment in fear conditioning in tau-deficient mice. *Neurosci Lett* 2000; 279:129-132.
54. DiTella MC, Feiguin F, Carri N, Kosik KS, Cáceres A: MAP-1B/TAU functional redundancy during laminin-enhanced axonal growth. *J Cell Sci* 1996; 109(Pt 2):467-477.
55. González-Billault C, Engelke M, Jiménez-Mateos EM, Wandosell F, Cáceres A, Ávila J: Participation of structural microtubule-associated proteins (MAP) in the development of neuronal polarity. *J Neurosci Res* 2002; 67:713-719.
56. Takei Y, Teng J, Harada A, Hirokawa N: Defects in axonal elongation and neuronal migration in mice with disrupted tau and map1b genes. *J Cell Biol* 2000; 150:989-1000.
57. Nangaku M, Sato-Yoshitake R, Okada Y, y cols.: KIF1B, a novel microtubule plus end-directed monomeric motor protein for transport of mitochondria. *Cell* 1994; 79:1209-1220.
58. Tanaka Y, Kanai Y, Okada Y, y cols.: Targeted disruption of mouse conventional kinesin heavy chain, kif5B, results in abnormal perinuclear clustering of mitochondria. *Cell* 1998; 93:1147-1158.
59. Collot M, Louvard D, Singer SJ: Lysosomes are associated with microtubules and not with intermediate filaments in cultured fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:788-792.
60. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT: Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42:631-639.
61. Delacourte A, David JP, Sergeant N, y cols.: The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52:1158-1165.
62. Lee VM, Balin BJ, Otvos L Jr, Trojanowski JQ: A68: a major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal Tau. *Science* 1991; 251:675-678.
63. Greenberg SG, Davies P, Schein JD, Binder LI: Hydrofluoric acid-treated tau PHF proteins display the same biochemical properties as normal tau. *J Biol Chem* 1992; 267:564-569.
64. Jackson GR, Wiedau-Pazos M, Sang TK, y cols.: Human wild-type tau interacts with wingless pathway components and produces neurofibrillary pathology in *Drosophila*. *Neuron* 2002; 34:509-519.
65. Yankner BA: New clues to Alzheimer's disease: Unraveling the roles of amyloid and tau. *Nature Medicine* 1996; 2:850-852.
66. Álvarez G, Muñoz-Montañó JR, Sotrústegui J, Ávila J, Bogonez E, Díaz-Nido J: Lithium protects cultured neurons against beta-amyloid-induced neurodegeneration. *FEBS Lett* 1999; 453:260-264.
67. Rapoport M, Dawson HN, Binder LI, Vitek MP, Ferreira A: Tau is essential to beta-amyloid-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:6364-6369.
68. Xie L, Helmerhorst E, Taddei K, Plewright B, van Bronswijk W, Martins R: Alzheimer's beta-amyloid peptides compete for insulin binding to the insulin receptor. *J Neurosci* 2002; 22:RC221.

69. Hashimoto M, Sagara Y, Langford D, y cols.: Fibroblast growth factor 1 regulates signaling via the glycogen synthase kinase-3beta pathway. Implications for neuroprotection. *J Biol Chem* 2002; 277:32985-32991.
70. Tatebayashi Y, Iqbal K, Grundke-Iqbal I: Dynamic regulation of expression and phosphorylation of tau by fibroblast growth factor-2 in neural progenitor cells from adult rat hippocampus. *J Neurosci* 1999; 19:5245-5254.
71. Ohkubo N, Lee YD, Morishima A, y cols.: Apolipoprotein E and Reelin ligands modulate tau phosphorylation through an Apolipoprotein E receptor/diabetes-1/glycogen synthase kinase-3beta cascade. *Faseb J* 2002.
72. Brich J, Shie FS, Howell BW, y cols.: Genetic modulation of tau phosphorylation in the mouse. *J Neurosci* 2003; 23:187-192.
73. Pérez M, Hernández F, Gómez-Ramos A, Smith M, Perry G, Ávila J: Formation of aberrant phosphotau fibrillar polymers in neural cultured cells. *Eur J Biochem* 2002; 269:1484-1489.
74. Pérez M, Cuadros R, Smith MA, Perry G, Ávila J: Phosphorylated, but not native, tau protein assembles following reaction with the lipid peroxidation product, 4-hydroxy-2-nonenal. *FEBS Lett* 2000; 486:270-274.
75. Liang L G-II, Iqbal K: Memantine restores the okadaic acid induced hyperphosphorylation, presumably by acting on protein phosphatase 2A activities, like that of PP2A. *Neurobiol Aging (Abstract)* 2002; 23:S111.
76. Singh TJ, Zaidi T, Grundkeiqbal I, Iqbal K: Modulation of GSK-3-catalyzed phosphorylation of microtubule-associated protein tau by non-proline-dependent protein kinases. *FEBS Letters* 1995; 358:4-8.
77. Singh TJ, Grundke-Iqbal I, Iqbal K: Phosphorylation of tau protein by casein kinase-1 converts it to an abnormal Alzheimer-like state. *J Neurochem* 1995; 64:1420-1423.
78. Gong CX, Singh TJ, Grundke-Iqbal I, Iqbal K: Phosphoprotein phosphatase activities in Alzheimer disease brain. *J Neurochem* 1993; 61:921-927.
79. Vafai SB, Stock JB: Protein phosphatase 2A methylation: a link between elevated plasma homocysteine and Alzheimer's Disease. *FEBS Lett* 2002; 518:1-4.
80. Tseng HC, Lu Q, Henderson E, Graves DJ: Phosphorylated tau can promote tubulin assembly. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999; 96:9503-9508.
81. Lu PJ, Wulf G, Zhou XZ, Davies P, Lu KP: The prolyl isomerase Pin1 restores the function of Alzheimer-associated phosphorylated tau protein. *Nature* 1999; 399:784-788.
82. Zhou ZX, Kops O, Werner A, y cols.: Pin1-dependent prolyl isomerization regulates dephosphorylation of Cdc25C and tau proteins. *Mol Cell* 2000; 6:873-883.
83. Goux WJ: The conformations of filamentous and soluble tau associated with Alzheimer paired helical filaments. *Biochemistry* 2002; 41:13798-13806.
84. Jicha GA, Rockwood JM, Berenfeld B, Hutton M, Davies P: Altered conformation of recombinant frontotemporal dementia-17 mutant tau proteins. *Neurosci Lett* 1999; 260:153-156.
85. Minoura K, Tomoo K, Ishida T, Hasegawa H, Sasaki M, Taniguchi T: Amphipathic helical behavior of the third repeat fragment in the tau microtubule-binding domain, studied by (1)H NMR spectroscopy. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 294:210-214.
86. Sadqi M, Hernández F, Pan U, y cols.: Alpha-helix structure in Alzheimer's disease aggregates of tau-protein. *Biochemistry* 2002; 41:7150-7155.

87. Von Bergen M, Friedhoff P, Biernat J, Heberle J, Mandelkow EM, Mandelkow E: Assembly of tau protein into Alzheimer paired helical filaments depends on a local sequence motif [(306)VQIVYK(311)] forming beta structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:5129-5134.
88. Ghoshal N, García-Sierra F, Wu J, y cols.: Tau conformational changes correspond to impairments of episodic memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 2002; 177:475-493.
89. Abraha A, Ghoshal N, Gamblin TC, y cols.: C-terminal inhibition of <math>\tau</math> assembly *in vitro* and in Alzheimer's disease [in process citation]. *J Cell Sci* 2000; 113:3737-3745.
90. Carmel G, Mager EM, Binder LI, Kuret J: The structural basis of monoclonal antibody Alz50's selectivity for Alzheimer's disease pathology. *J Biol Chem* 1996; 271:32789-32795.
91. Ishiguro K, Takamatsu M, Tomizawa K, y cols.: Tau protein kinase I converts normal tau protein into A68-like component of paired helical filaments. *J Biol Chem* 1992; 267:10897-10901.
92. Ishiguro K, Shiratsuchi A, Sato S, y cols.: Glycogen synthase kinase 3 beta is identical to tau protein kinase I generating several epitopes of paired helical filaments. *FEBS Lett* 1993; 325:167-172.
93. Hashiguchi M, Saito T, Hisanaga S, Hashiguchi T: Truncation of CDK5 activator p35 induces intensive phosphorylation of Ser202/Thr205 of human tau. *J Biol Chem* 2002; 277:44525-44530.
94. Patrick GN, Zukerberg L, Nikolic M, de la Monte S, Dikkes P, Tsai LH: Conversion of p35 to p25 deregulates Cdk5 activity and promotes neurodegeneration. *Nature* 1999; 402:615-622.
95. Montejo de Garcini E, Díez JC, Ávila J: Quantitation and characterization of tau factor in porcine tissues. *Biochim Biophys Acta* 1986; 881:456-461.
96. Montejo de Garcini E, Ávila J: *In vitro* conditions for the self-polymerization of the microtubule-associated protein, tau factor. *J Biochem* 1987; 102:1415-1421.
97. Montejo de Garcini E, Carrascosa JL, Correas I, Nieto A, Ávila J: Tau factor polymers are similar to paired helical filaments of Alzheimer's disease. *FEBS Lett* 1988; 236:150-154.
98. Watanabe A, Takio K, Ihara Y: Deamidation and isoaspartate formation in smeared tau in paired helical filaments: Unusual properties of the microtubule-binding domain of tau. *J Biol Chem* 1999; 274:7368-7378.
99. Wille H, Drewes G, Biernat J, Mandelkow EM, Mandelkow E: Alzheimer-like paired helical filaments and antiparallel dimers formed from microtubule-associated protein tau *in vitro*. *J Cell Biol* 1992; 118:573-584.
100. Crowther RA, Olesen OF, Jakes R, Goedert M: The microtubule binding repeats of tau protein assemble into filaments like those found in Alzheimer's disease. *FEBS Lett* 1992; 309:199-202.
101. Troncoso JC, Costello A, Watson AL Jr, Johnson GV: *In vitro* polymerization of oxidized tau into filaments. *Brain Res* 1993; 613:313-316.
102. Wilson DM, Binder LI: Free fatty acids stimulate the polymerization of tau and amyloid beta peptides. *In vitro* evidence for a common effector of pathogenesis in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1997; 150:2181-2195.
103. Goedert M, Jakes R, Spillantini MG, Hasegawa M, Smith MJ, Crowther RA: Assembly of microtubule-associated protein tau into Alzheimer-like filaments induced by sulphated glycosaminoglycans. *Nature* 1996; 383:550-553.
104. Pérez M, Valpuesta JM, Medina M, Montejo de Garcini E, Ávila J: Polymerization of tau into filaments in the presence of heparin: the minimal sequence required for tau-tau interaction. *J Neurochem* 1996; 67:1183-1190.

105. Barghorn S, Mandelkow E: Toward a unified scheme for the aggregation of tau into Alzheimer paired helical filaments. *Biochemistry* 2002; 41:14885-14896.
106. Hwang SC, John DY, Bae YS, Kim JH, Rhee SG: Activation of phospholipase C-gamma by the concerted action of tau proteins and arachidonic acid. *J Biol Chem* 1996; 271:18342-18349.
107. Jenkins SM, Johnson GVW: Tau complexes with phospholipase C-gamma *in situ*. *Neuroreport* 1998; 9:67-71.
108. Aldini G, Carini M, Beretta G, Bradamante S, Facino RM: Carnosine is a quencher of 4-hydroxy-nonenal: through what mechanism of reaction? *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 298:699-706.
109. Atamna H, Robinson C, Ingersoll R, Elliott H, Ames BN: N-t-Butyl hydroxylamine is an antioxidant that reverses age-related changes in mitochondria *in vivo* and *in vitro*. *Faseb J* 2001; 15:2196-2204.
110. Duff K, Knight H, Refolo LM, y cols.: Characterization of pathology in transgenic mice over-expressing human genomic and cDNA tau transgenes. *Neurobiol Dis* 2000; 7:87-98.
111. Heutink P: Untangling tau-related dementia. *Hum Mol Genet* 2000; 9:979-986.
112. Gotz J, Probst A, Spillantini MG, y cols.: Somatodendritic localization and hyperphosphorylation of tau protein in transgenic mice expressing the longest human brain tau isoform. *Embo J* 1995; 14:1304-1313.
113. Brion JP, Treppe G, Octave JN: Transgenic expression of the shortest human tau affects its compartmentalization and its phosphorylation as in the pretangle stage of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1999; 154:255-270.
114. Ishihara T, Hong M, Zhang B, y cols.: Age-dependent emergence and progression of a tauopathy in transgenic mice overexpressing the shortest human tau isoform. *Neuron* 1999; 24:751-762.
115. Ishihara T, Zhang B, Higuchi M, Yoshiyama Y, Trojanowski JQ, Lee VM: Age-dependent induction of congophilic neurofibrillary tau inclusions in tau transgenic mice. *Am J Pathol* 2001; 158:555-562.
116. Spittaels K, van den Haute C, van Dorpe J, y cols.: Prominent axonopathy in the brain and spinal cord of transgenic mice overexpressing four-repeat human tau protein. *Am J Pathol* 1999; 155:2153-2165.
117. Probst A, Gotz J, Wiederhold KH, y cols.: Axonopathy and amyotrophy in mice transgenic for human four-repeat tau protein. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000; 99:469-481.
118. Clark LN, Poorkaj P, Wszolek Z, y cols.: Pathogenic implications of mutations in the tau gene in pallido-ponto-nigral degeneration and related neurodegenerative disorders linked to chromosome 17. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:13103-13107.
119. Goedert M, Crowther RA, Spillantini MG: Tau mutations cause frontotemporal dementias. *Neuron* 1998; 21:955-958.
120. Grover A, Houlden H, Baker M, y cols.: 5'splice site mutations in tau associated with the inherited dementia FTDP-17 affect a stem-loop structure that regulates alternative splicing of exon 10. *J Biol Chem* 1999; 274:15134-15143.
121. Gotz J, Tolnay M, Barmettler R, y cols.: Human tau transgenic mice. Towards an animal model for neuro- and glialfibrillary lesion formation. *Adv Exp Med Biol* 2001; 487:71-83.
122. Lewis J, McGowan E, Rockwood J, y cols.: Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein. *Nature Genetics* 2000; 25:402-405.
123. Sahara N, Lewis J, deTure M, y cols.: Assembly of tau in transgenic animals expressing P301L tau: alteration of phosphorylation and solubility. *J Neurochem* 2002; 83:1498-1508.
124. Bu B, Klunemann H, Suzuki K, y cols.: Niemann-pick disease type C yields possible clue for why cerebellar neurons do not form neurofibrillary tangles. *Neurobiol Dis* 2002; 11:285-297.

125. Tatebayashi Y, Miyasaka T, Chui DH, y cols.: Tau filament formation and associative memory deficit in aged mice expressing mutant (R406W) human tau. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:13896-13901.
126. Pérez M, Lim F, Arrasate M, Ávila J: The FTDP-17-linked mutation R406W abolishes the interaction of phosphorylated tau with microtubules. *J Neurochem* 2000; 74:2583-2589.
127. Lim F, Hernández F, Lucas JJ, Gómez-Ramos P, Morán MA, Ávila J: FTDP-17 mutations in tau transgenic mice provoke lysosomal abnormalities and Tau filaments in forebrain. *Mol Cell Neurosci* 2001; 18:702-714.

Capítulo 7

Relevancia de la neuroinflamación y de la respuesta inmune

D. G. MUÑOZ

Introducción

El concepto clásico de enfermedades neurodegenerativas excluía la inflamación. Esta idea está basada en los estudios histológicos que consistentemente han mostrado la ausencia de infiltrados celulares inflamatorios comparables a los que se observan en enfermedades infecciosas, como las encefalitis, o en otras de causas desconocida, como la esclerosis múltiple, una enfermedad en la que no se pone en duda el importante papel de los procesos inflamatorios en su patogénesis.

Sin embargo, además de los procesos inflamatorios generalizados, que requieren la participación de linfocitos T y B y anticuerpos, existen otros focales, que pueden manifestarse tanto en la piel como el cerebro, donde sólo se ven implicados los macrófagos y la cascada de complemento.

En los últimos años se han obtenido pruebas de participación de procesos inflamatorios en la enfermedad de Alzheimer (EA) por varias vías: epidemiológica, patológica, genética y terapéutica. Hasta hace unos pocos años el interés se centraba en la modulación farmacológica de los procesos inflamatorios. Sin embargo, recientemente los estudios en modelos animales transgénicos han mostrado una notable respuesta cerebral a la inmunización periférica activa o pasiva, lo que ha abierto nuevas vías que están empezando a explorarse en humanos.

Estudios epidemiológicos

Se han publicado al menos 25 estudios sobre la relación entre el uso crónico de fármacos antiinflamatorios, particularmente los no esteroideos (FAINE), y el riesgo de EA. Un metaanálisis

sis de los 16 estudios iniciales, fundamentalmente basados en la metodología caso-control, concluyó que los FAINE y los esteroides disminuyen el riesgo de EA aproximadamente a la mitad¹. Son de especial interés los estudios en parejas de gemelos discordantes para EA, que mostraron un resultado similar². Sin embargo, han sido mixtos los resultados referidos en publicaciones posteriores, que frecuentemente utilizan estudios de cohorte. Dos estudios caso-control con monitorización de recetas y dos estudios longitudinales con seguimiento relativamente corto³ proporcionaron resultados negativos, mientras que dos estudios de cohorte con base poblacional y dos estudios longitudinales con seguimiento a largo plazo obtuvieron resultados positivos⁴. Uno de ellos mostró una asociación entre la duración del uso de FAINE y protección contra EA, y, además, encontró que el acetaminofeno, que comparte con los FAINE los efectos antipiréticos, pero no los antiinflamatorios, carece de efecto protector frente a la EA⁵. El reciente estudio poblacional prospectivo en el condado de Cache (Estados Unidos) es el más completo hasta la fecha⁶, no sólo por la magnitud de la muestra y la calidad de los procedimientos utilizados para establecer el diagnóstico de demencia y los fármacos consumidos, sino por haber comparado el perfil de los usuarios de antiinflamatorios con los no usuarios, antiinflamatorios con otros fármacos y haber incluido datos genéticos. El consumo de FAINE durante dos o más años se asocia con una reducción del riesgo de padecer EA al 45% del control. Es importante señalar que esta reducción aparece principalmente entre aquellos sujetos que han utilizado estos fármacos muchos años antes de la evaluación, siendo de poca monta el efecto de su uso en los años que inmediatamente preceden a la misma. Esta observación pone de manifiesto la dificultad de organizar ensayos clínicos de prevención de EA con FAINE, por el largo período de observación requerido. El valor de estos datos se acentúa al haberse encontrado que otro tipo de medicación ampliamente utilizada como los antagonistas de receptores histamínicos H₂ carece de efecto.

Inmunización activa

Estudios preclínicos

La investigación en la terapia de la EA entró en una nueva fase con el sorprendente resultado obtenido por Schenk y cols. en ratones transgénicos portadores de la proteína precursora del amiloide humana con la mutación V717F (APP^{V717F}), que acumulan beta amiloide 1-40 y 1-42 en relación con la edad y en regiones específicas del cerebro. Estos investigadores encontraron que la inmunización con beta amiloide de forma repetida en animales jóvenes (6 meses) anulaba casi por completo la esperada deposición de amiloide, que empieza sobre los 11 meses, así como la formación de neuritas distróficas y astrogliosis. Si la inmunización se iniciaba después de los 11 meses de edad, la carga de placas de amiloide disminuía de forma sustancial. Estos ratones desarrollaban anticuerpos contra el péptido beta amiloide humano, y podía demostrarse la presencia de inmunoglobulinas en las placas restantes⁷. Otros investigadores demostraron que la administración por vía nasal (pero no oral) del péptido también lograba la inmunización y reducción de la carga cerebral de amiloide^{8,9}.

La inmunización consigue beneficios funcionales que pueden medirse en ratones mediante la prueba del laberinto de agua de Morris¹⁰ o pruebas de laberintos de brazos radiales^{11,12}. Se discute si la mejoría funcional se relaciona con la reducción de la carga de placas o depende más de la eliminación de formas solubles del péptido amiloide, que se considera la forma tóxica de la molécula¹³.

Estudios clínicos

Basados en los datos en animales transgénicos, la compañía farmacéutica Elan inició en el año 2000 estudios en humanos utilizando una vacuna llamada AN-1792 o AIP-001, basada en el péptido amiloide completo (A β 1-42) (ver capítulo de J. M. Martínez Lage). Durante los estudios en fase I se encontró que un porcentaje de pacientes desarrollaba anticuerpos y que no aparecían efectos secundarios. La fase IIa se inició a finales de 2001. Se incluyeron 375 pacientes en proporción 4:1 inmunización:placebo. El estudio fue suspendido temporalmente cuando cuatro pacientes desarrollaron una meningoencefalitis, y se suspendió definitivamente al llegar a 17 pacientes^{14,15}. Recientemente se ha publicado la descripción de un caso con examen necrópsico. Se observó una meningoencefalitis en cuyos infiltrados celulares predominaban los linfocitos T, así como infiltrado de macrófagos en la sustancia blanca. Por otro lado, se encontraron extensas áreas de neocorteza en las que las placas eran muy escasas, mientras que los ovillos neurofibrilares, hebras del neuropilo y angiopatía amiloide presentaban la densidad habitual. En algunas regiones sin placas la microglía mostraba reactividad para beta-amiloide¹⁶. En una investigación independiente, Hock y cols. demostraron que los anticuerpos producidos en pacientes con EA sometidos a inmunización con A β 1-42 preagregada reconocen placas neuríticas, placas difusa y angiopatía amiloide, pero no proteína precursora de amiloide, ni siquiera A β 1-42 soluble¹⁷.

Inmunización pasiva

La inmunización activa está siempre expuesta a los avatares de las respuestas idiosincráticas, por lo que la inmunización pasiva, aunque mucho más costosa, presenta el atractivo de la seguridad. Bard y cols. administraron varios anticuerpos monoclonales y policlonales a ratones transgénicos APP^{V717F} mediante inyecciones intraperitoneales con un intervalo semanal. Algunos anticuerpos lograban cruzar la barrera hematoencefálica y unirse a depósitos de amiloide, activando la fagocitosis de los mismos por células microgliales¹⁸. En un estudio subsiguiente, dirigido a encontrar las características de los anticuerpos efectivos en la limpieza de placas, estos autores han demostrado que sólo los anticuerpos dirigidos a las regiones amino-terminales del péptido amiloide activan la fagocitosis de las placas, que es la afinidad por las placas y no amiloide soluble lo que confiere protección, que el isotipo de anticuerpo posee una gran importancia, que la afinidad por los receptores FC en las células de microglía es aún más importante que la afinidad por el amiloide, y que no se requiere activación del complemento¹⁹.

Una aproximación completamente distinta utiliza el anticuerpo monoclonal m266, dirigido contra la región central de A β , que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Aunque la inyección del anticuerpo cada dos semanas durante cinco meses, comenzando a los 4 meses de edad, causa una marcada reducción en la carga de placas en el cerebro, no puede demostrarse su presencia del anticuerpo en las placas²⁰. Se observa un marcado aumento en el nivel de A β plasmático, por lo que se ha deducido que el anticuerpo actúa como un sumidero de A β , alterando el equilibrio dinámico entre el cerebro y la sangre²¹. Además, el anticuerpo se liga con avidéz al péptido A β que sale del cerebro e impide su metabolismo, por lo que el nivel de A β plasmático tras la administración del anticuerpo es directamente proporcional a la carga cerebral. En ausencia de anticuerpo, las diferencias individuales en los procesos metabólicos y excretorios de A β hacen que la medida de A β plasmático no refleje el nivel cerebral²². Por el importante potencial diagnóstico y terapéutico de este descubrimiento, el investigador principal, David Holzman, ha recibido el premio Potenkim 2003²³.

Es de señalar que con esta aproximación ha podido demostrarse beneficio funcional en animales transgénicos²⁴.

Conclusiones

En la actualidad puede concluirse que la EA cursa con activación de mecanismos inflamatorios e inmunes. Es muy probable que estos mecanismos no entren en acción hasta que no se ha superado la fase más temprana de la enfermedad, clínicamente asintomática. Es probable que la irrupción de los procesos inflamatorios contribuya a aumentar el daño neuronal, pero este punto no ha sido probado. Los numerosos estudios epidemiológicos demostrando una disminución de riesgo de EA en consumidores habituales de FAINE sugieren que estos fármacos modifican el proceso patogénico, pero el mecanismo de acción permanece oscuro. Por un lado, los estudios de Mackenzie y Muñoz demuestran su eficacia como antiinflamatorios en cerebro humano, pero dejan claro que no afectan la formación de los marcadores patológicos tradicionalmente asociados a la EA^{25,26}. Los datos en transgénicos indican que la eliminación de formas solubles mediante la inmunización pasiva es suficiente para inducir un efecto funcional, abriendo nuevas perspectivas terapéuticas en esta enfermedad.

Bibliografía

1. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG: Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 1996; 47(2):425-432.
2. Breitner JC, Gau BA, Welsh KA, Plassman BL, McDonald WM, Helms MJ, y cols.: Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: initial results of a co-twin control study. *Neurology* 1994; 44:227-232.
3. Veld BAI, Launer LJ, Hoes AW, Ott A, Hofman A, Breteler MMB, y cols.: NSAIDs and incident Alzheimer's disease. The Rotterdam study. *Neurobiology of Aging* 1998; 19:607-611.
4. Int V, Ruitenberg A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, Stijnen T, y cols.: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1515-1521.
5. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ: Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; 48(3):626-632.
6. Zandi PP, Anthony JC, Hayden KM, Mehta K, Mayer L, Breitner JC: Reduced incidence of AD with NSAID but not H₂ receptor antagonists: the Cache County Study. *Neurology* 2002; 59:880-886.
7. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, y cols.: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse [see comments]. *Nature* 1999; 400:173-177.
8. Weiner HL, Lemere CA, Maron R, Spooner ET, Grenfell TJ, Mori C, y cols.: Nasal administration of amyloid-beta peptide decreases cerebral amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 48:567-579.
9. Lemere CA, Maron R, Selkoe DJ, Weiner HL: Nasal vaccination with beta-amyloid peptide for the treatment of Alzheimer's disease. *DNA Cell Biol* 2001; 20:705-711.
10. Janus C, Pearson J, McLaurin J, Mathews PM, Jiang Y, Schmidt SD, y cols.: A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 979-982.
11. Arendash GW, Gordon MN, Diamond DM, Austin LA, Hatcher JM, Jantzen P, y cols.: Behavioral assessment of Alzheimer's transgenic mice following long-term Abeta vaccination: task specificity and correlations between Abeta deposition and spatial memory. *DNA Cell Biol* 2001; 20:737-744.
12. Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, Ugen KE, Dickey C, Hardy J, y cols.: A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408:982-985.
13. Mucke L, Masliah E, Yu GQ, Mallory M, Rockenstein EM, Tatsuno G, y cols.: High-level neuronal expression of Abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *J Neurosci* 2000; 20:4050-4058.
14. Greenberg SM, Bacskai BJ, Hyman BT: Alzheimer disease's double-edged vaccine. *Nat Med* 2003; 9: 389-397.
15. Robinson SR, Bishop GM, Munch G: Alzheimer vaccine: amyloid-beta on trial. *Bioessays* 2003; 25: 283-288.
16. Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO: Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 2003; 9:448-452.
17. Hock C, Konietzko U, Papassotiropoulos A, Wollmer A, Streffer J, von Rotz RC, y cols.: Generation of antibodies specific for beta-amyloid by vaccination of patients with Alzheimer disease. *Nat Med* 2002; 8:1270-1275.

18. Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, Games D, Grajeda H, y cols.: Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat Med* 2000; 6:916-919.
19. Bard F, Barbour R, Cannon C, Carretto R, Fox M, Games D, y cols.: Epitope and isotype specificities of antibodies to beta-amyloid peptide for protection against Alzheimer's disease-like neuropathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:2023-2028.
20. DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Dodart JC, Paul SM, Holtzman DM: Peripheral anti-A beta antibody alters CNS and plasma A beta clearance and decreases brain A beta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:8850-8855.
21. DeMattos RB, Bales KR, Parsadanian M, O'dell MA, Foss EM, Paul SM, y cols.: Plaque-associated disruption of CSF and plasma amyloid-beta (Abeta) equilibrium in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2002; 81:229-236.
22. DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Paul SM, Holtzman DM: Brain to plasma amyloid-beta efflux: a measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science* 2002; 295:2264-2267.
23. Holtzman DM, Bales KR, Paul SM, deMattos RB: Abeta immunization and anti-Abeta antibodies: potential therapies for the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54:1603-1613.
24. Dodart JC, Bales KR, Gannon KS, Greene SJ, DeMattos RB, Mathis C, y cols.: Immunization reverses memory deficits without reducing brain Abeta burden in Alzheimer's disease model. *Nat Neurosci* 2002; 5:452-457.
25. Mackenzie IR, Muñoz DG: Effect of anti-inflammatory medications on neuropathological findings in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58:517-518.
26. Mackenzie IR: Anti-inflammatory drugs and Alzheimer-type pathology in aging. *Neurology* 2000; 54: 732-734.

Sección 3

La triple sintomatología

Moderador: LUIS FERNANDO PASCUAL MILLÁN

El espectro sintomatológico de la enfermedad de Alzheimer ha desbordado ampliamente el concepto de demencia elaborado hace muchos años por criteriologías de validez internacional y quizá lo ha llevado a una crisis. Esta enfermedad tiene tres tipos de manifestaciones (lo neurológico, lo psiquiátrico y lo funcional, términos que en sí mismos denotan limitaciones). Aquí tres expertos en la materia exponen las tres facetas, respondiendo a esquemas tradicionales que probablemente serán superados en un futuro próximo. Un cuarto autor defiende una visión sindrómica del Alzheimer frente a la opinión generalizada de que constituye una única entidad clinicopatológica bien caracterizada con variabilidad fenotípica.

LOS EDITORES

Capítulo 8

Síntomas cognitivos en la enfermedad de Alzheimer: preprogresión y reserva cognitiva

L. F. PASCUAL
T. FERNÁNDEZ

S. SANTOS
C. PÉREZ

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) comienza histopatológicamente muchos años antes de que sea aparente el inicio de los síntomas clínicos¹. Es bien conocido que la mayoría de los pacientes, entre el 50 y el 70%, tienen la forma típica de la enfermedad. En esta forma típica la EA comienza con una pérdida de memoria reciente, originada en un déficit para la formación de nuevos recuerdos, ocasionado por la precoz afectación del córtex entorrinal e hipocampo, que origina un síndrome de «desconexión» entre las entradas sensoriales y los circuitos mnésicos corticosubcorticales^{1,2}.

Esta forma amnésica progresiva se caracteriza por un patrón característico de evolución en el tiempo que, de modo típico, se inicia con una pérdida de memoria episódica, a la que se le asocian en unos años alteraciones afasopractagnósicas en grado variable junto con déficit funcionales y alteraciones conductuales³. Existen otras formas de presentación de la EA, siendo la forma de anomia lentamente progresiva el segundo tipo más frecuente^{4,5}.

El inicio insidioso de los síntomas hace difícil a pacientes y familiares establecer cuándo empezaron las alteraciones cognitivas. En varios estudios se han encontrado unos tiempos de evolución del deterioro que se sitúan entre 3 y 4,5 años antes de la primera visita clínica⁶. En el VII Curso Nacional de Enfermedad de Alzheimer analizábamos en extenso los síntomas cognitivos principales de la presentación clínica típica de la EA, la buena correlación clinicopatológica que existe entre los síntomas cognitivos y los estadios histopatológicos de Braak^{7,8}.

Síntomas cognitivos y EA: ¿qué hay de nuevo?

Siguiendo el objetivo didáctico general del VIII Curso, ¿qué hay de nuevo?, vamos a centrarnos durante el resto de la exposición en dos aspectos novedosos en relación con la cognición en la EA:

1. El concepto de *preprogresión*, es decir, la velocidad del deterioro cognitivo antes del diagnóstico⁹.
2. El concepto de *reserva cognitiva*, en cuanto modelo dinámico de activación cerebral que utilizan los sujetos normales y que implica una capacidad para activación progresiva de redes neurales en respuesta al aumento en las demandas cognitivas¹⁰.

Analizaremos de modo sucesivo las definiciones operativas en estos dos campos, y en segundo término, cómo podríamos aplicarlas en forma práctica con instrumentos breves de evaluación cognitiva disponibles en nuestro país.

Preprogresión: la velocidad del declinar cognitivo en los estadios prediagnósticos de la EA

Los déficit cognitivos y síntomas depresivos pueden aparecer varios años antes del diagnóstico clínico de la EA^{5,7}. Los déficit de memoria son los más frecuentes; son generalmente inapreciables y sólo se pueden detectar mediante una exploración de la memoria con test estandarizados¹¹. En un estudio evolutivo muy reciente sobre la tasa de conversión a demencia de sujetos con demencia cuestionable todos los sujetos con demencia cuestionable y posterior conversión a demencia presentaban puntuaciones más bajas en los test de memoria que los sujetos que no convertían a demencia franca¹².

Se ha descrito un déficit presintomático en el ítem de recuerdo diferido del *Minimal State Examination* en sujetos que posteriormente evolucionarán a una EA^{13,14}. Otros estudios, como el PAQUID, también han encontrado una tasa alta de predicción de conversión a demencia en base a puntuaciones bajas en test neuropsicológicos breves, como el *Set-test* y el test de retención visual de Benton (hasta el 18% de probabilidad de convertir a demencia en dos años para los sujetos con deterioro leve y rendimientos bajos en ambos test, frente al 0,5% de probabilidad para los sujetos con rendimientos normales en dichos test)¹⁵.

Estado cognitivo en la primera visita (*How Far*)

En general, cuando el paciente llega por primera vez a la consulta general, ya ha existido un período de enfermedad sintomática que ha originado un declinar cognitivo respecto del nivel previo normal para cada sujeto. En diversos estudios se ha establecido que la intensidad del deterioro observado al inicio del período de observación (*how far*) es un predictor importante de la velocidad de deterioro posterior (*how fast*)^{16,17}.

Sin embargo, y a pesar de que existe una correlación entre la situación cognitiva inicial y la evolución posterior, la mayoría de los estudios sobre la velocidad del deterioro en la EA han encontrado una alta variabilidad interindividual en las tasas de progresión¹⁸⁻²⁰. Esta heterogeneidad refleja múltiples variables que incluyen al menos: 1) diferencias verdaderas interpacientes en la velocidad de progresión, 2) diferentes propiedades de los instrumentos de medida, 3) diferencias en las medidas principales seleccionadas para representar la progresión (*end points*), 4) otras diferencias metodológicas, como número de pacientes, tiempo de seguimiento, número de visitas, comorbilidad, etc. Probablemente debido a la alta variabilidad interindividual, se han descrito diversos modelos lineales de progresión (bilinear, trilinear...) ^{21,22}, sin haberse desarrollado todavía un modelo válido de predicción de la progresión en la EA⁹.

Sin embargo, un aspecto claro que surge de los estudios longitudinales es que los pacientes con EA sí muestran un declinar cognitivo, mientras los controles normales se mantienen estables^{19,21,22}. La combinación de esta doble evidencia (estabilidad de los controles y declinar progresivo en los pacientes), dan soporte racional a la formulación teórica de preprogresión en la EA. Este constructo focaliza el análisis no tanto en el grado de deterioro, sino en la velocidad de la progresión del declinar cognitivo.

Concepto de preprogresión en la EA

Se ha definido la preprogresión como la velocidad de instauración del declinar cognitivo que ha tenido lugar antes del diagnóstico de la EA⁹. Para determinar esta velocidad del deterioro se utiliza la comparación de la puntuación observada en el test respecto del nivel teórico estimado o «esperado» para dicho test y sujeto, que depende de la edad y el nivel de escolarización, y esta diferencia se relaciona con el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas. Este enfoque tiene relación con la aproximación clásica en neuropsicología de la estimación del nivel cognitivo «premórbido» como el referente ideal de comparación individual para establecer el diagnóstico de déficit²³, añadiendo el componente de pérdida por unidad de tiempo.

En el trabajo de Doody y cols.⁹, realizado sobre 298 pacientes con EA, la tasa de preprogresión se calculó utilizando el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y el tiempo medio de evolución de los síntomas, expresado en años, de acuerdo con la fórmula:

$$\frac{\text{MMSE esperado} - \text{MMSE observado}}{\text{Tiempo de evolución}}$$

La puntuación esperada en el MMSE fue derivada de bases poblacionales corregidas para la edad y el nivel de escolarización²⁴. En base a las tasas de preprogresión calculadas, los pacientes pudieron ser estratificados en «preprogresores lentos» (0-1,9 puntos del MMSE y año), «preprogresores intermedios (2-4,9 puntos y año)» y «preprogresores rápidos» (≥ 5 puntos). Estos autores encontraron que los pacientes que debutaban con tasas de preprogresión rápidas (≥ 5 puntos del MMSE y año) continuaban experimentando un declinar más rápido que los pacientes que debutaban con tasas de preprogresión lentas e intermedias⁹.

Pensamos que el concepto de preprogresión complementa al concepto del grado de deterioro, al relacionar la intensidad del deterioro que ha tenido lugar con el tiempo de evolución. También permite relacionar la velocidad del deterioro que puede observarse en pacientes bajo tratamiento no sólo con los controles históricos de referencia, sino con la velocidad de deterioro para ese sujeto previa al diagnóstico.

Cálculo de la Preprogresión con datos españoles

Mini-Mental State; Mini-Examen Cognoscitivo

En España disponemos de datos poblacionales para el MMSE corregidos con arreglo a la edad y al nivel de escolarización en el estudio Pamplona de Manubens y cols.²⁵ y en el estudio de revalidación del MEC-30 de Lobo y cols.²⁶. El Estudio Pamplona fue realizado sobre una muestra de 1.367 personas representativas de la población mayor de 70 años. Los autores aportan los valores medios, desviación típica y distribución percentil del MMSE con arreglo a la edad (70-74, 75-79, 80-84 y 85-89) y el nivel de escolarización para cuatro grupos (analfabetos, estudios mínimos, medios y superiores).

El estudio de revalidación del Mini-Examen Cognoscitivo (MEC 30) evalúa los datos poblacionales del estudio Zaragoza²⁶ sobre una muestra censal representativa de la población general geriátrica en 1.080 sujetos. En este trabajo se aportan también datos para el grupo de 65-69 años junto a los mismos segmentos de edad que en el estudio de Pamplona.

Los valores que se encuentran en el estudio Zaragoza son muy similares al estudio Pamplona. Por ejemplo, para un sujeto de 71 años y con estudios mínimos el percentil 50 del MMSE en el estudio Pamplona fue de 25 (media: 24,5 ± 4,1) y en el estudio Zaragoza el percentil 50 del MEC 30 fue de 27 (media: 26,9 ± 2,4). Para el caso de un sujeto de 75 años y estudios mínimos el P50 del MMSE fue de 24, y el P50 del MEC-30 fue 25^{25,26}. Parece que las distribuciones en estos dos estudios son similares, y muy semejantes también a los datos poblacionales sobre 18.056 personas del estudio USA²⁴.

Si se precisa calcular la tasa de preprogresión en sujetos < 65 años habría que tomar como referencia los datos del estudio americano, en el que se facilita desde los 18 años en adelante²⁴. Si aplicamos la fórmula de preprogresión derivando como MMSE esperado el valor del percentil 50 del grupo de referencia por edad y nivel, obtendremos el declinar prediagnóstico en puntos/año y podríamos situar a cada paciente en una categoría de preprogresión (rápida, intermedia, lenta). Este enfoque debe considerarse sólo como orientativo, ya que se trata de una medición basada en datos medios de población, y no la medida verdadera que correspondería al sujeto. Aunque es obligado tomar todas las cautelas lógicas, pensamos que puede proporcionar un modelo de utilidad en la valoración de sujetos con deterioro cognitivo.

Fluidez verbal semántica

Para el cálculo de la preprogresión en fluidez verbal semántica (FVS) disponemos de un modelo predictivo propuesto por Carnero y cols.²⁷, así como los datos de referencia que se apor-

tan para la FVS en la misma categoría de «animales en un minuto» en el estudio de validación del test Barcelona^{28,29}.

El modelo predictivo de Carnero y cols. fue elaborado y validado sobre dos muestras de validación diferentes y de varios puntos de la geografía española, mediante un grupo de colaboración en la Red Virtual de Neurología³⁰. La FVS fue explorada en la categoría habitual de «animales». La FVS, también denominada fluidez verbal en evocación categorial, representa un instrumento de especial utilidad en la evaluación inicial de los pacientes con deterioro cognitivo y bajo nivel de escolarización, constituyendo un complemento idóneo al MMSE-MEC, ya sea en la versión de una sola categoría o varias categorías semánticas como en el *Set-test*^{31,32}.

El modelo de Carnero y cols. permite calcular la FVS «esperada» (FVSE), estableciendo correcciones con arreglo a la edad, nivel de escolaridad, sexo femenino y presencia de patologías que pudiesen afectar el estado cognitivo, mediante la fórmula:

$$\begin{aligned} \text{FVSE} = & 18,4 - 4,1 \text{ (si no escolarizado)} + 3,6 \text{ (si } > 10 \text{ años de escolaridad)} - \\ & - 1,6 \text{ (si } > 70 \text{ años)} - 2,3 \text{ (si mujer)} - 2,4 \text{ (si patología con potencial afectación cognitiva)} \end{aligned}$$

La FVSE representa una estimación indirecta del nivel premórbido de funcionamiento normal y puede constituir un referente o estándar de comparación. La diferencia entre la FVS observada en la primera visita y la FVSE permite así establecer la intensidad del declinar pre-diagnóstico que haya afectado a la FVS.

Si dividimos la diferencia entre la FVSE y la FVS observada (FVSO) por el tiempo de evolución en años, al igual que en la fórmula para el MMSE, obtendremos la velocidad de preprogresión para la fluidez verbal:

$$\frac{\text{FVSE} - \text{FVSO}}{\text{Tiempo de evolución (en años)}}$$

Así obtenemos un índice de la velocidad del declinar para la FVS durante el tiempo de evolución antes del diagnóstico. Esta tasa de preprogresión también puede relacionarse con los datos publicados del declinar medio en la progresión natural (posdiagnóstica) de la EA, que se sitúan en torno a una pérdida de 1-2 puntos y año^{21,33,34}.

Reserva cognitiva y enfermedad de Alzheimer

El segundo tema que analizaremos es el concepto de reserva cognitiva, y las definiciones operativas propuestas recientemente por Stern¹⁰, junto con nuestra propuesta de utilización de la tarea de fluidez verbal (FV) como un posible índice de reserva cognitiva³⁵.

Reserva cerebral

El concepto de una reserva cerebral o neuronal se ha desarrollado como posible explicación para el hecho de la no existencia de una relación directa entre el grado de patología cerebral y los síntomas clínicos¹⁰. La hipótesis de la reserva cerebral asume que tanto la inteligencia innata como

las experiencias de la vida (educación, actividades, etc.) pueden proporcionar una reserva de suplencia en la forma de habilidades cognitivas que permiten a algunas personas tolerar mejor que a otras los cambios patológicos del cerebro³⁶. Existen datos epidemiológicos que apoyan la hipótesis de la reserva cerebral y que incluyen observaciones por las que una mayor educación y un mayor nivel de estatus laboral se asocian con un descenso del riesgo para la demencia incidental que aumentaría en proporción al mayor nivel de escolarización y protegería de los efectos de la EA³⁷⁻³⁹. Sin embargo, no todos los estudios epidemiológicos han encontrado este efecto protector⁴⁰.

La reserva cerebral se ha operativizado como un modelo tipo «umbral» en el que tendría un papel de protección frente a las lesiones. Se ha propuesto el término de «capacidad de reserva cerebral» (*Brain Reserve Capacity*) como un constructo hipotético que se podría concretar en variables como tamaño cerebral o número de sinapsis⁴¹.

Este modelo reconoce la existencia de diferencias individuales en la capacidad de reserva y la existencia de un nivel de umbral crítico. Una vez la reserva cerebral ha disminuido por debajo de dicho umbral aparecerían los déficits. Si consideramos la EA como una pérdida de sinapsis, el modelo umbral asume que cuando las sinapsis están disminuidas por debajo del nivel crítico los síntomas iniciales aparecerían. Las diferencias individuales en la capacidad de reserva cerebral explicarían las diferencias temporales (precoz, tardía) de expresión clínica a igualdad de carga patológica. En un trabajo muy reciente, utilizando la perfusión cerebral regional como índice de carga patológica (la menor perfusión indica mayor carga de patología) y la participación en actividades de la vida diaria como índice de la reserva cerebral, se vuelve a comprobar que a igualdad de intensidad de la demencia, los pacientes con mayor índice de actividades (y, por tanto, se estima que mayor reserva) presentan una menor perfusión regional⁴².

Reserva cognitiva

La reserva cognitiva se ha definido como la capacidad de activación progresiva de redes neuronales en respuesta a demandas crecientes, y es un nuevo modelo teórico para el concepto de reserva cerebral¹⁰. En este sentido, la reserva cognitiva sería un proceso normal, utilizado por el cerebro sano durante la ejecución de las diversas tareas intelectivas. También se ha propuesto un segundo tipo de reserva cognitiva que permitiría la «compensación», es decir, el uso de las estructuras cerebrales y redes neuronales que no es utilizado normalmente por los sujetos sanos durante la ejecución de una tarea y que sí se activarían en presencia de daño cerebral cuando las redes habituales para dicha tarea no funcionasen de modo normal¹⁰.

A partir de ahora utilizaremos el término de reserva cognitiva en el sentido de proceso normal de activación progresiva de redes neuronales en su aplicación a las tareas de fluidez verbal semántica⁴³.

Reserva cognitiva en fluidez verbal semántica

En la utilización clínica habitual de los test de FVS, los sujetos deben generar nombres dentro de una categoría restringida, sin repetirse y tantos como sea posible por unidad de tiem-

po, registrándose normalmente el rendimiento producido en un minuto. En estas condiciones, el esfuerzo cognitivo para la generación de nombres en la segunda mitad de los 60 segundos es probablemente mayor que en la primera mitad (0-30 seg). Este mayor esfuerzo cognitivo se debe a una mayor demanda de recursos cognitivos durante la segunda mitad de la tarea, en atención sostenida, memoria de trabajo para el mantenimiento *on-line* de los nombres ya generados, y un mayor esfuerzo en la búsqueda de nombres en el léxico^{35,43}.

Este mayor esfuerzo cognitivo durante la segunda mitad de la tarea de FVS tiene un claro paralelismo con la definición de reserva cognitiva¹⁰, y puede implicar una mayor activación cerebral durante la segunda mitad de la FVS que durante la primera mitad. Nuestro grupo ha propuesto que el número de nombres generado en la segunda mitad del minuto puede servir como medida de la reserva cognitiva (R. cog.) en las tareas de fluidez verbal.

Se puede expresar en la siguiente definición operativa:

R. cog. en FV = Número de nombres en la 2.^a mitad de la tarea de FV

Valores de referencia para la R. cog. en FVS.

Datos preliminares

En un trabajo prospectivo^{35,43} sobre 94 controles normales entre 50-79 años de edad hemos analizado el número global de nombres generado en la tarea habitual de FVS (animales en un minuto), así como el número de nombres generado en la primera mitad (0-30 segundos) y en la segunda mitad (30-60 segundos) de la tarea.

Distribuyendo al grupo total por edades, en la quinta década (50-59 años) se exploró un grupo de 46 controles normales, con edad media de 54 ± 3 años que obtuvieron una media de 23 ± 6 ¹⁴⁻³⁶ nombres de animales en un minuto. En la sexta década (60-69 años) se exploró un grupo de 22 sujetos control, con edad media 64 ± 3 años, que obtuvieron una media de 17 ± 4 (9-30); en la séptima década (70-79 años) se exploró un grupo de 26 controles con edad media 74 ± 3 , que obtuvieron una media de 16 ± 4 ⁶⁻²⁵ nombres de animales en un minuto. El nivel de escolarización en años fue de 12 ± 5 (0-18) para los sujetos de la sexta y séptima décadas y de 16 ± 5 (5-24) para los de la quinta década³⁵.

R. cog. en FVS alta, normal y baja

En la tabla 1 se muestran las distribuciones percentiles para las tres décadas, tanto en el valor de FVS global (animales en un minuto) como para el número de nombres generado en la primera (0-30 seg) y segunda mitad de la tarea (30-60 seg). La visualización simultánea de la distribución percentil para la FVS global y para la primera y segunda mitad de la tarea permite situar el rendimiento obtenido por un sujeto en valores percentiles para el rendimiento global y para los dos períodos de tiempo. De acuerdo con la definición operativa expresada arriba, y de modo preliminar, hemos propuesto una clasificación de la R. cog. en FVS en tres tipos: R. cog. alta, normal y baja en función de la situación percentil del número de nombres generado en los 30-60 segundos de la tarea de FV^{35,43}:

Tabla 1 Percentiles FVS global y primera y segunda mitad

5.ª déc.	P10	P25	P50	P75	P90
FVS tot.	15	18	22	28	32
1.ª mitad	9	12	14	17	21
2.ª mitad	5	7	8	10	12
6.ª déc.	P10	P25	P50	P75	P90
FVS tot.	12	15	16	19	22
1.ª mitad	7	8	11	13	16
2.ª mitad	4	5	6	7	8
7.ª déc.	P10	P25	P50	P75	P90
FVS tot.	10	13	15	18	21
1.ª mitad	6	9	10	12	15
2.ª mitad	3	4	5	7	9

- R. cog. en FVS **baja**: núm. nombres < **P25**.
- R. cog. en FVS **normal**: núm. nombres **entre P25 P75**.
- R. cog. en FVS **alta**: núm. nombres > **P75**.

En un estudio preliminar⁴⁴ nuestro grupo ha analizado en pacientes con EA y con deterioro cognitivo ligero (MCI) el rendimiento en la segunda mitad de la tarea de FVS con arreglo a los criterios expresados. Se encontró una R. cog. en FVS baja en el 31% de los controles, el 69% de los pacientes con MCI y en el 91% de los pacientes con EA. Estos datos sugieren que la FVS se afecta más precozmente en los pacientes con MCI en el período de los 30-60 seg que en los 0-30 seg iniciales.

Resumen y conclusiones

Hemos revisado las nuevas aportaciones teóricas de preprogresión (tasa o velocidad del declinar cognitivo en los estadios prediagnósticos de la EA) y la definición de reserva cognitiva (capacidad normal de activación progresiva de mayor número de redes neuronales en respuesta adaptativa a mayores demandas cognitivas), así como su posible utilización práctica con población de referencia en España con test breves como son el Mini-Mental y las tareas de fluidez verbal.

A nuestro juicio, el concepto de preprogresión permite cuantificar no sólo la intensidad del grado de deterioro cognitivo inicial, sino la velocidad de éste al relacionarlo con el tiempo de evolución. La definición de reserva cognitiva en fluidez verbal semántica permite un nuevo enfoque en la utilización en la clínica de un test clásico de reconocida utilidad en el campo de las demencias.

Bibliografía

1. Jacobs D, Sano M, Marder K, y cols.: Age at onset of Alzheimer's disease: relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline. *Neurology* 1994; 44:1215-1220.
2. Albert MS, Drachman DA: Alzheimer's disease. What is it, how many people have it, and why do we need to know. *Neurology* 2000; 55:166-168.
3. Tierney MC, Fisher RH, Lewis AJ, y cols.: The NINDS-ADRDA Work Group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease: A clinicopathological study of 57 cases. *Neurology* 1988; 38: 359-364.
4. Berthier ML: Formas de presentación atípica de la enfermedad de Alzheimer. En: Tolosa, Bermejo, Boller (eds.): *Demencia senil. Nuevas perspectivas*. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica, 1991; 26-32.
5. Bouchard RW, Rossor M: Typical clinical features. En: Gauthier S (ed.): *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*, 2.^a ed. Londres: Martin Dunitz, 1999; 57-71.
6. Bracco L, Gallato R, Grigoletto F, y cols.: Factors affecting course and survival in Alzheimer's: a 9-year longitudinal study. *Arch Neurol* 1994; 51:1213-1219.
7. Pascual LF, Santos S, Fernández T: *Presentación clínica típica de la enfermedad de Alzheimer*. Madrid: Aula Medica Ediciones, 2002; 69-80.
8. Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer's related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82:239-259.
9. Doody RS, Massman P, Dunn JK: A method for estimating progression rates in Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2001; 58:449-454.
10. Stern Y: What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8(3):448-460.
11. Small BJ, Fratiglioni L, Viitaanen M, y cols.: The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57:839-844.
12. Tian J, Bucks RS, J Haworth J, y cols.: Neuropsychological prediction of conversion to dementia from questionable dementia: statistically significant but not yet clinically useful. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:433-438.
13. Becker JT, Boller F, López OL, y cols.: The Natural History of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1994; 51:585-594.
14. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, y cols.: Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2001; 58:411-416.
15. Orgogozo JM, Fabrigoule C, Dartigues JF: Early diagnosis of Alzheimer's disease with simple Neuropsychological Test. En: *Alzheimer's Disease and related disorders*. Nueva York: John Wiley & Sons, 1999; 127-135.
16. Kraemer H, Tinklenberg J, Yesavage J: «How far» vs «how fast» in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1994; 51:275-279.
17. Stern Y, Tang M, Albert M, y cols.: Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease. *JAMA* 1997; 277:806-812.
18. Knopman D, Gracon S: Observations on the short-term 'natural history' of probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1994; 44:260-265.
19. Piccini C, Bracco L, Amaducci L: The natural progression of Alzheimer's Disease. En: Gauthier (ed.): *Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease*. Londres: M. Dunitz, 1998; 17-32.

20. Clark CM, Sheppard L, Fillenbaum GG, y cols.: Variability in annual MMSE score in patients with probable Alzheimer's. *Arch Neurol* 1999; 56:857-862.
21. Morris JC, Edland S, Clark C, y cols.: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the long assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43:2457-2465.
22. Stern R, Mohs R, Davidson M, y cols.: A longitudinal Study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of Cognitive Deterioration. *Am J Psychiatry* 1994; 151:390-396.
23. Lezak M: The rationale of deficit measurement. En: *Neuropsychological Assessment*, 3.^a ed. Oxford University Press, 1995; 97-109.
24. Crum R, Anthony J, Bassett S, Folstein M: Population-based norms for the Mini-Mental State Ex. by age and educat. level. *JAMA* 1993; 269:2386-2391.
25. Manubens JM, Martínez Lage P, Martínez Lage JM, y cols.: Variación de las puntuaciones en el Mini-Mental-State con la edad y el nivel educativo. Datos normalizados en la población > 70 años de Pamplona. *Neurología* 1998; 13:111-119.
26. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, y cols.: Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del MMSE) en la población general geriátrica. *Med Clín (Barc)* 1999; 112:767-774.
27. Carnero C, Maestre J, Marta J, y cols.: Validación de un modelo de predicción de fluidez verbal semántica. *Rev Neurol* 2000; 30:1012-1015.
28. Peña Casanova J: *Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas*. Barcelona: Masson, 1991.
29. Peña Casanova J, Guardia J, Bertrán Serra I, y cols.: Versión abreviada del test Barcelona (I): subtest y perfiles normales. *Neurología* 1997; 12:99-111.
30. Carnero C, Lendínez A, Maestre J, y cols.: Fluencia verbal semántica en pacientes neurológicos sin demencia y bajo nivel educativo. *Rev Neurol* 1999; 28:858-862.
31. Pascual Millán LF, Martínez Quiñónez JV, Modrego Pardo P, y cols.: El Set-test en el diagnóstico de la demencia. *Neurología* 1990; 5:82-85.
32. Alberca R, Salas D, Pérez Gil JA, y cols.: Fluencia verbal y enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 1999; 14:344-348.
33. Pascual LF, Santos S, Fernández T, y cols.: The decline of verbal fluency in Alzheimer's disease: A two years follow-up. *J Neurol* 1999; 246(supl.):I/81.
34. Pascual LF, Fernández T, Santos S, y cols.: Rates of Verbal Fluency decline in the longitudinal assessment of Alzheimer's disease. *Neurología* 2001; 16:285-286.
35. Garcés M, Fernández T, Ríos C, y cols.: Reserva Cognitiva en fluidez verbal semántica. Concepto y valores normales. *Neurología* 2002; 17(5):286.
36. Katzman R: Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 13-20.
37. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, y cols.: Influence and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271:1004-1010.
38. The Canadian Study of Health and Aging: Risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology* 1994; 44:2073-2080.
39. Alvarado BE, Zunzunegui MV, Del Ser T y cols.: Cognitive decline is related to education and occupation in a Spanish elderly cohort. *Aging Clin Exp Res* 2002; 14(2):132-142.

40. Cobb JL, Wolf PA, Au R, y cols.: The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer, the Framingham Study. *Neurology* 1995; 45:1707-1712.
41. Satz P: Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology* 1993; 7:273-295.
42. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, y cols.: Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease. Implications for the Cognitive Reserve Hypothesis. *Arch Neurol* 2003; 60:359-365.
43. Pascual LF, Fernández T, Santos S, y cols.: Words generated in the last 30 seconds of semantic Verbal Fluency task: an index of Cognitive Reserve Capacity. *J Neurol* 2001; 248(supl. 2):II-177.
44. Fabre O, Fernández T, Ríos C, y cols.: Reserva cognitiva en fluidez verbal semántica. Primeros datos en enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo ligero. *Neurología* 2002; 17(5):286.

Capítulo 9

Trastornos conductuales y psicológicos del demente tipo Alzheimer

G. PASCUAL BARLÉS

La situación

El concepto *demencia* ha variado a lo largo de los tiempos, de tal manera que se ha metamorfoseado su taxonomía («demencia como síndrome» y «enfermedades que cursan con demencia»), al igual que sucede con otras enfermedades (parkinson, cefalea, epilepsia, etc.)¹. Sin embargo, los trastornos psicológicos y del comportamiento del paciente con demencia tipo Alzheimer (DTA) no han variado, constituyendo posiblemente el aspecto más inquietante para el cuidador principal tras el trance de someterse al diagnóstico de una enfermedad de la que en la mayoría de las ocasiones carece de una información certera. Tener que aceptar la realidad de que alteraciones comportamentales que desconocían pudieran llegar a estar presentes en aquella persona a la que comienzan a desconocer supone que desbridemos todo lo mejor que podamos aquellas disfunciones conductuales y psicológicas que brotan en un organismo que alberga, también, sufrimiento.

Sabemos que los trastornos que aparecen en la mente del paciente con DTA son ocasionados por un deterioro de la función colinérgica en la corteza cerebral, en el hipocampo y en los sistemas límbicos relacionados. Esta alteración anatomopatológica será la causante de la disfunción cognitiva progresiva y el aminoramiento en la capacidad de efectuar las actividades de vida diaria². Su importancia es tal que constituyen el 50% de los problemas que se plantean en las consultas de demencia, una cifra que se eleva al 90% entre los ingresados en centros residenciales específicos para tal enfermedad.

Partiendo de la base de que la DTA es más frecuente en las personas que superan los 65 años³, es oportuno referirnos a aspectos que puedan acompañar al individuo en su forma de

ser. O lo que es lo mismo, *¿pueden existir factores influyentes en el ser humano que condicionen comportarse de una u otra manera al envejecer?* Es posible que los párrafos siguientes no solucionen esta gran pregunta, seguro; pero tal vez contribuya a ser otro insistente planteamiento sobre la importancia que los matices importan en una época, hoy y mañana, tan crucial en la vida del mayor: ser aceptados o no dentro del «club» de normales y dejarle definir una etapa cada vez mayor en tiempo y en calidad deseada. En definitiva, de lo que se trata es de delimitar el tan deseado diagnóstico precoz de la enfermedad y concretar en lo máximo que se pueda ¿qué es normal y qué no es normal en el mayor? Así, es interesante contemplar:

- *Personalidad:* la personalidad del individuo que envejece va a estar determinada por los rasgos que ha venido forjándose en la vida adulta. Si se analiza de una forma profunda cómo se es a lo largo de una vida, resulta difícil aceptar que se permute drásticamente cuando se envejece. Existe, sí, retraimiento por las actividades laborales y relacionales. Pesan también más los recuerdos que los proyectos futuros, tendiendo a recordar más lo que hizo a lo que hará. Del mismo modo, el mayor se torna más egocéntrico, y la inseguridad le hace ser más dependiente. Incluso la forma de enfermar, la patoplastia, se ve influenciada por el recuerdo de cómo se comportaron los mayores que conoció en vida, es decir, se entremezcla biografía, enfermedad y personalidad. De tal forma, existen personas que reaccionan activa y positivamente frente a ese envejecimiento, y otras que lo hacen de forma pasiva, conduciéndose a la dependencia psíquica y física. A su vez, existen otras que responden de manera neurótica y otras lo hacen beligerantemente por temor a esa dependencia de la que se habló anteriormente.
- *Inteligencia:* está demostrado que el mayor se enlentece en sus respuestas, físicas y también psíquicas. No pierde inteligencia, de hecho se mantiene estable hasta los 80 años, sino que necesita más tiempo para pensar, reflexionar y solucionar problemas⁴.
- *Memoria:* la memoria es una función bastante vulnerable debido a las distintas estructuras que participan en ella, como el sistema límbico, el hipocampo, el cerebro basal anterior y los ganglios basales. Del mismo modo, la corteza contiene los registros del material consolidado. En todo ello es útil reafirmar la importancia que tienen para un correcto funcionamiento de las conexiones corticocorticales y corticosubcorticales, así como los neurotransmisores⁵. A partir de los 50 años se pueden comenzar a no elaborar bien el paso de la memoria cercana a la lejana. Se dice que es debido a un déficit frontal porque la organización de la conducta reside en los lóbulos frontales, en donde anida la previsión y planificación de la conducta. Es por ello que, entre otras causas posibles, el mayor responde mal a la ejecución múltiple de los problemas o presenta dificultades cuando se le pide rapidez. En la memoria lejana, en cambio, se comporta de forma similar al joven. Tampoco se observan diferencias importantes en cuanto a los conocimientos generales o la semántica. En cambio, sí se aprecia dificultad para incorporar conocimientos nuevos, que luego desaparecerán, para retenerlos⁶. Existen autores, sin embargo, que enfatizan en la importancia que el nivel educativo y la edad tienen en la normalización o no de un test cognitivo basal⁷.

- *Atención*: posiblemente sea esta función cognoscitiva la que genere más preocupación porque es la conducente a mayor número de errores del mayor. La atención, como sabemos, nos permite seleccionar entre la información principal y la accesorio en una situación determinada, manteniéndola durante un tiempo y luego variarla hacia otra dirección. En el mayor esta función se ve afectada, provocando mayor número de «despistes», y en más frecuencia, además, si los focos de atención necesarios son varios y no uno sólo.
- *Lenguaje*: los errores que pueden suscitarse con la comunicación lingüística provienen, por lo general, de las deficiencias en los sentidos de la vista y del oído, que les impiden retener la información de la que más tarde deberán hacer uso.
- *Pensamiento abstracto*: de la misma forma que se enfatizaba en párrafos anteriores acerca del deterioro de las funciones cognoscitivas y del aminoramiento en su velocidad de respuesta, es que en cuanto al razonamiento abstracto le será más lento ⁸.

Estos y otros aspectos que conforman la independencia mental son los que cada vez con mayor pulcritud se sopesan en mayor medida para efectuar un correcto diagnóstico de demencia. Conocer qué siente y cómo condiciona el envejecimiento a una persona que pierde su juventud, y que se acerca más al fin terrenal, es una herramienta clínica insustituible por una tecnología que tiende a querer empujar al médico a dejar de ser lo que le han formado debe ser.

Las alteraciones psicológicas y conductuales en la DTA

La psicopatología en el paciente con DTA genera una gran importancia dentro del espectro terapéutico del mismo, dado que no sólo va a afectar al paciente, sino también a la familia, y dentro de ella al cuidador principal, cuya conducta alterada puede hacerle enfermar. Lamentablemente, aparecen ya noticias de contenido trágico en los medios de comunicación ⁹ asociadas a insoportables jornadas de cuidadores y pacientes con DTA en el domicilio que espeluznan a quienes viven ajenos a una dolencia que, como se demuestra por las proyecciones estadísticas, serán más frecuentes en el futuro ¹⁰. Es, por tanto, importante adecuar el conocimiento del médico a las posibles medidas terapéuticas de un cuidador que ha de formarse en dar cuidados para cuidar al sujeto cuidado y no dañarse por tal circunstancia ¹¹.

Entre las muy frecuentes y variadas alteraciones psicológicas que pueden aparecer en el enfermo con DTA se encuentran las siguientes, agrupadas para mejor seguimiento en cuatro grupos:

- A) Trastornos psicóticos, agresividad y agitación psicomotriz.
- B) Trastornos de la afectividad.
- C) Trastornos del sueño.
- D) Trastornos de la conducta social.

A) La prevalencia de la sintomatología psicótica oscila entre el 12 y 70% de los casos, siendo este rango tan amplio debido a la variabilidad por la que distintos estudios traducen este síntoma¹². De la totalidad, se acepta que se da en el 50% cuando la demencia es de origen tardío y el 20% si es de inicio precoz.

Los principales síntomas psicóticos en las demencias son: paranoias, alucinaciones, delirios y falsos reconocimientos¹³. El 20-50% de los casos presentan ideas delirantes, sobre todo en formas leves y moderadas. Los delirios suelen ser más simples, menos elaborados, siendo los más frecuentes aquellos que se refieren a persecución, celos, perjuicio personal, robo, sustitución o síndrome de Capgras (creencia de que unas personas están sustituyendo a otros conocidos por él), o que en su casa viven extraños (entorno fantasma)¹⁴, o que las personas que aparecen en la televisión entran en su domicilio (signo de la imagen)¹⁵. En otras se produce la idea delirante del abandono¹⁶. En ocasiones, afortunadamente en escasas por la resistencia al tratamiento que se produce, el paciente puede sufrir el delirio dermatozoico de Ekbon, por el que el paciente cree tener gusanos por el cuerpo o debajo de la piel¹⁷. No obstante, es conveniente no confundir los delirios con las confabulaciones, es decir, las falsas historias con las que el paciente intenta «rellenar» sus vacíos mnésicos.

La presencia de ideas delirantes son un factor de riesgo para que aparezca agresividad física, según diferentes autores¹⁸. Entre el 15-50% de DTA aparecen alucinaciones, predominantemente visuales, aunque también pueden ser auditivas y olfatorias o cenestésicas. Aparecen fundamentalmente en las fases moderadas de la enfermedad¹⁹. Sugieren mal pronóstico y rápido deterioro cognoscitivo. Una alucinación visual habitual es ver personas no conocidas o sentidas como hostiles en su propio domicilio, y que en la realidad no existen. Cuando al paciente le son molestas, requieren instaurar tratamiento. En otras ocasiones no son motivo de congoja para el paciente (sí posiblemente para el cuidador) y no precisan intervención específica.

Es útil añadir que los datos disponibles llevan a suponer que en pacientes con moderado deterioro de la función cognitiva puede existir una relación entre errores de percepción visual y alucinaciones. Un porcentaje importante de pacientes con demencia sufre déficit funcional en relación con agnosia visual, y muchas tienen dificultad en su agudeza visual con la pérdida de sensibilidad para percibir contrastes, especialmente en las frecuencias bajas. En estos individuos resulta difícil delimitar luz y oscuridad, explicando en parte entonces las alucinaciones visuales y errores de identificación que puedan sufrir²⁰. Por tal manera es recomendable efectuar una exploración visual y auditiva del paciente que sufre alucinaciones.

Los falsos reconocimientos son percepciones erróneas de ciertos estímulos externos que pueden definirse como errores de percepción relacionados con una creencia, convicción o elaboración que se sostiene falsamente con intensidad delirante. Los cuatro tipos más frecuentes de falsos reconocimientos son: presencia de personas en su propio domicilio, errores de identificación del propio yo del paciente (no reconoce su imagen en el espejo), no reconocimiento de otras personas de su entorno y no reconocimiento de personajes que ve en la televisión y que los imagina en su forma real, tridimensional. Dentro de esta alteración, son característicos los siguientes síndromes: a) de Capgras (ya citado anteriormente); b) de Fregoli, en el que el paciente está convencido que las personas se disfrazan para parecer otras e influir sobre ellos; c) de la

intermetamorfosis, en la que el aspecto físico de una persona se percibe como si fuera de otra ²¹.

B) El mundo de los afectos tiene una expresión muy variable en los pacientes con DTA, debido fundamentalmente a las dificultades para procesar las informaciones de carácter emocional que perciben y dar respuestas adecuadas y proporcionadas a ellos. Principalmente nos referiremos a la ansiedad y la depresión.

La ansiedad en la demencia se relaciona con las primeras fases fundamentalmente, sin estar relacionada con la gravedad de la patología. No obstante, habría que significar su importancia con el espacio del cuidador informal, al que le genera una gran tensión y al que terapéuticamente hay que responder facilitando el control del paciente ²².

Puede aparecer acompañando a otros síntomas conductuales o hacerlo de forma aislada. A menudo expresan preocupaciones por temáticas a las que anteriormente eran ajenos (su situación financiera, su familia, etc.).

Es frecuente la aparición de la sintomatología que caracteriza al llamado «síndrome de esperando a Godot», en el que el paciente espera un acontecimiento real o imaginario, y pregunta reiteradamente cuándo sucederá (¿cuándo vendrá Antonio...?, ¿nos vamos ya...?). Asimismo, no son infrecuentes las fobias (a lavarse, estar oscuras, salir de casa, estar con otras personas en un salón, etc.), que generan cotidianos trastornos ansiosos importantes, mellando el control y la oportuna relajada relación que debe existir entre el cuidador y el paciente. Otro síntoma de ansiedad característico es el temor a quedarse solos ²³. Puede considerarse una fobia al considerar la ansiedad de una manera totalmente desproporcionada a cualquier peligro real, y resultar muy difícil ser soportable para el cuidador.

En cuanto a la depresión, es frecuente que aparezca en los estadios iniciales o moderados, existiendo discrepancias entre autores acerca de su prevalencia, oscilando entre el 25 y el 85% ²⁴. Algunos incluso lo asocian directamente con el aumento en su mortalidad. Sin embargo, hasta hace relativamente pocos años se dudaba realmente que el paciente demente pudiera deprimirse.

La depresión se ha relacionado en el paciente DTA con la alteración de los sistemas monoaminérgicos, en especial el noradrenérgico ²⁵.

Su diagnóstico no es fácil, ya que existe un solapamiento de síntomas de los dos trastornos mentales: alteraciones del sueño, peso, emotividad, sociabilidad, apetito, etc. En otras ocasiones son evidentes la tristeza y la anhedonia que sufren los pacientes. La clave resulta ser la rapidez en la instauración de los síntomas relatada por el cuidador principal, quien percibe cambios en su comportamiento que lo distancian de su cotidianeidad. En ocasiones, muy pocas lamentablemente por el deterioro cognoscitivo del paciente (y siempre en períodos precoces de su enfermedad), logra trasladar pistas al terapeuta (ideación autolítica, desesperanza) que lo orienta definitivamente hacia el diagnóstico y posterior tratamiento. Es por ello muy recomendable valorar los signos antes que los síntomas. Signos como pérdida de interés por el entorno, tendencia al llanto, lentitud en el habla y en los movimientos, despertar precoz, agitación, etc. son frecuentes en este tipo de alteración acompañante a la DTA en fases precoces. Cuando la demencia es avanzada, los signos se tornan más atípicos, apareciendo en mayor frecuencia los fenómenos psico-

motores que los intrapsíquicos. Entre los signos más frecuentes: ausencia de reactividad al entorno, apariencia sombría o triste, afectación emocional (llanto, miedo...), con una actitud demandante de ayuda hacia aquellos que le rodean. En otras ocasiones el paciente transmite inquietud psicomotriz traducible en autoagresión (se tira del pelo, se pellizca, se golpea...), gritos, caminar asustado, etc.²⁶.

C) Las alteraciones del sueño: entre el 40 y el 70% de los casos de pacientes diagnosticados de DTA sufren problemas de insomnio. De allí la importancia que tiene lograr que el paciente (y su familia) efectúen un recuperador descanso nocturno²⁷. Es frecuente que el paciente duerma por el día de una manera franca o a pequeños intervalos. Tampoco suele ser infrecuente la circunstancia de que estén poco activos durante el día y se comporten muy inquietos por la noche. En muchas ocasiones son los síntomas que sufren por el día, como por ejemplo la desorientación, se incrementan por la noche debido a que carecen del menor vestigio relacional con su rededor. No debemos obviar tampoco que las alucinaciones auditivas o visuales se incrementan por la noche y le generen temores nocturnos. Por último, entre otras muchas causas, es importante pensar que las molestias urinarias en el hombre, fundamentalmente, y la incontinencia urinaria y fecal en ambos va a producir molestias locales que impedirán el correcto descanso.

D) Las alteraciones conductuales ocasionan un importante cisma de convivencia en el domicilio del paciente, dado que se va a convivir con un sujeto imprevisible y con una difícil contención en las primeras fases de la enfermedad. Es por ello muy aconsejable orientar al cuidador y su entorno afectivo hacia entrenamiento en el control de síntomas de la enfermedad²⁸.

- Entre las variadas alteraciones en la conducta del paciente con DTA destaca la deambulación sin rumbo fijo de un lado a otro de su vivienda, conocido como vagabundeo. Este caminar frecuente y sin dirección le ocasiona un trastorno ansioso que conlleva consecuencias físicas (agotamiento, dolores musculares, pérdida excesiva de su peso corporal, etc.) y psíquicas (fobias, sensación de estar encerrado, angustia, etc.)²⁹. Explicaciones a esta conducta pueden ser múltiples, desde la desorientación que se produce en el cerebro del paciente en períodos en los que todavía posee una escasa comprensión o la anormal interpretación de un suceso, hasta la falta de ejercicio o el hecho de que el paciente se siente perdido.
- Otra alteración importante es la agresividad física o verbal, presente en el 20% de los casos³⁰. Esta agresividad suele contrastar con su personalidad y forma de comportamiento anterior. Representa un estado importante de tensión, con ansiedad, manifestada a través de una agitación psicomotriz proveniente en muchas ocasiones a depresión, situaciones catastróficas imaginadas, dolor físico, cansancio, ambiente que le rodea, efecto de medicamentos o de la propia evolución de la demencia.
- El seguimiento constante del cuidador principal es otra de las alteraciones frecuentes que se observan en la cotidianidad de la vida del paciente con DTA. Posiblemente la explicación más sencilla y sensata a esta situación sea intentar comprender cómo debe sen-

tirse una persona sin memoria y con problemas de comprensión de su entorno. La desvalidez generante es comprensible que obligue a buscar como referencia a su cuidador principal.

- Los actos repetitivos son otros de los signos que más tensión provocan en el ambiente que acoge al paciente con DTA. El cerebro, normalmente, programa conductas para llevar a cabo una acción. Cuando finaliza ésta, el patrón de conducta desaparece. Sin embargo, en este paciente no sucede así, y la acción queda «bloqueada», repitiéndose sin sentido adaptativo ni en plazo concreto.
- Los trastornos de la conducta alimentaria llegan a presentarse en el 60% de los pacientes. En las fases de comienzo o moderadas puede aumentar o disminuir su apetito de una forma alarmante.
- Cambios bruscos en torno a sus sentimientos y expresiones emocionales. Pueden pasar rápidamente de la alegría al llanto y viceversa. Suelen apreciarse en fases de comienzo y moderadas.
- Reacciones catastróficas: como alteración en su conducta, es también característica del paciente con DTA la agitación, angustia y respuesta física desproporcionada en relación con la causa provocante.
- Empeoramiento conductual con el anochecer. Conocido también con su nombre anglosajón, *sundowning*, consiste en desorientación, reacciones catastróficas y comportamiento agresivo. Se explica de forma que con la falta de luz disminuye la capacidad de interpretar los estímulos (objetos o personas) que no se pueden identificar fácilmente.
- Desinhibición. El paciente se comporta de forma impulsiva e inapropiada. Suele distraerse fácilmente y es emocionalmente inestable. Socialmente es imprevisible.
- Síndrome de Klüver-Bucy. Aunque afortunadamente no es muy frecuente, cuando se manifiesta provoca un gran trastorno ambiental. Es una manifestación compleja caracterizada por hiperoralidad, hipermetamorfosis, placidez emocional, agnosia visual y alteraciones en la conducta sexual.

El tratamiento

Tratamiento no farmacológico

- Informar al cuidador principal acerca de la enfermedad y cómo previsiblemente evolucionará en su familia, y aconsejarle se instruya en cualquier actividad formativa que en su ciudad se efectúe para conocer mejor cómo debe comportarse en cualquiera de las situaciones de las que se ha hablado en párrafos anteriores (ante las alucinaciones, las conductas repetitivas, la ansiedad, el insomnio, etc.). Se le deberá, además, enseñar sobre cuál ha de ser la modificación del entorno en el que el paciente habite, las consideraciones nutricionales, la importancia de que mientras él pueda efectuar una AVD (actividad de vida diaria) la haga, etc. Es recomendable orientarle hacia la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer que exista en su ciudad.

- Terapias blandas: se incluye aquí la terapia ocupacional, que desarrolla técnicas como musicoterapia, ludoterapia, reminiscencia, arteterapia, etc., para intentar impedir la rapidez de la evolución de la enfermedad. Tal vez en las alteraciones conductuales no posean toda la importancia terapéutica que tienen en otro tipo de alteraciones, como son las alteraciones cognitivas.
- Psicoterapia individual: algunos pacientes con DTA inicial o leve pueden verse favorecidos por este tipo de técnica terapéutica que va a intentar estructurar sus vidas, renunciando a actividades que ya no pueden realizar e incorporarse a otras a las que todavía pueden acceder.

Tratamiento farmacológico

Antes de comenzar cualquier tipo de tratamiento farmacológico que esté indicado a paliar las alteraciones conductuales del paciente deberá efectuarse el diagnóstico diferencial de cualquier tipo de patología orgánica subyacente. Tras ello los fármacos utilizados normalmente en esta sintomatología son:

Antipsicóticos

Los más utilizados son los neurolépticos. Su uso debería ser considerado tan sólo para aquellas situaciones catalogadas como moderadas o graves, debiéndose catalogar adecuadamente bien el síntoma a tratar: agresividad física, alucinaciones, ideas delirantes... Asimismo, resulta prudente revisar el tratamiento neuroléptico impuesto con la finalidad de poder llegar a suspenderlo o sustituirlo por otro si en un período concreto no se mejora en frecuencia, gravedad o grado de impacto del síntoma (se recomienda 12 semanas).

- *Neurolépticos típicos*. Utilizados para situaciones en las que se desea controlar y mejorar rápidamente y por un tiempo muy concreto un período psicótico (no más de 8-12 semanas). Entre ellos se distinguen el haloperidol, clasificado como de elevada potencia. Ampliamente utilizado, cada vez lo es menos, debido a los efectos secundarios que ocasiona (efectos extrapiramidales, hipotensión ortostática y secundarismos anticolinérgicos como sequedad de boca, estreñimiento, alteraciones en la visión, retención urinaria, confusión, discinesias, etc.), en relación a los denominados de baja potencia, como son la toridazina o la clorpromacina. Apoyan este criterio estudios como el de Devanand³¹.
- *Neurolépticos atípicos*. Cada vez más usados por la reducción en los secundarismos que provocan. Entre ellos, risperidona, clozapina, olanzapina y quetiapina. Datos publicados en relación al uso en pacientes con DTA señalan la mejoría de los pacientes, fundamentalmente en conductas agresivas y también en las alteraciones psicóticas³². En la tabla 1 se citan los neurolépticos más utilizados con las dosis de inicio, máxima, efectos secundarios más frecuentes y las indicaciones idóneas para el paciente con DTA.

Tabla 1

Fármaco	Presentación	Dosis inicio	Dosis máxima	Efectos secundarios	Indicaciones prioritarias
Haloperidol	v.o. (1 gota = 0,1 mg)	10 gotas/24 h	30 gotas/8 h o 9 mg/24 h	Extrapiramidales (+++)	Ideaciones paranoides. Síntomas diurnos.
Tioridazina	v.o. (1 gota = 1 mg)	10 gotas/24 h	50 gotas/8 h	Extrapir. (+) Hipot. ortostát. Retención urinaria	Sedación nocturna.
Levopromazina	v.o. (1 gota = 1 mg) i.m. (1 amp. = 25 mg)	10 gotas/24 h	30 gotas/24 h	Extrapir. (+) Sedación (+++) Ef. anticoln. (+++)	Sedación nocturna.
Risperidona	v.o. 1 y 3 mg	0,25 mg/24 h	12,5 mg/24 h	Extrapir (+/-) Sedación (+/-) Anticol (+)	Tratamiento a largo plazo.
Clozapina	v.o. 1 comp. = 25 mg	25 mg/24 h	100 mg/24 h	Extrap. (-) Hipot. ortostát. (++) Agranulocitosis. Alt. cardíacas	Pacientes con tendencia a extrapiramidalismos.
Olanzapina	v.o. 5,75 y 10 mg	2,5 mg	12,5 mg/24 h	Extrap. (+/-) Sedación (+/-) Anticol (+)	Tratamiento a largo plazo.
Quetiapina	v.o. 25, 100 y 200 mg	25 mg	150 mg/24 h	Extrap. (+/-) Sedación (+/-) Hipot. ortostát. (+/-)	Sedación nocturna.

Ansiofíticos

Fundamentalmente las benzodiazepinas (BZD), se orientan hacia las conductas de agitación y las alteraciones del sueño³³. Entre los efectos adversos que pueden generar están: sedación excesiva, ataxia, amnesia y confusión. A lo anterior ha de sumarse el peligro que debido a la excesiva sedación puede ocasionar caídas (fundamentalmente las de vida media larga). Son recomendadas las BZD de vida media corta, como loracepam, utilizadas en períodos cortos (2-3 semanas) y a dosis bajas (0,5-2 mg/24 h).

Antiepilepticos

Cada vez son más los datos que aconsejan el uso de los antiepilepticos para tratar las conductas de agitación de los pacientes con DTA. Presentan la ventaja de su tolerancia y tienen menos efectos secundarios nocivos para el organismo si se comparan con los neurofíticos³⁴. Son carbamacepina (dosis habituales: 300-800 mg/día), ácido valproico (dosis habituales: 400-1.000 mg/día). La carbamacepina puede ocasionar sedación, ataxia, confusión, rash cutáneo,

cefalea, leucopenia y ligera elevación de las enzimas hepáticas. El ácido valproico también puede ocasionar sedación, temblor, náuseas, ganancia de peso y disfunción hepática. En ambas sustancias se aconseja efectuar niveles periódicos en sangre. La gabapentina, en cambio, presenta la gran ventaja de no precisar titulación en sangre y lograr la reducción de la agitación de una forma gradual y segura.

Antidepresivos

La sospecha de la interconurrencia de un cuadro depresivo aconseja tratarlo siempre, aunque no se cumplan todos los criterios requeridos. Entre los de primera elección se halla la trazodona, siendo, además, útil cuando se acompaña de agitación y trastornos del sueño³⁵. La dosis de utilización es de 200-300 mg/día. Sus efectos adversos más notables son hipotensión ortostática y somnolencia. También es útil la mianserina, un tetracíclico utilizado cuando existe insomnio concomitante. La dosis más adecuada es 20-40 mg, recomendándose efectuar analítica sanguínea periódica.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son ampliamente utilizados³⁶, por presentar apenas efectos secundarios, en comparación con los antidepresivos tricíclicos, contraindicados en el paciente mayor demente y que pueden provocar alteraciones ortostáticas, anticolinérgicas, cardiotóxicas, etc., y fundamentalmente por carecer de efectos anticolinérgicos que afecten a su rendimiento cognitivo. Los ISRS han sido relacionados con la mejora de los síntomas psicóticos en la complicación de dementes con depresión y demencia³⁷. Sin embargo, no todos los ISRS tienen el mismo perfil.

Otro antidepresivo recomendado es la venlafaxina, ISRS y de la noradrenalina, que suele ser efectivo entre dosis de 37,5 mg y 150 mg, siendo útil. En la tabla 2 se orienta la indicación más oportuna para cada uno.

Tabla 2

Indicación	Antidepresivo	Dosificación/24 h
Con ansiedad	Paroxetina (P), sertralina (S), fluvoxamina (FX), venlafaxina (V)	P (10-30 mg), S (50-100 mg), FX (25-100 mg), V (37,5-150 mg)
Con trastornos del sueño	Paroxetina, fluvoxamina, trazodona (TZ)	P (10-30 mg), FX (25-100 mg), TZ (25-100 mg)
Con inhibición	Fluoxetina (FT), citalopram (C)	FT (10-30 mg), C (20-40 mg)
Polimedicado	Sertralina, citalopram	S (50-100 mg), C (20-40 mg)

Hipnóticos sedantes

No existen suficientes estudios específicos sobre el tratamiento del sueño en pacientes con demencia, por lo que no existen directrices que orienten la práctica a seguir. En líneas generales, es preferible indicar el uso de fármacos de vida media corta y con escasos metabolitos activos,

como zopiclona (3,75-7,5 mg), zolpidem (5-10 mg) o lorazepam (0,5-1 mg), en períodos cortos de tiempo. Cuando su uso es a largo plazo resulta más útil manejar fármacos con actividad reguladora nocturna, como la trazodona (25-100 mg/noche).

Bibliografía

1. Martínez Lage JM, Martínez Lage Álvarez, P: Concepto, criterios diagnósticos y visión general de las demencias. En: *Manual de Demencias*. Barcelona: Proas Science, 1996.
2. Ferry RD, Masliah E, Salmon DP, y cols.: Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991; 30:572-580.
3. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, y cols.: Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54(5):S4-S9.
4. Lobo A, Saz P, Marcos G, y cols.: Validación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin (Barc)* 1999; 112.
5. Bartus RT, Dean RL, Beer B: The cholinergic hipótesis of geriatric memory disfunction. *Science* 1982; 217: 408-417.
6. Kindermann SS, Brown GG: Depression and memory in the elderly: a meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19:625-642. (7) Ciocon JA, Potter JF: Age-related changes in human memory: Normal and abnormal. *Geriatrics* 1988; 43:43-48.
7. Manubens JM, Martínez-Lage P, Larrumbe R, y cols.: Variación de las puntuaciones en el Mini Mental State con la edad y el nivel educativo. Datos normalizados en la población mayor de 70 años en Pamplona. *Neurología* 1998; 13:111-119.
8. Levy R: Age-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 1994; 7:121-128.
9. García P, Cotera L: Solos con el peso del otro. *Heraldo de Aragón* 2002.
10. Jorm AF, Jolley D: The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998; 51:728-733.
11. Pascual G: *El cuidador de pacientes con demencia tipo Alzheimer: la guía*. Zaragoza: Editorial Los Sitios, 1999.
12. Wragg RE, Jeste DV: Overview of depression and psychosis in Alzheimer disease. *Am J Psychiatry* 1989; 146:557-587.
13. Rosen J, Zubenko GS: Emergence of psychosis and depression in the longitudinal evaluation of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1991; 20:224-232.
14. Burns A: Misidentifications. *Int Psychogeriatr* 1996; 8(supl. 3):393-397.
15. Morris RK, Rovner BW, Folstein MF, y cols.: Delusions in newly admitted residents of nursing homes. *Am J Psychiatry* 1990; 147:299-302.
16. Tariot PN, Blazina L: The psychopathology of dementia. En: Morris JC: *Handbook of dementing illnesses*. New Cork: Marcel Dekker Inc., 1994.
17. Gross G, Huber G: Chronic tactile hallucinosis. *Neuropsychiatry Brain Res* 1998; 5:213-220.
18. Gilley DW, Wilson RS, Beckett LA: Psychotic symptoms and psychically aggressive behavior in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:1074-1079.

19. Sweater JM: Behavioral disturbances in dementia. En: Morris JC: *Handbook of dementing illnesses*. New Cork: Marcel Dekker Inc., 1994.
20. Burns A: Misidentifications. *Int Psychogeriatr* 1996; 8(supl. 3):393-397.
21. Ellis H, Young A: Accounting for delusional misidentifications. *Br J Psychiatry* 1990; 157:239-248.
22. Pascual G: Las demencias. En: Seva Díaz A: *Tratado de Psiquiatría*. Edit. INO, 2001.
23. Reisberg B, Borenstein J, Franssen E, y cols.: Remediable behavioral symptomatology in Alzheimers disease. *Hosp Community Psychiatry* 1986; 37:1199-1201.
24. Martín M: Clínica de la enfermedad de Alzheimer. *Actas Esp Psiquiatr* 1999; 27(supl. 2):21-33.
- 25-Loebel P, Leivobici A: The management of other psychiatric state. Hallucinations, delusions and other disturbances. *Med Clin North Am* 1994; 78:841-859.
26. Christensen H, Griffiths K, Mackinnon A, y cols.: A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer type dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 1997; 3:631-651.
27. Sweater JM: Behavioral disturbances in dementia. En: Morris JC: *Handbook of dementing illnesses*. New Cork: Marcel Dekker Inc., 1994.
28. Pascual G: *Control de síntomas en el domicilio por el cuidador de demencias tipo Alzheimer y otras*. Zaragoza: Edit. Escuela Aragonesa de Cuidados de Salud, 1998.
29. Burns A, Lewis G, Jacoby R, Levy R: Factors affecting survival in Alzheimer's disease. *Psychol Med* 1991; 21:363-370.
30. Burns A, Jacoby R: Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. IV: Disorders of behaviour. *Br J Psychiatry* 1990; 157:72-76, 92-94.
31. Devanand D, Sackheim HA, Brown R, y cols.: A pilot study of haloperidol treatment of psychosis and behavioral disturbance in Alzheimers disease. *Arch Neurol* 1989; 46:854-857.
32. Goldberg RJ, Goldberg JS: Low dose risperidone for dementia related disturbed behavior in nursing homes. *J Am Psychoanal Assoc* 1995; supl.:126.
33. Coccaro EF, Kramer E, Zemishlany Z, y cols.: Pharmacological treatment of non-cognitive behavioral disturbances in elderly demented patients. *Am J Psychiatry*.
34. Lemke MR: Effect of carbamazepine on agitation in Alzheimers inpatients refractory to neuroleptics. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:354-357.
35. Sultzer D, Gray KF, Gunay, I, y cols.: A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Ger Psychiatry* 1997; 5:60-69.
36. Burke WJ, Folks DG, Roccaforte WH, y cols.: Serotonin reuptake inhibitors for the treatment of coexisting depression and psychosis in dementia of the Alzheimer type. *Am J Geriatr Psychiatry* 1994; 2:352-354.
37. Burke WJ, Roccaforte WH, y cols.: The use of selective serotonin reuptake inhibitors for depression and psychosis complicating dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12:519-525.

Capítulo 10

Los trastornos funcionales en lo cotidiano

J. M. MANUBENS BERTRÁN

Introducción

La triple sintomatología de la enfermedad de Alzheimer aquí referida como *síntomas cognitivos*, *síntomas conductuales y psicológicos* y los *trastornos funcionales* constituyen las principales características de las demencias. Teniendo en cuenta las diferentes combinaciones en el orden cronológico de aparición de los cambios y los matices en su intensidad, es posible a día de hoy caracterizar con bastante precisión el fenotipo de cada una de las entidades clinicopatológicas que causan demencia.

Respetando las definiciones de los criterios clínicos del DSM o ICD, el trastorno funcional es uno de los aspectos clave que separa lo que es demencia de lo que no lo es.

Si bien en DSM-III-R se exigía para diagnosticar demencia una repercusión de las alteraciones clínicas en las actividades de la vida diaria, DSM-IV matiza ahora que «... los defectos... provocan un deterioro significativo de la actividad social y laboral... respecto al nivel previo ».

Cabe, por tanto, diagnosticar demencia cuando las alteraciones clínicas conducen a una disminución apreciable del rendimiento en las actividades sociales y laborales comparadas con el nivel previo. En cambio, las funciones básicas de autocuidado e incluso buena parte de las actividades complejas pueden estar intactas.

Este refinamiento diagnóstico es crucial. Mediante la exploración neuropsicológica detallada es posible demostrar en muchos ancianos alteraciones de diversa índole en las pruebas de memoria, praxias, lenguaje, cálculo o funciones ejecutivas. Por otra parte, a través del interrogatorio dirigido se puede demostrar también un declive en las funciones sociales y laborales. No cabe duda que tras la jubilación es infrecuente que se mantenga una actividad suficiente para garantizar que no hay deterioro profesional.

De este modo, es fácil alcanzar los criterios necesarios para clasificar a gran parte de la población anciana, incluso con pocas quejas subjetivas, dentro de esta «nueva definición de demencia».

La puesta a punto de métodos para el diagnóstico temprano de las demencias en unidades especializadas puede provocar confusión en la terminología. En muchos medios se habla de *diagnóstico precoz* o incluso de *detección precoz* del Alzheimer.

El *diagnóstico precoz* supone reconocer la enfermedad antes de que se exprese clínicamente, y la *detección* conlleva una búsqueda de posibles casos en la población, que incluiría también a los sujetos que ni siquiera han solicitado atención médica.

El empleo sistemático de escalas y sus consiguientes «puntos de corte» para evaluar las dimensiones clínicas, neuropsicológicas y funcionales puede distorsionar la realidad y provocar actuaciones médicas innecesarias o incluso contraproducentes.

La división de la evaluación neurológica en diferentes compartimientos para cada una de las alteraciones cognitivas o conductuales es artificial y obedece, en gran parte, a la estructura didáctica en capítulos de esta y otras publicaciones. Es primordial entenderlo así en todo momento a lo largo de los párrafos que siguen.

Fundamentos

El capítulo escrito por Baztán Cortés, González Montalvo y Del Ser Quijano en el magnífico libro *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia* conserva toda la actualidad, a pesar de que se va a cumplir ya una década desde su publicación¹.

Al abordar la tarea de revisar los trastornos funcionales en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias es difícil no copiar el esquema de presentación y los mejores párrafos del citado texto.

Siguiendo la definición de Baztán y cols., las *actividades de la vida diaria* son el conjunto de conductas que una persona ejecuta todos los días o con frecuencia casi cotidiana para vivir de forma autónoma e integrada en su medio ambiente y cumplir su papel social.

Teniendo en cuenta la complejidad de estas actividades, se dividen en *básicas*, *instrumentales* y *avanzadas* (tabla 1).

Se aceptan como *básicas* aquellas actividades primarias encaminadas al autocuidado y movilidad, de tal modo que permiten el grado de autonomía e independencia elemental necesarios para que la persona pueda vivir sin ayuda continua de otros.

Las *actividades instrumentales* de la vida diaria suponen un nivel más complejo de la conducta y permiten a la persona adaptarse a su entorno y mantener su independencia en la comunidad. Dependen, al igual que las actividades básicas, del estado de salud del individuo, pero intervienen otros elementos, como son el estado afectivo, los rendimientos cognitivos y aspectos del entorno social.

El concepto de *actividades avanzadas* de la vida diaria separa algunas tareas instrumentales para definir aquellas conductas más elaboradas que mediante el control del medio físico y social,

Tabla 1 Ejemplos de cada uno de los tipos de actividades de la vida diaria

Básicas	Instrumentales
Autocuidado	Uso del teléfono
Comer	Hacer compras
Control de esfínteres	Preparar la comida
Uso del retrete	Cuidar de la casa
Aseo personal	Lavar la ropa
Vestirse	Usar transportes
Bañarse	Manejar la medicación
	Manejar el dinero
Movilidad	Avanzadas
Trasladarse de la cama al sillón o levantarse	Actividad física
Deambular	Ejercicio intenso
Subir y bajar escaleras	Trabajos
Silla de ruedas	Otras
Salir de casa	Actividad social
	Aficiones
	Viajes
	Participación social
	Actividad mixta
	Deportes

permiten al individuo cumplir con su papel en la sociedad, mantener la salud mental y gozar de buena calidad de vida.

La alteración funcional en la enfermedad de Alzheimer sigue habitualmente un patrón inverso, afectando en primer lugar las tareas más complejas, pasando por las instrumentales y solamente en fases de demencia moderadamente grave o grave se alteran las actividades más básicas de autocuidado o movilidad.

En la situación inicial de deterioro cognitivo leve o ligero hasta las primeras fases de demencia leve la repercusión funcional es más evidente cuanto mayor sea el nivel de exigencia profesional o la actividad social desarrollada por el paciente.

Mientras que las actividades básicas pueden considerarse independientes del género y relativamente independientes del nivel cultural, la evaluación de las actividades instrumentales y avanzadas debe tener en cuenta el nivel premórbido y las peculiaridades precisas de cada sujeto, fuertemente vinculadas no sólo al género sino al entorno social y cultural. Es por ello que puede ser tan ineficaz emplear en nuestro medio escalas diseñadas en el mundo anglosajón como utilizarlas en culturas como la tailandesa, en donde, por ejemplo, es habitual que los ancianos empleen la bicicleta como medio de transporte².

Por otra parte, cuando se consideran demencias no Alzheimer la repercusión puede ser muy diferente, afectándose mucho antes determinadas actividades básicas, como es el caso de la demencia vascular subcortical, en la que pueden alterarse el control de esfínteres o la capacidad para deambular en las fases más iniciales. Otro ejemplo puede ser la alteración temprana de las

actividades que dependen de la capacidad visual en la enfermedad con cuerpos de Lewy o el deterioro de la marcha e incontinencia de esfínteres relacionados con una hidrocefalia a presión normal.

Escalas para evaluar las actividades de la vida diaria

Para conocer con detalle cómo se han desarrollado las diferentes escalas disponibles en la tarea de evaluar las actividades de la vida diaria remito de nuevo al lector al trabajo de Baztán Cortés y cols.¹.

En el capítulo «Test y escalas de evaluación de las demencias», redactado por Peña-Casanova, Blesa y Aguilar en el libro *Guías en demencias, conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia*, se hace referencia a las escalas más utilizadas por lo neurólogos españoles³.

El empleo protocolizado de alguna de estas escalas es imprescindible cuando se llevan a cabo estudios epidemiológicos o trabajos de investigación.

Por el contrario, en la actividad clínica neurológica habitual (incluso en consultas expertas en demencia) pueden sustituirse adecuadamente las escalas por una anamnesis dirigida que tenga en cuenta la edad, escolaridad y profesión, así como el entorno social y laboral de cada paciente.

La obtención de esta información personalizada debe llevarse a cabo contrastando siempre los datos aportados por el paciente con la opinión detallada de un informador.

La necesidad de clasificar a los pacientes en un rango concreto de gravedad (muy leve, leve, moderado, moderadamente grave, grave o muy grave) se debe, en gran parte, a decisiones ajenas al proceso diagnóstico.

En este sentido influyen los protocolos necesarios para conseguir la financiación no sólo del tratamiento farmacológico, sino de otro tipo de ayudas (pañales, sondas, preparados para nutrición, adecuación del entorno físico, asistencia a centros de día, ingresos temporales o defi-

Tabla 2 Principales escalas para evaluar las actividades de la vida diaria

Escalas de actividades básicas Índice de Katz ⁵ Índice de Barthel ⁶ Escala de incapacidad física de la Cruz Roja ⁷
Escalas de actividades instrumentales Escala de Lawton y Brodie ⁸ PAQUID ⁹
Escalas de actividades avanzadas Bayer ¹⁰ Test del informador ¹¹ IDDD ¹²

Modificada de la referencia 3.

nitivos en residencias). La puntuación en un test cognitivo general como es el Mini Mental puede llegar a ser primordial en el momento de decidir un determinado tratamiento o puede cambiar el destino de los enfermos (asistencia en un centro de día, ingreso en residencia asistida o especializada).

En la tabla 2 se ofrece un listado de las principales escalas empleadas en nuestro medio para evaluar las actividades de la vida diaria. Se han seleccionado únicamente las más utilizadas, teniendo en cuenta las publicaciones recientes. Y recomendaciones del Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología^{3,4}. Se pueden obtener las versiones de todas ellas en la dirección de internet: <http://www.telefonica.net/web/fmanubens/escalas>.

En un artículo reciente Lindeboom y cols.¹³, a través de una revisión metódica de la bibliografía, identificaron 113 escalas publicadas relacionadas con las actividades de la vida diaria, de las cuales 27 fueron desarrolladas específicamente para evaluar procesos neurológicos (ictus, demencia, Parkinson, distonía, esclerosis múltiple, ELA, Huntington o traumatismo craneal). Estos autores analizan el contenido de estas escalas y la superposición de ítems entre ellas, así como el rango de funciones evaluadas por las diferentes escalas. Concluyen que existe una gran variabilidad entre los ítems considerados por cada una de las escalas, por lo que no es posible realizar una comparación adecuada de los resultados obtenidos en diferentes estudios cuando no utilizan el mismo instrumento de medición.

El método estadístico empleado habitualmente para reducir el número de ítems de una escala consiste en seleccionar los más significativos. El resultado de esta selección depende en gran parte de la situación funcional de los pacientes estudiados. Cuando se incluyen pacientes muy afectados, la escala no tendrá utilidad para evaluar pacientes con escasa afectación funcional. Si, por el contrario, la escala se ha desarrollado estudiando un grupo de pacientes con poca afectación funcional, no podrá emplearse eficazmente en enfermos graves.

Para resolver los problemas del método de evaluación clásico empleado en la confección de la mayoría de escalas que evalúan las actividades de la vida diaria se ha demostrado eficaz el empleo de la teoría ítem-respuesta. Esta teoría se desarrolló inicialmente para analizar las respuestas de los alumnos a preguntas de examen. La premisa que fundamenta este método es que los pacientes gravemente discapacitados tienen una probabilidad menor de llevar a cabo una determinada actividad en comparación con los pacientes menos discapacitados, al igual que los alumnos menos preparados tienen una baja probabilidad de responder a determinadas preguntas.

Este método permite desarrollar un sistema de medición de los resultados de diferentes escalas que incluyan ítems distintos. De este modo, es posible emplear los ítems más fáciles en los pacientes más afectados, y los más complejos se reservan para los pacientes con alteraciones menos graves.

El proyecto desarrollado en Amsterdam por Lidenboom recoge 190 ítems relacionados con actividades de la vida diaria, obtenidos de las diferentes escalas existentes, de modo que cubren un amplio rango de posibilidades. Utilizando las técnicas de la teoría ítem-respuesta, desarrollan un modelo a partir de las respuestas de 1.000 pacientes neurológicos. Este método

permite emplear ítems específicos, dependiendo de la situación de cada paciente, y graduar la intensidad de la afectación, de tal modo que puedan obtenerse resultados comparables en todos los casos.

Este tipo de escalas probablemente permitirán expresar con todo rigor, mediante modelos matemáticos adecuados, el contenido de la anamnesis dirigida efectuada habitualmente por el neurólogo experto cuando valora la situación de un determinado paciente teniendo en cuenta sus peculiaridades de edad, género, profesión y entorno sociocultural.

Bibliografía

1. Baztán Cortés JJ, González Montalvo JI, del Ser Quijano T: Escalas de actividades de la vida diaria. En: Del Ser T, Peña-Casanova J (eds.): *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. Barcelona: JR Prous Editores, 1994; 137-164.
2. Phanthumchinda K, Jitapunkul S, Sitthi-Amorn C: Prevalence of dementia in an urban slum population in Thailand: validity of screening methods. *Int J Geriatr Psychiat* 1991; 6:639-646.
3. Peña-Casanova J, Blesa González R, Aguilar Barberá M: Test y escalas de evaluación de las demencias. En: *Guías en demencias. Conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia*. Barcelona: Masson SA, 2003; 195-212.
4. Knopman DS, deKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC: Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1143-1153.
5. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW: Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963; 185:914-919.
6. Mahoney FI, Barthel DW: Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14:61-65.
7. Guillén Llera F, García Anón: Ayuda a domicilio. Aspectos médicos en geriatría. *Rev Esp Gerontol* 1972; 7:339-346.
8. Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9:179-186.
9. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel D, Dartigues JF: Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:1129-1134.
10. Hindmarch I, Leffeld H, Jongh P: Bayer activities of daily living scales. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 1998; 9(supl. 2):20-26.
11. Jorm AF, Jacomb PA: An Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psicol Med* 1989; 19:1015-1022.
12. Teunisse S, Derix MM, Crevel H: Assessing the severity of dementia. Patient and caregiver. *Arch Neurol* 1991; 48:274-277.
13. Lindeboom R, Vermeulen M, Holman R, Math M, de Haan RJ: Activities of daily living instruments. Optimizing scales for neurologic assessments. *Neurology* 2003; 60:738-742.

Capítulo 11

Alzheimer: ¿una o varias enfermedades?

R. ALBERCA

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) se define clínicamente por la existencia de una demencia y morfológicamente por la aparición de placas seniles y degeneraciones neurofibrilares. La enfermedad se debe a factores etiopatogénicos diversos: a veces es hereditaria, causada por mutaciones en los cromosomas 1, 14 y 21; en otras ocasiones, mucho más numerosas, no es hereditaria y su aparición se relaciona con diferentes factores de riesgo.

Por tanto y en puridad, la EA no es una enfermedad en sentido estricto, sino un síndrome anatomoclínico, muy heterogéneo desde el punto de vista etiopatogénico. En consecuencia, no es extraño que exista una gran variabilidad en su evolución y en su expresión clinicopatológica. Por ejemplo, en los casos hereditarios no sólo cada mutación tiende a causar un cuadro clinicoevolutivo determinado, distinto del que produce otra mutación, sino que, además, el fenotipo puede ser diferente de un individuo a otro dentro de la misma familia, lo que indica la intervención de factores individuales junto a los efectos de la mutación¹. De la misma forma, cuan-

Tabla 1 Importancia de la variabilidad clinicoevolutiva de la enfermedad de Alzheimer

1. Puede revelar la intervención de factores etiopatogénicos diversos.
2. Puede deberse a la existencia de subtipos, cada uno con características neurobiológicas propias.
3. Expresa una variabilidad morfológica y funcional.
4. Diversifica el pronóstico de la enfermedad.
5. Dificulta el diagnóstico clínico de la enfermedad.
6. Puede inducir a error en el tratamiento.
7. Se la debe tener en cuenta para los ensayos clínicos, para formar grupos de pacientes homogéneos.

do se trata de la variedad no hereditaria (a la que desde ahora nos referimos) son notables las diferencias de unos a otros pacientes en lo que respecta a la edad en la que se manifiesta la enfermedad, a su evolución o a sus características semiológicas. Realmente, cuando los enfermos se examinan con protocolos neuropsicológicos extensos la heterogeneidad clínica es casi más la regla que la excepción². Las consecuencias de la variabilidad evolutiva y semiológica de la EA se exponen en la tabla 1.

Variabilidad en la edad de comienzo y evolución

Desde antiguo se han separado dos formas de EA no hereditaria según la edad de comienzo del proceso: la forma presenil aparece antes de los 65 años de edad, y la senil, a partir de esa edad (tabla 2). Estas dos formas se corresponden, a grandes rasgos, con los subtipos 1 y 2 de Wallin y Blennow³. Aunque no existe acuerdo unánime, la mayor parte de los autores apoya esta subdivisión según la edad de comienzo y acepta que la forma presenil difiere en varios aspectos de la senil: por ejemplo, es más intensa la afectación neocortical (afasia, apraxia, afectación ejecutiva, etc.), es más probable que aparezcan signos parkinsonianos, las manifestaciones psicóticas son más frecuentes, la evolución es más rápida y es mayor el riesgo de internamiento de estos pacientes².

Hasta ahora no se han precisado cuáles son los factores que hacen que la enfermedad aparezca con mayor o menor precocidad. Sin embargo, estudios de casos en los que la EA no hereditaria se presenta de forma familiar sugieren que la edad de comienzo de la enfermedad es altamente hereditaria⁴, de manera que la heterogeneidad en la edad de comienzo puede ser reflejo,

Tabla 2 Características de la forma presenil y senil de la enfermedad de Alzheimer

	Presenil	Senil
Edad de comienzo	Antes de los 65 años	65 años o más
Afectación de la memoria	Evidente	Muy manifiesta
Signos corticales (afasia, etc.)	Muy manifiestos	Escasos, tardíos
Signos parkinsonianos	Relativamente precoces	Escasos, tardíos
Alteraciones psicóticas	Relativamente precoces	Escasas, tardías
Confusión *	Escasa	Manifiesta
Evolución	Comparativamente rápida	Más lenta
Alteración de la marcha *	No	Sí
Afectación de la sustancia blanca *	No	Sí
Alteración de la BHE *	No	Sí
Intervención de factores genéticos *	Muy importante	Menor
* De acuerdo con Wallin y Blennow 1996.		

en gran medida, de la heterogeneidad genética de la enfermedad^{4,5}. En este sentido, ciertos genes pueden tener un efecto sobre la edad de aparición del proceso similar al que tienen los genes que son factores de riesgo de susceptibilidad para padecerla (por supuesto, un mismo gen puede ser factor de riesgo y estar ligado también a la edad de comienzo de la enfermedad). El factor más importante y mejor conocido en relación con la edad de comienzo es el genotipo APOE (que es también un factor de susceptibilidad), algo que se sabía desde hace tiempo: el alelo e2 aumenta y el alelo e4 disminuye la edad de comienzo de la EA, de forma que, como media, la enfermedad empieza tres años antes en los portadores del alelo e4 frente a quienes no lo poseen⁵. No obstante, el alelo e4 sólo explica una modesta parte de la variancia en la edad de comienzo de la EA, lo que sugiere la intervención de otros genes⁵. Algunos de ellos se han identificado en los cromosomas 6 y 10⁴.

Variabilidad semiológica

Alteraciones cognitivas

Las lesiones características de la EA siguen los estadios descritos por Braak y Braak⁶: comienzan en la región medial temporal, pasan a las zonas neocorticales temporales, se extienden por las zonas neocorticales de asociación y afectan, finalmente, a las áreas primarias cerebrales. Esta evolución jerárquica lesional se traduce clínicamente por una demencia en la que inicialmente se afecta la memoria (alteración obligada para el diagnóstico de demencia y EA) y posteriormente se alteran otras funciones cerebrales superiores, como el lenguaje, las praxias, las gnosias y las funciones ejecutivas. Durante la evolución se suman las alteraciones conductuales y, finalmente, los signos neurológicos clásicos.

Ocasionalmente la imagen clínica se separa de la tradicional y la memoria no es la función inicial o predominantemente afectada, sino que, bien al contrario, predomina la afectación clínica neocortical. Se ha calculado que la prevalencia de las formas atípicas de la EA puede llegar al 14%⁷, una atipia que es más evidente si la enfermedad aparece en edad presenil⁸. Las razones por las que la EA tiene, a veces, un predominio neocortical no se han estudiado suficientemente. En los casos en que se afecta especialmente la región frontal se ha pensado que esa variedad puede estar relacionada genéticamente con la patología de la proteína tau, dado el predominio

Tabla 3 Zona neocortical predominantemente alterada y tipo de síndrome

Localización	Tipo de síndrome
Frontal	Síndrome disejecutivo Alteraciones del comportamiento
Temporofrontal	Alteraciones afásicas
Parietal	Alteraciones práxicas
Occipitoparietal	Alteraciones visuales

de estas lesiones en los lóbulos frontales⁹, y es posible que en otros casos la localización del proceso patológico pueda estar relacionado con la existencia de zonas cerebrales de menor resistencia, de aparición muy precoz incluso durante el desarrollo. Otra posibilidad es que la variabilidad se deba a la coexistencia e interacción de la patología propia de la EA con otras patologías, como una angiopatía amiloide, cuerpos de Lewy, etc. En cualquier caso, la semiología depende de la región cerebral neocortical más intensamente afectada (tabla 3).

- a) Cuando la alteración recae en los lóbulos frontales aparece un hipometabolismo precoz frontal¹⁰ y se ve que la proporción de degeneraciones neurofibrilares en los lóbulos frontales es diez veces mayor que en la EA típica, para una intensidad lesional del hipocampo y un estadio de Braak y Braak similares⁹. Clínicamente, la afectación cognitiva frontal (de la fluencia verbal, de la atención y en algunos test frontales) es precoz y desproporcionadamente intensa si se compara con lo que sucede en la EA característica⁹. En otras ocasiones sobresa la afectación conductual, con desinhibición, agresión, irritabilidad y agitación¹¹.

Esta «variedad frontal» de EA se puede confundir con la demencia frontal (DF), pero en la primera se alteran precozmente la memoria de evocación y las funciones visuoespaciales, al igual que sucede en la EA típica y al revés de lo que ocurre en la DF. Los patrones de alteración en los estudios de neuroimagen, SPECT, PET, el genotipo APOE y el nivel de proteína tau y fosfotau y péptido ab42 en LCR¹², pueden probablemente contribuir a distinguir ambos procesos (las series estudiadas son todavía cortas), cuyos rasgos diferenciales se exponen en la tabla 4.

- b) En los casos típicos de EA la alteración del lenguaje aparece después de la afectación de la memoria y tiene un patrón característico: se altera primero la fluencia semántica, luego hay un defecto nominal, puede aparecer una anomia semántica, a continuación una afasia transcortical con repetición conservada y finalmente una afasia que comparte muchos elementos con la afasia de tipo Wernicke. Sin embargo, en el 1% de los pacientes de EA la alteración del lenguaje tiene una intensidad y precocidad inusuales¹³

Tabla 4 Datos diferenciales en la enfermedad de Alzheimer característica, la «variedad» frontal de enfermedad de Alzheimer y la demencia frontal de tipo no Alzheimer

	EA típica	EA «frontal»	Demencia frontal
Alteración de la memoria	Precoz	Precoz	Tardía
Alteraciones conductuales	Tardía	Precoz	Precoz
Síndrome cognitivo frontal	Tardío	Precoz	Precoz
Alteración posterior clínica	Existe	Existe	Inexistente
SPECT/PET	PT	F + otras áreas	FT
Atrofia en neurimagen	Mesial temporal	Mesial temporal	Frontotemporal
PT: parietotemporal. F: frontal. FT: Frontotemporal.			

Tabla 5 Características de la EA típica, en la «forma» de EA con afasia precoz y en otras enfermedades con afasia (de tipo no Alzheimer)

	Enfermedad de Alzheimer		Afasia primaria (de tipo no Alzheimer)	
	EA típica	EA con afasia	No fluente	D. semántica
Afectación memoria (1)	Inicial	Precoz (2)	Muy tardía	Tardía
Afectación lenguaje	Precoz	Muy precoz o inicial	Inicial	Inicial
Tipo alteración	Nominal	Mixto	No fluente	Fluente
Fallo introspección	Precoz	Precoz	No	No
Alteración clínica cerebral posterior	Precoz	Precoz	No existe al principio	No existe al principio
Atrofia temporal mesial	Precoz, simétrica	Precoz, simétrica	Tardía	Precoz, asimétrica
Atrofia temporal polar o neocortical	Tardía, simétrica	Leve, precoz o tardía, simétrica	Tardía	Muy precoz, asimétrica
Hipoperfusión/metabolismo (3)	BPT	BPT, predominio izquierdo	Izquierdo, perisilviano	Temporal polar uni o bilateral
Frecuencia APOE e4	Aumentada	Aumentada? *	Como los controles? *	Como los controles? *
LCR (fosfotau)	Aumentada	Probablemente aumentada *	Probablemente normal *	Probablemente normal *

(1) Se refiere a la memoria no verbal. La memoria verbal puede estar afectada intensamente en todos ellos.
(2) En casos de EA con trastornos semánticos pueden estar afectadas otras memorias no verbales, episódica y de trabajo).
(3) BPT: biparietotemporal, simétrico o levemente asimétrico.
* De acuerdo con los datos existentes hasta hora, pero el número de casos estudiados es bajo para poder generalizar.

o la secuencia de la afectación del lenguaje es totalmente atípica. Los rasgos diferenciales de esta forma de EA con una alteración del lenguaje precoz se encuentran en la tabla 5. Estos pacientes presentan una afasia generalmente fluente con un intenso componente semántico, que recuerda lo que sucede en la demencia semántica (DS), pero en estos casos de EA atípica se altera precozmente la memoria de evocación y de trabajo y existen signos indicativos de una afectación cerebral posterior, de forma que no se cumplen los criterios diagnósticos de la DS⁷. Por otra parte, sólo excepcionalmente la EA causa una afasia no fluente similar a la que aparece en la afasia primaria no fluente de tipo no Alzheimer⁷.

En este tipo de enfermo tanto la atrofia cerebral como la alteración del flujo cerebral y del metabolismo de la glucosa predominan en las regiones del hemisferio izquierdo relacionadas con el lenguaje¹⁴. Las lesiones morfológicas también afectan en especial a la zona neocortical relacionada con el lenguaje, y su distribución dentro del lóbulo temporal izquierdo puede diferir según que la afasia sea fluente o no fluente¹⁵. El hipocampo y la corteza entorrinal están comparativamente más conservados^{7,14}, aunque no siempre sucede así, ni las lesiones son siempre las típicas de la EA¹⁴.

Tabla 6 Características de la variedad posterior de la EA (1)

	EA típica	Variedad posterior EA
Edad de comienzo	Predomina en mayores de 65 años	La media está en torno a los 55 años
Alteración de la memoria	Muy precoz	Más tardía
Síntomas visuales «superiores»	Muy tardíos o inexistentes	Muy precoces
Neuroimagen estructural	Atrofia mesial temporal precoz	Atrofia cortical posterior o dilatación precoz de un asta occipital
SPECT/PET	Afectación parietotemporal	Afectación occipitotamporal

(1) Ver revisión en 18.

- c) Cuando la EA altera las regiones posteriores de forma precoz e intensa puede aparecer inicialmente una apraxia¹⁶, pero lo más común es encontrar una alteración occipitoparietal de la vía visual anterior, que es fundamental para localizar los objetos en el espacio, guiar visualmente los movimientos y realizar la planificación motora según la visión. La consecuencia es la aparición precoz de alteraciones visuales «superiores»: la persona se queja de no ver bien, no poder seguir las líneas al leer, no identificar las señales de tráfico, etc., mientras que la exploración de la parte anterior de la vía visual (campos, agudeza y fondo de ojo) es normal. En este tipo de casos las alteraciones macroscópicas y las lesiones elementales predominan a nivel occipital¹⁷, algo realmente peculiar, ya que la región occipital es la última que se afecta en la EA típica. La «variedad posterior» de EA predomina levemente en la mujer, tiene una edad media de comienzo en torno a los 55 años y su curso es prolongado. Junto a la semiología, la alteración de los potenciales evocados visuales, de los estudios de neuroimagen y la hipoperfusión e hipometabolismo bioccipital resultan característicos y diferencian esta forma posterior de la EA típica¹⁸. Todo sugiere que la variedad posterior es un subtipo de EA con personalidad propia (tabla 6).

Alteraciones no cognitivas

Las alteraciones no cognitivas de la EA (distimias, alteraciones psicóticas, ansiedad, agresividad, etc.) no contribuyen a su diagnóstico, pero su importancia es considerable, ya que constituyen una fuente enorme de trastornos para el paciente y cuidador y son el motivo más común de internamiento. De ahí el auge de los estudios sobre su naturaleza, su causa y su tratamiento.

Un trabajo sobre la interrelación entre los diferentes síntomas neuropsiquiátricos de la EA concluye que los pacientes se pueden clasificar en tres grupos: sin síntomas neuropsiquiátricos, con un cuadro predominantemente afectivo y con un síndrome psicótico¹⁹. Las alteraciones psicóticas, como ideas delirantes, falsas identificaciones y alucinaciones, han sido las mejor estudia-

das. Los estudios de perfusión y metabólicos han mostrado que las regiones frontal y temporal se alteran con una especial intensidad en los pacientes que presentan síntomas psicóticos, y también se han referido diferentes alteraciones neuropatológicas y de los sistemas de neurotransmisión en estos casos. En general, se ha apoyado la existencia de una hiperfunción dopaminérgica similar a la que existe en las psicosis funcionales, quizá relacionada con la hipofunción colinérgica propia de la EA. No obstante, es difícil concluir, ya que las series son escasas y se han estudiado de forma incompleta¹.

Las manifestaciones psicóticas suelen aparecer cuanto más avanzada está la afectación cognitiva y la enfermedad²⁰, pero no todos los pacientes las sufren. No se conoce con certeza el motivo por el que las presentan unos pacientes y en otros no aparecen. La susceptibilidad para desarrollar alteraciones psiquiátricas mayores en pacientes con EA puede deberse, al menos en parte, a la contribución de alelos de riesgo en diferentes *loci*^{5,21-25}. Por ejemplo, Holmes y cols.²⁴ han encontrado una interrelación entre el polimorfismo de los receptores dopaminérgicos y la aparición de síntomas psicóticos, de forma que los portadores del alelo DRD1 B2 tienen más probabilidades de presentar alucinaciones y los homocigotos para el alelo DRD3 tienen más probabilidades de tener ideas delirantes. Otros autores han relacionado las manifestaciones psicóticas con el polimorfismo genético del receptor de la serotonina²¹⁻²³. También se ha descrito una relación entre síntomas psicóticos y otros genes no relacionados ni con la dopamina ni con la serotonina: se ha referido²⁵ que las manifestaciones psicóticas en las familias con EA de comienzo tardío muestran un *linkage* con el cromosoma 2 y, con menor probabilidad, con otros cromosomas, como el 6 (curiosamente también relacionado con la esquizofrenia) y el 21.

En opinión de Bacanu y cols.²⁵, la aparición de síntomas psicóticos identifica una forma potencialmente más homogénea de la EA de comienzo tardío. Sin embargo, en estos momentos es imposible saber con certeza si la alteración psicótica identifica realmente un subtipo de EA más homogéneo o si la propensión para padecer manifestaciones psicóticas es un rasgo cuantitativo²⁶. En este último caso la mayoría de los portadores de las alteraciones genéticas no tendría ninguna manifestación psicótica en condiciones normales o, en todo caso, aparecería como un rasgo de su personalidad, pero al producirse la interacción de este factor genético y factores ambientales se pondría de manifiesto la psicosis. El factor desencadenante podría ser, por ejemplo, una alteración del desarrollo neural, un abuso de drogas o una pérdida de neuronas dopaminérgicas²⁶. En este sentido, una neurodegeneración, como es la EA, podría revelar la vulnerabilidad para los trastornos psiquiátricos existente en determinadas familias o pacientes⁵.

Conclusión

La EA no es, en sentido estricto, una enfermedad, sino un síndrome anatomoclínico extraordinariamente complejo cuya aparición se relaciona con diferentes y numerosos factores etiopatogénicos. La forma hereditaria se debe a mutaciones, bien conocidas, pero incluso en estos casos el fenotipo depende, probablemente, de la interacción de otros factores individuales, ambientales o genéticos. La forma no hereditaria de EA se relaciona con diversos factores de ries-

go, muchos de ellos de naturaleza genética. Existen otros factores genéticos modificadores de la expresión del proceso, que sólo a veces son, al mismo tiempo, un factor de riesgo y que influyen en la edad de comienzo, el curso o las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Finalmente, por causas todavía no bien aclaradas (¿genéticas?, ¿trastornos del desarrollo?, ¿otros?), la enfermedad puede manifestarse clínicamente por «variedades» neocorticales, que se alejan del cuadro clínico típico y que plantean numerosos problemas a la hora del diagnóstico y tratamiento de los enfermos.

La heterogeneidad de la EA causa, pues, una notable dificultad para realizar el diagnóstico de la enfermedad y revela la probable intervención de factores etiopatogénicos diferentes (tabla 7). Por ello, es cada vez más importante identificar grupos homogéneos de pacientes con EA, con objeto de poder diseñar mejor la prevención, los ensayos clínicos y los tratamientos a que se someten estos pacientes.

Tabla 7 Factores que pueden explicar la heterogeneidad de la enfermedad de Alzheimer

- Factores ambientales.
- Factores genéticos:
 - Mutaciones.
 - Factores de riesgo o susceptibilidad.
 - Factores modificadores de la edad de comienzo.
 - Factores modificadores de la expresión clínica de la enfermedad.
 - Factores relacionados con otro tipo de enfermedad (por ejemplo, una depresión) puestos en evidencia por la alteración neurodegenerativa.

Agradecimiento

Este trabajo ha sido posible, en parte, gracias a las ayudas FIS (00/0568) y SAS (30/00 y 46/00).

Bibliografía

1. Cummings JL: Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer's disease: seeking the neurobiological basis. *Neurobiol Aging* 2000; 21:845-861.
2. Alberca R: Heterogeneidad clínica de la enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R, López Pousa S (eds.): *La enfermedad de Alzheimer y otras demencias*, 2.^a ed. Madrid: Panamericana, 2002; 279-286.
3. Wallin A, Blennow K: Clinical subtypes of the Alzheimer syndrome. *Acta Neurol Scand* 1996; 165:51-57.
4. Ly YJ, Scott WK, Hedges DJ, y cols.: Age at onset in two common neurodegenerative diseases is genetically controlled. *Am J Hum Genet* 2002; 70:985-993.
5. Tunstall N, Owen M, Williams J, y cols.: Familial influence on variation in age of onset and behavioural phenotype in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 2000; 174:156-159.
6. Braak H, Braak E: Evolution of neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 1996; 165:3-12.

7. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR: Atypical and typical presentation of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000; 123:484-498.
8. Greicius MD, Geschwind MD, Miller BL: Presenile dementia syndromes: an update on taxonomy and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:691-700.
9. Johnson JK, Head E, Kim R, Start A, Cotman CW: Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56:1233-1239.
10. Haxby JV, Grady CL, Koss E, Horwitz B, Schapiro M, Friedland RP, Rapoport SI: Heterogeneous anterior-posterior metabolic patterns in dementia of the Alzheimer's type. *Neurology* 1988; 38:1853-1863.
11. López OL, González MP, Becker JT, Reynolds CF, Sundilovsky A, deKosky ST: Symptoms of depression and psychosis in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1996; 9:154-161.
12. Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, y cols.: Differential diagnosis of Alzheimer disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231. *Arch Neurol* 2002; 59:1267-1272.
13. Mesulam MM, Weintraub S: Primary progressive aphasia: sharpening the focus on a clinical syndrome. En: Boller F, y cols. (eds.): *Heterogeneity of Alzheimer disease*. Berlín: Springer-Verlag, 1987; 43-66.
14. Foster NI, Chase TN, Fedio P, Patronas NJ, Brooks RA, di Chiro G: Alzheimer's disease: focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology* 1983; 33; 961-965.
15. Harasty JA, Halliday GM, Xuereb J, Croot K, Bennet H, Hodges JR: Cortical degeneration associated with phonologic and semantic language impairments. *Neurology* 2001; 56:944-949.
16. Alberca R, Ferrer I, Marqués E, y cols.: Signo del miembro alienígena asociado a patología característica de la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 1994; 9:362-363.
17. Hof PR, Vogt BA, Bouras C, y cols.: Atypical form of Alzheimer's disease with prominent posterior cortical atrophy: a review of lesions distribution and circuit dysconnexion in cortical visual pathways. *Vision Res* 1997; 37:3609-3625.
18. Alberca R: Atrofia cortical posterior. En: Alberca R, López Pousa S (eds.): *La enfermedad de Alzheimer y otras demencias*, 2.^a ed. Madrid: Panamericana, 2002; 417-427.
19. Lykestos CG, Sheppard JM, Steinberg M, Tschanz JA, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC: Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease cluster three groups: the Cache County study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:1030-1032.
20. Alberca R, Gil-Néciga E, Salas D, y cols.: Síntomas psicóticos y enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2000; 15:8-14.
21. Holmes C, Arranz MJ, Powell JF, Collier DA, Lovestone S: 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} receptor polymorphisms and psychopathology in late onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 1998; 7:1507-1509.
22. Zubenko GS: Do susceptibility loci contribute to the expression of more than one mental disorder? A view from the genetics of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2000; 5:131-136.
23. Nacmias B, Tedde A, Forleo P, y cols.: Association between 5-HT(2A) receptor polymorphism and psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2001; 50:472-475.
24. Holmes C, Smith H, Ganderton R, y cols.: Psychosis and aggression in Alzheimer's disease: the effect of dopamine receptor gene variation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:777-779.
25. Bacanu S-A, Devlin B, Chowdary KV, deKosky ST, Nimgaonkar VL, Sweet RA: Linkage analysis of Alzheimer disease with psychosis. *Neurology* 2002; 59:118-121.
26. Lovestone S, Hardy J: Psychotic genes or forgetful ones? *Neurology* 2002; 59:11-12.

Sección 4

Panorama diagnóstico

Moderador: JOSÉ MASDEU

Dentro de un jeroglífico de lesiones cerebrales características de Alzheimer sin síntomas clínicos (fase preclínica) y de síntomas de esta afección sin lesiones suficientes (fase prodrómica), y ante una apremiante necesidad de diagnóstico lo más temprano posible, el método neuropsicológico, las técnicas prodigiosas de neuroimagen y la búsqueda angustiada de marcadores biológicos superespecíficos y supersensibles siguen derroteros de progreso y avance. Tres maestros, cada uno en su materia, exponen aquí el «estado del arte» en los respectivos campos que probablemente necesiten nuevos paradigmas de estudio que integren toda la fenomenología clínica y paraclínica de la enfermedad de Alzheimer.

LOS EDITORES

Capítulo 12

Enfermedad de Alzheimer: ¿qué hay de nuevo en diagnóstico neuropsicológico?

J. PEÑA-CASANOVA

Introducción

La necesidad de la evaluación y diagnóstico neuropsicológico

La exploración neuropsicológica constituye un elemento central en el diagnóstico y seguimiento evolutivo de la enfermedad de Alzheimer (EA). También es fundamental en el diagnóstico de las situaciones catalogadas de deterioro cognitivo ligero (DCL) o de enfermedad de Alzheimer preclínica (EAp). De hecho, en los criterios diagnósticos de la EA se indica que los trastornos cognitivos deben ser objetivados a través de una exploración neuropsicológica¹. Por su parte, los trastornos de memoria y cognitivos generales que caracterizan el DCL también requieren, en general, una objetivación².

Del diagnóstico sindrómico al diagnóstico etiológico

El diagnóstico de la demencia, y de la enfermedad de Alzheimer en concreto, se realiza en una aproximación en dos pasos³. En un primer momento se realiza el reconocimiento del **síndrome de demencia** correspondiente a su diagnóstico diferencial, y en un segundo paso se realiza el **diagnóstico etiológico**. En este proceso el diagnóstico neuropsicológico juega un papel importante y previo a los test. En muchos casos el diagnóstico neuropsicológico es más conceptual y de cumplimiento de criterios más que el «simple» concepto psicométrico. Así, por ejemplo, en el caso del diagnóstico de las formas clínicas de afasia, e incluso en cuadros clínicos como la depresión o la EA, el diagnóstico se basa más en patrones sintomáticos que en resultados de test.

La historia clínica como primer paso en el diagnóstico neuropsicológico

Dentro de la sistemática de trabajo del clínico la historia de la enfermedad constituye el núcleo central del estudio del paciente³. La historia permite reconocer el binomio del deterioro en actividades cognitivas y funcionales desarrolladas en el contexto de las actividades de la vida diaria. Así, en actividades como ir a la compra se pueden evaluar funciones como la orientación espacial (salir de casa y volver sin perderse), la planificación (comprar lo necesario y en cantidades adecuadas, realizar trayectos), el reconocimiento de cantidades y del cálculo (pagar adecuadamente), la memoria (recordar lo que se debe comprar) o la comunicación (interacción verbal y gestual con los dependientes). En actividades como cocinar también se incluyen numerosas actividades cognitivas como la planificación, el control progresivo de la ejecución, la memoria, el cálculo, etc.

Los test

Cuando los trastornos cognitivos son muy evidentes los test carecen de interés como instrumento diagnóstico, pero tienen gran valor en la constatación objetiva del deterioro⁴. Cuando los trastornos cognitivos son *minor* o dudosos los test pueden jugar un papel importante en la evaluación. Para realizar la tarea diagnóstica los clínicos o neuropsicólogos se fundamentan en los datos normativos publicados y en las puntuaciones de corte que mejor clasifican a los sujetos como normales o con alteraciones cognitivas de distintos grados⁴. Además de servir para clasificar, los test juegan un papel importante en la definición del cuadro clínico del paciente y pueden contribuir al diagnóstico etiológico⁵. En este ámbito los test neuropsicológicos permiten establecer el perfil de las capacidades alteradas y preservadas⁶ y dar indicaciones de los problemas neurobiológicos subyacentes⁷. Además, en función del problema específico del paciente se pueden escoger test neuropsicológicos que permiten obtener indicaciones diagnósticas. Así, por ejemplo, pueden verse predomios en funciones ejecutivas o en funciones verbales, y estos hechos pueden ser indicativos de una demencia frontotemporal o de una afasia progresiva primaria.

Los instrumentos de evaluación y sus características

La disponibilidad de buenos instrumentos de evaluación neuropsicológica y el conocimiento de sus características métricas será fundamental para un adecuado trabajo clínico⁸. En concreto, la evaluación de los trabajos sobre diagnóstico se debe realizar siguiendo una guías mínimas y la determinación de la validez y la importancia de los resultados⁹⁻¹¹. En la tabla 1 se resumen las preguntas a responder en la evaluación de los trabajos sobre el diagnóstico. En este contexto metodológico aparece en 2002 una aportación significativa, el libro *Evidence-based Dementia Practice*¹², editado por Qizilbash y cols., que, de hecho, sienta las bases para un avance objetivo en el estudio de las demencias.

De entrada los instrumentos de evaluación neuropsicológica deben estar normalizados para la población en estudio, esto es, se deben estudiar en la población específica en la que se van

Tabla 1 Preguntas a responder y elementos a tener en cuenta en la evaluación de artículos sobre diagnóstico (basado en Badenoch y Heneghan, 2002)

• **¿Es el estudio válido?**

1. ¿Se ha definido claramente la cuestión diagnóstica?
2. ¿Se confirmó la presencia o la ausencia de la enfermedad en estudio con un instrumento validado (estándar «oro» o de referencia)? ¿Se realizó esta comparación de forma independiente y ciega a los resultados del estudio?
3. ¿Se ha evaluado la prueba en un espectro de pacientes apropiado?
4. ¿Se aplicó el estándar de referencia a todos los pacientes?
5. ¿Los sujetos se reclutaron consecutivamente o al azar?

• **¿Son importantes los resultados?**

1. ¿Cuáles son las propiedades del test neuropsicológico?
2. ¿Cuál es la probabilidad pretest de la enfermedad en estudio?
3. ¿Cuál es la razón de probabilidad del test?
4. ¿El test añade seguridad en el diagnóstico?

• **¿Se pueden aplicar los resultados a mis pacientes?**

1. ¿Se puede aplicar el test en mi realidad local?
2. ¿Puedo estimar la probabilidad pretest de mis pacientes?
3. ¿Los resultados del test modificarán mi conducta clínica?
4. ¿Se beneficiará el paciente?
5. ¿El paciente deseará realizar la prueba?
6. ¿Cuál es la secuencia de pruebas en la implementación del test?
7. ¿Cuál es el tiempo requerido en realizar la prueba?

a aplicar. Otro hecho es patente: la enfermedad de Alzheimer se presenta en edades avanzadas y por este motivo se deben plantear en el contexto de los problemas y modelos sobre el envejecimiento.

Envejecimiento, trastorno cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer preclínica

En el contexto del diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer es fundamental la consideración de las características cognitivas del envejecimiento. La prevalencia de la EA presenta una fuerte relación positiva con la edad y existe una fuerte relación positiva entre la edad y la probabilidad de padecer una enfermedad de Alzheimer preclínica^{13,14}. En otras palabras, cuanto mayor es una persona, mayor es la probabilidad de sufrir un trastorno cognitivo ligero causado por una enfermedad de Alzheimer¹⁴. En este sentido, es lógico que en el estudio del valor diagnóstico de los test debe tener en cuenta los factores de probabilidad pretest en función del grupo de edad considerado^{3,14}.

Los datos normativos: normas comparativas y diagnósticas

En la consideración de datos de referencia se ha realizado una neta diferenciación entre los conceptos de normas comparativas y normas diagnósticas. Las normas comparativas aportan información sobre medias, desviaciones estándar y percentiles que permiten situar al paciente en relación con su grupo sociodemográfico, básicamente considerándose la edad, la escolaridad y el sexo^{4,7,14}. Mediante este tipo de normas se pueden «ajustar» o «corregir» los factores sociodemográficos. Estas normas no aportan información sobre la validez discriminativa resultante de añadir factores de prevalencia. De hecho, y en función del grupo normativo considerado que puede estar contaminado con pacientes, el «ajuste» de las puntuaciones a la edad pueda dar lugar a normas que sean muy indulgentes y que no permitan la detección de sujetos de alto riesgo o de pacientes¹⁴.

Las normas diagnósticas pretenden aportar información en la que las puntuaciones de corte y probabilidades de diagnóstico o clasificación se concatenan con datos de probabilidad pretest (epidemiológicos). En otras palabras, se establecen puntos de corte mediante el estudio de la mejor sensibilidad y especificidad y se consideran las probabilidades diagnósticas en función de distintos índices de prevalencia^{3,14}. La razón de probabilidad (*likelihood ratio*) establece la probabilidad de que una prueba sea positiva (anormal) ante la patología en estudio.

La tabla 2 presenta la comparación entre la información usada en el desarrollo de normas comparativas y normas diagnósticas.

Tabla 2 Comparación entre la información usada en el desarrollo de normas comparativas y normas diagnósticas. Basado en Sliwinski y cols. (2003). X = se tiene en cuenta

	Tipo de normas	
	Comparativa	Diagnóstica
Ejecución del test en el grupo control	X	X
Ejecución del test en los pacientes (MCI, EA)		X
Relación del test con la edad	X	X
Relación de los pacientes con la edad		X
Prevalencia pretest de los pacientes		X

¿Qué hay de nuevo?

La respuesta a la pregunta sobre las novedades en el diagnóstico neuropsicológico se puede realizar con métodos de búsqueda sistemática de información, la subsiguiente evaluación de los hallazgos y la ulterior determinación de recomendaciones⁹⁻¹¹.

Estrategia de búsqueda

Para este curso, y dada la naturaleza del mismo, la búsqueda sistemática de información sobre el diagnóstico neuropsicológico se ha realizado en TRIP-database, Scirus, Bandolier y Pub-

Tabla 3 Tipología de trabajos y test estudiados en los mismos

	Tipo de trabajo	Test estudiados	Autor
10	Diagnóstico de EA	Recuerdo diferido de la historia de Babcock Categorías del WCST Memoria remota	Sánchez y cols., 2002
18	Diagnóstico de EA	PAS: preclinical AD scale	Visser y cols., 2002
20	Diagnóstico de EA	Fluencia verbal	Cerhan y cols., 2002
28	Diagnóstico de EA	Pares asociados (CANTAB)	Fowler y cols., 2002
31	Diagnóstico de EA	BNT abreviado (Buenos Aires)	Serrano C, y cols., 2001
34	Diagnóstico de EA	ADAS-cog (China)	Liu HC, 2002
38	Diagnóstico de EA	CERAD (Brasil)	Bertolucci PH, 2001
7	Diagnóstico de EA muy leve	Recuerdo diferido Fluencia verbal Estado cognitivo global	Salmon y cols., 2002
21	Diagnóstico de trastornos de memoria	Memoria episódica Memoria semántica Memoria de trabajo Lenguaje Velocidad de procesamiento	De Jager y cols., 2002
46	Diagnóstico diferencial: EA frente a demencia frontotemporal	Figura de Rey Fluencia fonémica Praxis oral Análisis de cubos	Siri S, y cols., 2001
5	Diagnóstico diferencial: AD frente a DV	Recuerdo verbal Memoria de reconocimiento Denominación de objetos Fluencia de palabras Lectura de un reloj	Schmidtke Y, Hull M, 2002
37	Diagnóstico diferencial: EA frente a DV subcortical isquémica	Memoria de reconocimiento Fluencia verbal	Tierney MC, y cols., 2001
42	Diagnóstico: batería preclínica	MMSE Reid Memory test Fluencia verbal BNT (ítems) Similaridades (ítems) Dibujo de un reloj Dibujos	Waite LM y cols., 2001
4	Revisión	Mini-Cog MIS GPAC	Lorentz WJ y cols., 2002
49	Screening y diagnóstico diferencial	Test de memoria tradicional Test computadorizado Test de atención Test de función ejecutiva	Swainson R y cols., 2001

Tabla 3 (Continuación)

	Tipo de trabajo	Test estudiados	Autor
1	<i>Screening</i> : batería breve	Orientación temporal Test de 5 palabras Dibujo de un reloj Fluencia verbal semántica	Robert PH, y cols., 2003
27	<i>Screening</i> : batería breve	Dibujo de un reloj SKT MMSE	Schramm U, y cols., 2002
2	<i>Screening</i> : test breve	Test de 5 palabras	Dubois B, y cols., 2002
3	<i>Screening</i> : test breve	Dibujo de un reloj	Lin KN, y cols., 2003
6	<i>Screening</i> : test breve	MMSE Cognitive Capacity Screening Examination	Xu G, y cols., 2002
9	<i>Screening</i> : test breve	Dibujo de un reloj (no es bueno como test)	Powlishta KK, y cols., 2002
14	<i>Screening</i> : test breve	Test de asociación visual	Lindeboom J, y cols., 2002
15	<i>Screening</i> : test breve	MIS frente a MMSE 3 word	Kuslansky y cols., 2002
16	<i>Screening</i> : test breve	Test de los 7 minutos (en Grecia)	Tsolaki M, y cols., 2002
17	<i>Screening</i> : test breve	Dibujo de un reloj	Moretti R, y cols., 2002
19	<i>Screening</i> : test breve	Dibujo de un reloj. Fiabilidad en relación con otras medidas (en Japón)	Magahama Y, y cols., 2001
30	<i>Screening</i> : test breve	MMSE (en Sri Lanka)	De Silva HA, Guanatilake SB, 2002
39	<i>Screening</i> : test breve	MMSE Fuld Object Memory Evaluation (FOME)	Mast BT, y cols., 2991
40	<i>Screening</i> : test breve	Dibujo de un reloj	Paganini-Hill A, y cols., 2001
35	<i>Screening</i> : test breve	Aprendizaje Verbal (HVLTL)	Hogervorst E, y cols., 2002

Med. La búsqueda se cerró el día 14 de abril de 2003, día previo a la fecha límite de entrega de textos para la edición del presente libro. Los hallazgos en TRIP-database y Bandolier son muy limitados, debido a las características de estos bancos de datos. Los hallazgos en Scirus son muy amplios y dirigen a Medline. Consecuentemente, y dada la experiencia previa en tareas similares^{15,16}, la búsqueda se centró en los siguientes términos: «Alzheimer» & «Neuropsychological assessment» & «Sensitivity» & «Specificity». Se limitó la búsqueda automáticamente a los dos últimos años y la presencia obligada de un resumen. Se encontraron 83 artículos, de los que se seleccionaron inicialmente 49 en relación con la temática en estudio. Un segundo análisis redujo la lista a 30 trabajos. Cabe notar que como antecedente significativo del año 2001 se debe citar el trabajo publicado por el Subcomité de Estándares de Calidad de la Academia Americana de Neurología².

Evaluación de los estudios (*appraisal*) y conclusiones

Los estudios seleccionados se han clasificado por sus objetivos y contenidos de test y se han resumido en la tabla 3. A partir de la revisión publicada por el QSS de la Academia Americana de Neurología (AAN)², de la revisión de Tierney⁵ y de la presente revisión se pueden extraer varias conclusiones. La mayoría de trabajos que fundamentan los conocimientos actuales ya están presentes en las revisiones de la AAN. En el último año no se ha aportado nada significativo. Los temas y trabajos de la tabla 3 son básicamente variaciones locales y de muy poca solidez en cuanto a número limitado de sujetos y del espectro de patologías y su diversa intensidad.

Recomendaciones

A partir de lo establecido en el apartado de conclusiones se pueden establecer una serie de recomendaciones.

Recomendación para el cribado (*screening*) de enfermedad de Alzheimer o demencia en general

Una serie de test simples o baterías cortas tienen valor en el diagnóstico de la demencia y específicamente de la enfermedad de Alzheimer. Las pruebas más simples y de interés en la consulta del médico general y del especialista son las siguientes: MMSE¹⁷⁻¹⁹, MIS²⁰, test de los 7 minutos²¹, fluencia verbal semántica (ver ref. 4). Estas pruebas merecen una serie de comentarios:

- **MMSE:** fácil de realizar e interpretar. Es el test más difundido en el mundo. Para incrementar su valor predictivo se aconseja su corrección en función de edad y escolaridad¹⁸.
- **MIS:** test muy breve. Centrado en el problema capital de la enfermedad de Alzheimer, la memoria. Ha mostrado superioridad al recuerdo de tres palabras. Se dispone de datos preliminares españoles (Böhm y cols., en prensa)
- **Test de los 7 minutos:** contiene una excelente selección de subtest con aspectos fundamentales que se alteran en la EA: recuerdo facilitado, test de orientación temporal de Benton, fluencia semántica de animales y dibujo de un reloj. El recuerdo facilitado es un excelente test de memoria que se altera muy precozmente en casos de EA. El subtest de orientación temporal de Benton permite establecer una de las fronteras entre el trastorno cognitivo leve y la demencia (en la escala CDR la alteración-orientación marca el inicio del CDR1)²². El subtest de fluencia verbal es una excelente y fácil prueba de función ejecutiva (cfr. *infra*). El subtest del dibujo de un reloj es un test de praxis constructiva con componentes ejecutivos. Este test ha sido adaptado y estudiado por Del Ser y cols. (en prensa)
- **Fluencia verbal semántica:** es una prueba de función ejecutiva verbal que se ha estudiado repetidamente en las demencias y de la que existen numerosos estudios normati-

vos. Cabe destacar el reciente estudio de Benito y cols.²³, en el que se presentan datos normativos a partir de una muestra de más de 400 sujetos y en el que se presentan factores de corrección por edad y escolaridad.

El test del reloj es un test muy estudiado, pero desgraciadamente muchos estudios incluyen pocos sujetos y se limitan a seleccionar controles con características similares a los pacientes. En general, tampoco se analiza el papel de la probabilidad pretest en la capacidad de predicción. Un artículo reciente afirma la falta de sensibilidad del test al deterioro cognitivo ligero²⁴.

Recomendaciones para la solicitud de exploraciones detalladas especializadas

Cuando las puntuaciones de los test de *screening* son positivas. Cuando las puntuaciones de los test de *screening* son negativas, pero los pacientes tienen un alto nivel educativo o que presentan otras indicaciones clínicas de deterioro cognitivo. Un estudio neuropsicológico detallado puede aportar información sobre estados emocionales que contribuyen al diagnóstico de demencia. Los test neuropsicológicos pueden aportar claves diagnósticas importantes si se han normalizado adecuadamente y se han evaluado los posibles efectos de la escolaridad, la edad y el sexo. Una exploración neuropsicológica puede aportar un perfil neuropsicológico en el que se ponen de manifiesto las capacidades cognitivas alteradas o preservadas, y cuya estructura puede aportar indicaciones de diagnóstico y diagnóstico diferencial. Éste es el caso de las aportaciones de la versión abreviada del test Barcelona^{25,26}.

Recomendaciones para la investigación

Los trabajos presentes en la literatura muestran que una serie de test presentan una gran sensibilidad y especificidad diagnóstica con unas LR+ grandes. Sin embargo, la mayoría de trabajos se han realizado con muestras realmente pequeñas de sujetos y con una variedad limitada de pacientes y de problemas clínicos a estudiar y diferenciar. Es patente que se requieren estudios más amplios que confirmen los hallazgos y que demuestren su validez en medios clínicos específicos. A pesar de las limitaciones de la mayoría de los estudios, se pueden extraer claras indicaciones sobre los caminos a seguir en sucesivos desarrollos de instrumentos cognitivos.

Epílogo

El diagnóstico neuropsicológico en la enfermedad de Alzheimer, aunque tenía todos los conceptos latentes, se ha beneficiado significativamente de la introducción de los conceptos de la MBE. Estos conceptos hacen que el clínico sea cada vez más consciente del valor y de la intensidad de los datos aportados por la exploración neuropsicológica en el diagnóstico. Los test a escoger deben ser los más estudiados en nuestro medio cultural y lingüístico y con muestras de

pacientes más próximas a la realidad del centro en que se administran. Para resolver parte de los problemas planteados por la evaluación neuropsicológica se está desarrollando en España el proyecto NEURONORMA.ES.

Bibliografía

1. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual*, 4.^a ed. Washington DC: APA, 1994.
2. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, deKosky ST: Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56:1133-1142.
3. Peña-Casanova J: *Demencias. Protocolo de estudio y criterios diagnósticos para una medicina basada en la evidencia*. Barcelona: Temis Network, 2003.
4. Lezak MD: *Neuropsychological Assessment*, 3.^a ed. Nueva York: Oxford University Press, 1995.
5. Tierney MC: *Neuropsychological Assessment*. En: Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T (eds.). Oxford: Blackwell, 2003; 92-1001.
6. Ellis A, Young A: *Human Cognitive Neuropsychology. A textbook with readings*. Hove: Psychology Press, 1996.
7. Peña-Casanova J: *Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test Barcelona*. Barcelona: Masson, 1991.
8. Peña-Casanova J: Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive in clinical practice. *International Psychogeriatrics* 1997; supl. 1:105-114.
9. Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes B: *Evidence-based Medicine*. Edimburgo: Churchill Livingstone, 2000.
10. McGovern DP, Valori RM, Summerskill WSM, Levi M: *Key topics in evidence-based medicine*. Oxford: Bios, 2001.
11. Badenoch D, Henegan C: *Evidence-based medicine toolkit*. Londres: BMJ Books, 2002.
12. Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T: *Evidence-based dementia practice*. Oxford: Blackwell, 2003; 92-1001.
13. Smith GE, Ivnik RI: *Normative Neuropsychology*. En: Petersen RC (ed.). Oxford: Oxford University Press, 2003; 63-88.
14. Sliwinski M, Lipton R, Buschke H, Wasylshyn C: *Optimizing cognitive tests norms for detection*. En: Petersen RC (ed.). Oxford: Oxford University Press, 2003; 89-104.
15. Peña-Casanova J, Böhm P, Manero RM: La evaluación neuropsicológica de la enfermedad de Alzheimer en una medicina basada en la evidencia: notas preliminares. *Neurología* 2000; 15(4):31-38.
16. Peña-Casanova J, Böhm P: *Evaluación del lenguaje en las demencias*. Libro de Actas Homenaje al doctor Jorge Perolló Gilberga. Salamanca: Publicaciones Universidad Pontificia de Salamanca, 2002; 11-122.
17. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.
18. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertrán-Serra, Hernández G, Sol JM, Peña-Casanova J: Clinical validity of the «mini-mental state» for Spanish Speaking communities. *Neuropsychologia* 2001; 39: 1150-1157.

19. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura, y cols.: Revalidación y estandarización del MEC (primera versión española del Mini-Mental Status Examination) en la población geriátrica general. *Medicina Clínica* 1999; 112:767-774.
20. Buschke H, Kulansky G, Katz M, y cols.: Screening for dementia with the Memory Impairment Screen. *Neurology* 1999; 52:231-238.
21. Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, y cols.: A 7-minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998; 55:349-355.
22. Hughes CP, Berg L, Danzinger WL: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatr* 1988; 140:566-572.
23. Benito-Cuadrado MM, Esteban-Castillo S, Böhm P, Cejudo-Bolibar J, Peña-Casanova J: Semantic verbal fluency of animals: a normative and predictive study in a Spanish population. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24:1117-1122.
24. Powlinshta KK, von Dras DD, Stanford A, Carr DB, Tsering C, Miller JP, Morris JC: The clock drawing test is a poor screen for very mild dementia. *Neurology* 2000; 59:898-903.
25. Peña-Casanova J, Guardia J, Bertrán-Serra I, Manero RM, Jarne A: Versión abreviada del test Barcelona (I): subtests y perfiles normales. *Neurología* 1997; 12:99-111.
26. Peña-Casanova J, Meza M, Bertrán-Serra I, Manero RM, Espel G, Martí A, Böhm P, Blesa R, Guardia J: Versión abreviada del test Barcelona (III): validez de criterio con el ADAS-Cog. *Neurología* 1997; 12: 117-119.

Capítulo 13

Enfermedad de Alzheimer: ¿qué hay de nuevo en el diagnóstico por imagen?

J. MASDEU

Detección precoz de la enfermedad de Alzheimer

Hasta hace unos años el papel de la neuroimagen en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) se reducía a descartar otras lesiones cerebrales que pudieran causar demencia progresiva, como son los tumores de lóbulo frontal o temporal. De hecho, éste es el papel que a la neuroimagen le asigna la última guía de práctica neurológica sobre demencia publicada por la Academia Americana de Neurología¹. Sin embargo, se vislumbra ya un panorama nuevo y mucho más positivo para la neuroimagen en el manejo de esta enfermedad y trastornos afines. El enfoque actual de la terapia de la EA se centra en procurar la mejora de los pacientes con moduladores de los receptores glutamatérgicos NMDA o con inhibidores de la acetilcolinesterasa y en la búsqueda de remedios para impedir el desarrollo clínico de la enfermedad en personas que puedan estar predispuestas a ella². Para esto el diagnóstico presintomático sería crítico. La neuroimagen se encuentra entre los marcadores que se están estudiando activamente para pronosticar el empeoramiento a una enfermedad de Alzheimer confirmada en personas con deterioro cognitivo leve (DCL) e incluso en el estado presintomático. Varios estudios con resonancia magnética (RM) han mostrado cambios estructurales en personas con riesgo de desarrollar la enfermedad, pero todavía asintomáticas^{3,4}. La neuroimagen estructural es también útil para predecir qué personas con los trastornos de memoria característicos del DCL tienen una probabilidad mayor de evolucionar hacia una demencia^{5,6}. Además, la facilidad de llevar a cabo estudios de RM avala la utilidad de la neuroimagen estructural en el seguimiento longitudinal para la detección preclínica de la EA y su seguimiento^{4,7}.

La neuroimagen funcional podría ser aún más sensible y específica que la neuroimagen estructural para detectar alteraciones tempranas en la génesis de la EA. La neuroimagen funcional tiene dos grandes vertientes: (1) el estudio de cambios en metabolismo o perfusión cerebral o en oxigenación sanguínea asociados con la enfermedad, con o sin tareas de activación cerebral, y (2) el estudio de compuestos químicos (incluyendo genes) que puedan estar alterados en fases preclínicas o DCL. Sobre todo, el primer método ha sido usado para el estudio de DCL, pero la valoración de compuestos químicos tiene un gran potencial y se mencionarán en esta revisión algunas de sus aplicaciones al estudio de EA, ya que lógicamente el estudio de pacientes es el primer paso en el estudio de personas en estado preclínico. Por ejemplo, con PET se puede determinar la distribución cerebral regional de más de 500 trazadores biológicos, entre los que se encuentran sustratos de enzimas y transportadores, agonistas de receptores cerebrales, hormonas, anticuerpos y otros péptidos, medicamentos y oligonucleótidos^{8,9}. Entre las técnicas de neuroimagen funcional están la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography, PET*), tomografía por emisión de fotón único (*single photon emission computed tomography, SPECT*) y resonancia magnética funcional (*functional magnetic resonance imaging, fMRI*), que hasta fecha reciente han sido más sensibles y específicas que la neuroimagen estructural para la detección de alteraciones que predicen la pertenencia a grupos de personas con riesgo de desarrollar la enfermedad^{10,11}. La espectroscopia por RM permite la cuantificación relativa de compuestos como N-acetil-aspartato, que disminuye con la pérdida neuronal¹².

Estudios de RM estructural

Desde mediados de los años ochenta se conoce que las medidas de atrofia en lóbulo temporal son las más sensibles para detectar alteraciones tempranas de EA en neuroimagen estructural (fig. 1)^{13,14}. Estas medidas se han refinado a partir del hallazgo neuropatológico de pérdida neuronal en corteza entorrinal de sujetos con DCL que llevó a cabo la doctora Gómez Isla¹⁵. Aplicando estos conocimientos a la RM, se determinó que, combinada con mediciones en corteza temporal lateral y cíngulo anterior, una medida de corteza entorrinal en RM (fig. 2) distinguía los sujetos sanos de las personas con DCL que empeoraban hasta tener una EA, con una precisión del 93%, una especificidad del 0,95 y una sensibilidad del 0,90⁵. La atrofia de corteza entorrinal predice mejor que la atrofia de hipocampo qué individuos con DCL empeorarán para llegar a tener una EA¹⁶.

La neuroimagen estructural también se ha utilizado para evaluar el significado de otros marcadores de la EA. Por ejemplo, los valores absolutos de la proteína tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de personas con DCL no cambian cuando se hacen estudios de seguimiento. Sin embargo, se aprecia un aumento significativo en tau 231 hiperfosforilada cuando se calcula en base al tamaño ventricular¹⁷.

Otra aplicación potencialmente importante de las medidas de RM es servir como marcadores de empeoramiento en pacientes con EA o DCL, y por tanto, poder compararse su evolución en pacientes tratados con terapias nuevas. Por ejemplo, en un estudio de un agonista mus-

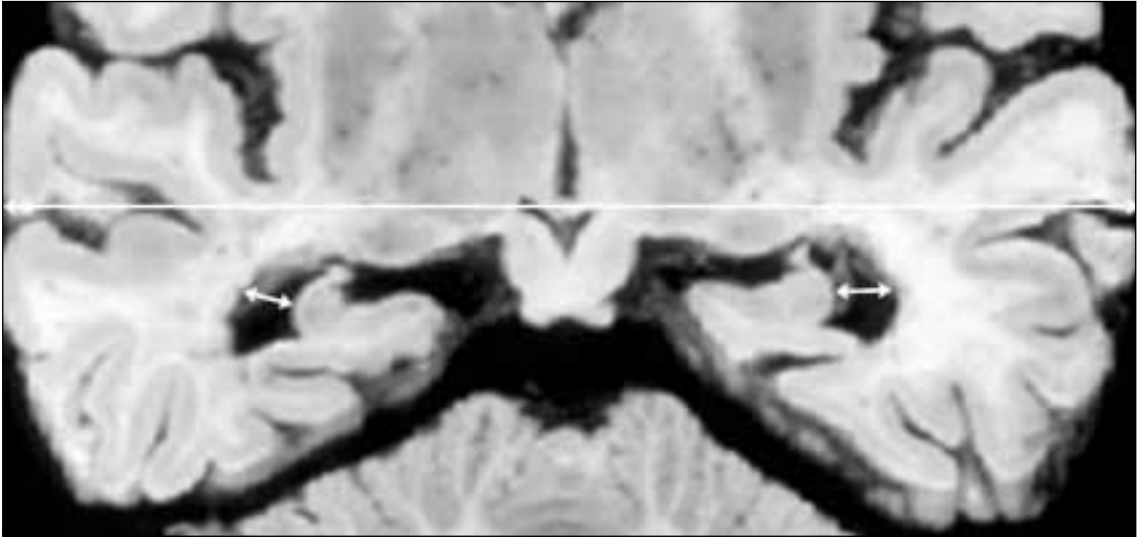


Figura 1 Sección anatómica a nivel de comisura posterior, plano axial a 20° de la línea basal de Reid. Se indican las medidas de anchura de astas temporales y anchura de cerebro que se utilizaron en los estudios iniciales de TAC para evaluar la atrofia temporal medial.

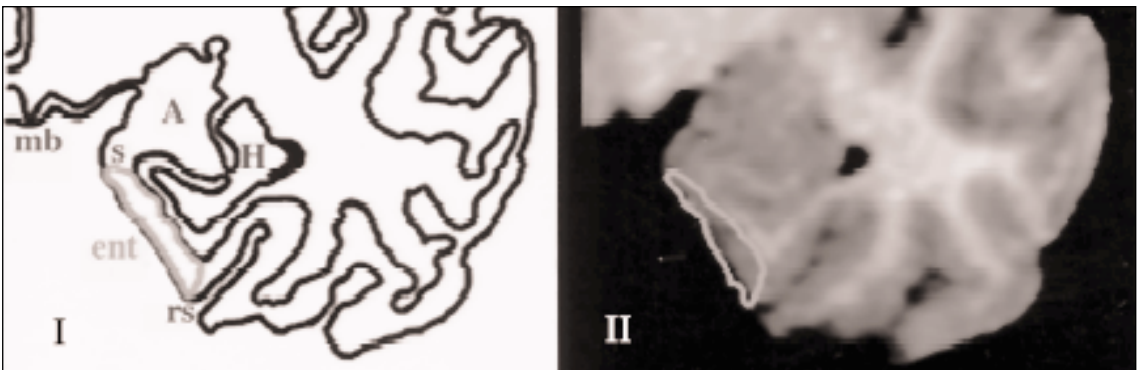


Figura 2 (I) Diagrama de la corteza entorrinal (CE) y áreas vecinas de la región del lóbulo temporal medial, incluyendo el surco rinal (rs), el hipocampo (H), la amígdala (A), el subículo (S) y los cuerpos mamilares (mb). (II) Corte coronal de RM indicando la región de interés para medir CE. Reproducida con permiso de Killiany y cols.⁵.

carínico, se confirmó con RM cerebral obtenida en 192 pacientes con un año de diferencia del estudio basal que el empeoramiento se apreciaba mejor en el 99% de los casos con medidas de atrofia hipocámpica que con medidas cognitivas o conductuales ($p < 0,001$)¹⁸. Esto permitiría reducir la muestra para un ensayo clínico, de tal modo que mientras se necesitarían 320 pacientes para detectar una reducción del 50% en la velocidad de empeoramiento con la puntuación de la subescala cognitiva de la evaluación de la EA y 241 con la prueba del MiniMental, se necesitarían únicamente 21 si se mide hipocampo y 54 si se mide el volumen de asta temporal del ventrículo lateral¹⁸.

Estudios de metabolismo regional cerebral con PET

Los estudios de metabolismo regional con PET han utilizado 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucosa (FDG) como marcador metabólico. Afortunadamente para la evaluación del PET en DCL, los pocos estudios de PET con comprobación histológica del diagnóstico de AD fueron estudios retrospectivos, donde el PET se hacía por indicación clínica, y por tanto, tienden a incluir pacientes con DCL o EA incipiente (MMSE > 20), porque el PET, todavía una técnica costosa, no ofrecía datos adicionales una vez que el diagnóstico clínico era evidente^{19,20}. Dos situaciones clínicas planteaban y siguen planteando el uso de PET: el DCL y la demencia atípica, entidades que el PET puede ayudar a definir. Además, por ser una prueba larga, es relativamente difícil hacer un PET cuantitativo en pacientes con una demencia más severa y, por tanto, el porcentaje de estudios fallidos en este tipo de pacientes es más alto que con SPECT²¹. Por esto, las series no aleatorias, o con protocolos retrospectivos, tienden a estar sobrecargadas de pacientes con trastorno cognitivo leve. Por esta razón, y aunque formalmente no sean estudios de personas con DCL, de los estudios de PET en EA se pueden extraer conclusiones válidas con respecto al papel que esta prueba puede tener en la evaluación de personas con DCL.

Como el grado de intensidad de la afectación neuronal en la EA es más marcado en la región temporal medial y en la corteza de asociación parietotemporal, es lógico que estas regiones tengan un menor metabolismo, ya que la densidad sináptica, que determina el metabolismo regional, depende de la integridad no sólo de la neurona eferente, sino también de la neurona aferente²² (fig. 3). El resultado de las pruebas neuropsicológicas debe ser interpretado con cautela cuando se trata de definir correctamente la localización cerebral de la patología. Por ejemplo, en un grupo de pacientes con EA el resultado de pruebas «frontales» se correlacionaba con la disminución de metabolismo parietotemporal, no frontal, y con las otras pruebas neuropsicológicas²³.

Entre los patrones típicos de hipometabolismo cortical en la demencia degenerativa progresiva se encuentran: (1) parietotemporal bilateral, con mucho el más frecuente; (2) frontal bilateral, y (3) caudado o núcleo lenticular bilateral (fig. 4). Las alteraciones mayores ocurren en la corteza de asociación, mientras que están preservadas la corteza paracentral (áreas sensitivomotoras primarias). En un trabajo reciente con confirmación anatomopatológica se estudiaron 55 pacientes que presentaban DCL o demencia ligera cuando se les realizó el PET (la mayor parte con una puntuación de más de 26 en el MMSE). En este grupo, del que 41 pacientes (75%) tenían

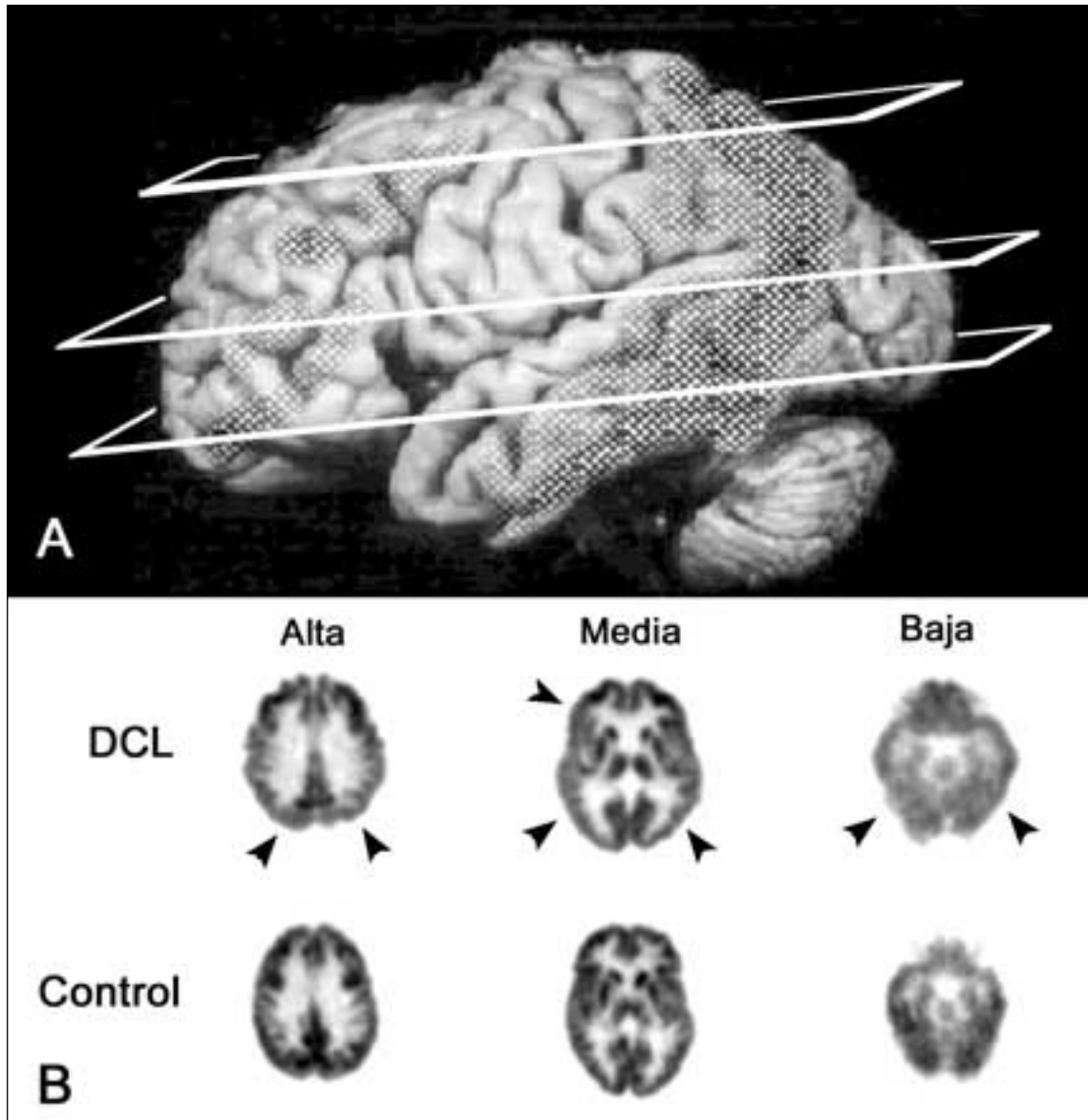


Figura 3 (A) Densidad regional de placas y ovillos en una muestra de pacientes con enfermedad de Alzheimer²². La densidad está representada en la cara lateral del hemisferio cerebral izquierdo y es máxima en corteza de asociación temporoparietal. (B) PET con fluorodeoxiglucosa de persona de 71 años con defecto cognitivo ligero (DCL) y control sano. La persona con DCL tenía alteración en funciones mnésicas, con preservación de la función en el resto de las áreas cognitivas. Se presenta una selección de secciones axiales (3 de 15 que tiene el estudio completo) a los niveles indicados en (A). Secciones identificadas como alta, media, y baja. Nótese el hipometabolismo (flechas) en las regiones con máxima densidad de placas y ovillos. En la zona temporal media de ambos hemisferios, visible en la sección baja, es donde se ve la diferencia más marcada de metabolismo entre DCL y control. Esta zona no se ha marcado en la sección, para evitar oscurecer las estructuras vecinas.

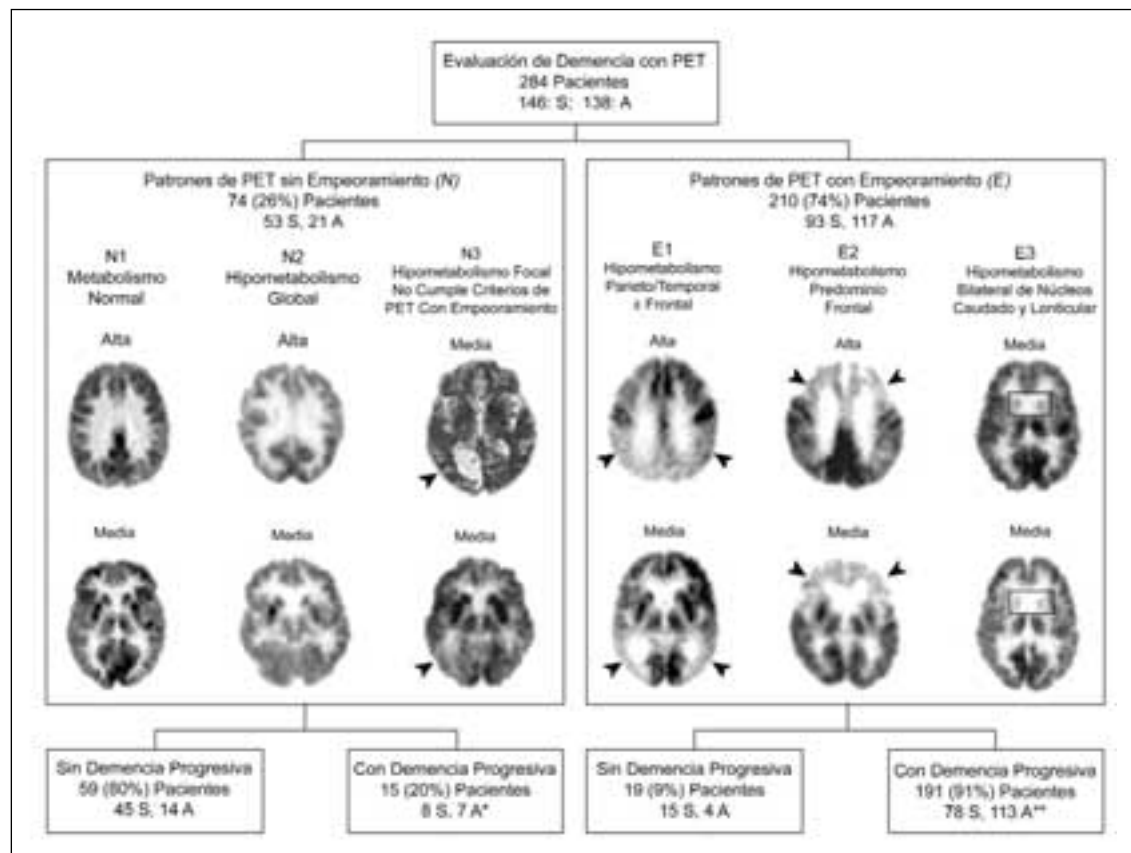


Figura 4 Resultado de la evaluación de metabolismo cerebral con PET en 284 pacientes. El diagnóstico se hizo tras un seguimiento clínico de al menos 2 años (S, 146 pacientes), o por examen anatomopatológico (A, 138 pacientes). Se indican tres patrones de PET que no están asociados a progresión de la demencia (N) y tres patrones que lo están (E). En las imágenes axiales de PET, obtenidas a un nivel alto (alto) o medio (medio) del cerebro, las zonas más oscuras corresponden a mayor actividad metabólica.

* EA: 3 casos; parálisis supranuclear progresiva: 1; enfermedad de Creutzfeld-Jakob: 3.

** EA: 86 casos; 7: demencia frontotemporal; 7: enfermedad de cuerpos de Lewy diseminados; 6: EA + cuerpos de Lewy; 4; gliosis subcortical; 3; combinación de EA, enfermedad vascular y por cuerpos de Lewy; 3; enfermedad de Creutzfeld-Jakob; 2; parálisis supranuclear progresiva; 1; lipofuscinosis ceroides de Kufs: 1. Modificado de Silverman¹⁹, con permiso.

EA en el examen anatomopatológico, el estudio PET indicó correctamente el diagnóstico final en el 89% (95% CI, 81%-97%), con una sensibilidad de 95% (95% CI, 89%-100%) y una especificidad de 71% (95% CI, 48%-95%)¹⁹ (fig. 4). Se han obtenido hallazgos similares también en estudios con series menos numerosas²⁰.

Valor pronóstico del hipometabolismo biparietal

El grupo de Reiman fue el primero en investigar el valor pronóstico del metabolismo cortical estudiado con PET en ancianos sanos, pero con un riesgo aumentado de tener EA¹⁰. En

37 pacientes con EA probable, el metabolismo cortical estaba reducido en la corteza de asociación parietotemporal y cíngulo posterior. Estas mismas zonas presentaban un descenso del metabolismo en un grupo de 11 ancianos sin demencia, pero homocigotos para el genotipo APOE $\epsilon 4$. Ambos grupos fueron comparados con un grupo de 22 ancianos sin deterioro cognitivo de edad similar.

Recientemente se han publicado otros estudios sobre el valor del PET de metabolismo para predecir deterioro cognitivo en personas con DCL o con una carga genética que los hace más susceptibles a la EA. Mediante PET con FDG, Small y cols. estudiaron 27 personas con uno o dos alelos $\epsilon 4$ y 27 controles sin alelos $\epsilon 4$ ²⁴. Hay que tener en cuenta que el grupo APOE $\epsilon 4$ tenía DCL en la evaluación inicial (MMSE, 28,0; Buschke, 87,9), mientras que los controles no tenían alteraciones de memoria (MMSE, 29; Buschke, 95,2). En el PET inicial las personas con $\epsilon 4$ tenían un metabolismo disminuido en corteza del lobulillo parietal inferior, zona lateral de ambos lóbulos temporales y zona posterior de la circunvolución del cíngulo. En 10 de cada grupo pudieron obtener un PET de seguimiento a los dos años del inicial. Cuatro de los 10 ancianos con $\epsilon 4$, pero ninguno sin $\epsilon 4$, experimentaron una pérdida significativa de memoria en el intervalo de seguimiento. Los autores indican que había una correlación directa (Pearson, $r = 0,69$, $P = 0,026$) entre la pérdida de memoria y metabolismo parietal basal en el grupo de personas con APOE $\epsilon 4$, pero no en el de los que no tenían ese alelo²⁴. La inspección de sus datos parece indicar que en la población de DCL había dos subgrupos. Sin embargo, el número de pacientes es demasiado reducido para poder valorar el valor pronóstico del hipometabolismo parietal.

En un estudio de 20 personas con DCL, 10 evolucionaron en tres años a EA²⁵. De los 10 que tenían un PET normal al inicio del estudio, 3 (30%) evolucionaron a EA, mientras que 7 (70%) de los que tenían un PET anormal evolucionaron a EA. Aunque el número de personas estudiadas es pequeño, este estudio sugiere que el PET de metabolismo podría tener un valor pronóstico en DCL.

La evaluación de metabolismo cerebral con PET ha sido también usada para intentar mostrar un efecto positivo de algunos inhibidores de la acetilcolinesterasa. Por ejemplo, en un estudio de seis pacientes tratados con metrifonato se observó un aumento del metabolismo en la corteza frontoparietal izquierda y temporal lateral en ambos hemisferios tras 12 semanas de tratamiento²⁶. Se han observado resultados similares con rivastigmina en un grupo más numeroso de pacientes²⁷.

Valor pronóstico de hipometabolismo entorrinal

La región entorrinal de la zona medial de lóbulo temporal es la primera en mostrar placas y ovillos^{28,29}. Además, como Gómez Isla mostró, la pérdida neuronal en esta región ocurre ya en personas con DCL³⁰. Sin embargo, dado el exiguo tamaño de esta región, comparado con la capacidad de resolución de los equipos de PET, ha sido difícil estudiarla en detalle *in vivo* hasta época reciente. Las técnicas de corrección y fusión de resonancia magnética cerebral y PET han permitido estudiar los cambios longitudinales en la región entorrinal en ancianos sanos y determinar las diferencias existentes entre los que permanecían sanos y los que sufrían DCL o inclu-

so evolucionaban a EA. En un estudio longitudinal de tres años de duración, 12 de 48 ancianos normales sufrieron deterioro cognitivo, convirtiéndose uno en EA y 11 en DCL³¹. En el estudio basal, al comienzo de los tres años, el metabolismo de glucosa en la zona entorrinal estaba reducido en un 18% en los sujetos que posteriormente sufrieron deterioro cognitivo. En los ancianos portadores del alelo $\epsilon 4$ estaba también reducido en corteza temporal lateral (8%) y en el giro temporal superior (3%). Sin embargo, cuando el anciano que evolucionó a EA se descontaba del análisis sólo el hipometabolismo en la corteza entorrinal (17%, $P < 0,001$) permitía discriminar a los ancianos que evolucionaron a DCL. Este estudio muestra que tal vez la neuroimagen funcional más detallada de esta región, con equipos que en lugar de tener una resolución espacial de unos 5 mm, como el PET convencional, tienen una resolución de 1,5 mm en las tres dimensiones, como el micro PET, que se utiliza ya para animales de experimentación, puede proporcionar datos con mayor valor predictivo para DCL⁹. La activación de la corteza entorrinal en DCL ha sido estudiada también con RM funcional, como exponemos más adelante³².

Estudios de perfusión regional cerebral con PET

Los estudios de perfusión con PET se han llevado a cabo, sobre todo, para evaluar la activación cerebral con tareas específicas. Para estos estudios, que se detallan más abajo, se utiliza agua marcada con oxígeno radiactivo ($H_2^{15}O$). Sin embargo, hay algunas comparaciones de perfusión en EA ligera y controles³³. Las zonas de perfusión disminuida coinciden con las zonas de metabolismo disminuido. Hay también zonas de perfusión aumentada en EA inicial, sobre todo en corteza primaria y en región frontal dorsolateral³³.

Estudios de perfusión regional cerebral con SPECT

Los trazadores más usados para estudiar la perfusión cerebral con SPECT son la hexametilpropilenoamina oxima, marcada con tecnecio (^{99m}Tc -HMPAO), y el dímero de etilcisteinato, también marcado con tecnecio (^{99m}Tc -ECD). Hay muchos estudios de SPECT en demencia de tipo Alzheimer³⁴⁻³⁸. De hecho, como es más fácil obtener un buen estudio de SPECT que uno de PET en pacientes con demencia avanzada, las series de pacientes estudiados con SPECT suelen contener enfermos más deteriorados. Sin embargo, hay también varios estudios con SPECT en DCL y en personas presintomáticas.

SPECT: zonas de hipoperfusión que distinguen la EA de sujetos normales

Usando un sistema estadístico factorial para comparar SPECT en EA y controles, Johnson pudo comprobar que la perfusión de corteza parietotemporal, el hipocampo, giro cingulado anterior y posterior y núcleos dorsomedial y anterior estaba disminuida en pacientes con EA.

Este hallazgo tenía una sensibilidad de 86% y una especificidad de 80%³⁹. Este y otros estudios clínicos adolecen de la falta de confirmación anatomopatológica del diagnóstico. Recientemente en un estudio de 70 pacientes con demencia y 14 controles, todos con autopsia, se ha comparado la eficacia diagnóstica de los criterios clínicos sin y con la ayuda de SPECT³⁷. Cuando todos los casos (pacientes y controles) se incluyeron en el análisis, el diagnóstico clínico de *EA probable* se asoció con una probabilidad del 84% de un diagnóstico anatomopatológico de EA. Un SPECT positivo aumentaba la probabilidad de un diagnóstico de EA a un 92%, mientras que un SPECT negativo la disminuía a un 70%. El SPECT era más útil cuando el diagnóstico clínico era de *EA posible*, con una probabilidad de un diagnóstico de EA de un 67% sin SPECT, de un 84% con un SPECT positivo y de un 52% con un SPECT negativo³⁷. La media del Mini-Mental en los pacientes de este estudio fue de 13, obviamente con demencia severa y no con deterioro cognitivo leve. Sin embargo, es interesante que el grupo en el que el SPECT apoyó más el diagnóstico fue el de *EA posible*, que lógicamente incluía los pacientes con un cuadro más incipiente.

SPECT: zonas de hipoperfusión que predicen la conversión a EA probable

Con el sistema estadístico factorial Johnson examinó las diferencias entre controles y personas que habían evolucionado a un diagnóstico de Alzheimer, comparando los estudios de SPECT llevados a cabo cuando estas personas todavía no cumplían criterios diagnósticos³⁹. Los que desarrollaron Alzheimer tenían en el SPECT presintomático perfusión disminuida en el hipocampo, giro cingulado anterior y posterior y núcleos dorsomedial y anterior, estructuras con un papel importante en los circuitos de memoria y atención. Este hallazgo tenía una sensibilidad de 78% y una especificidad del 71%³⁹.

El mismo grupo estudió con SPECT de perfusión una familia con mutación del gen de la presenilina 1⁴⁰. De esta familia, 23 personas no tenían la mutación, 18 la tenían, pero sin deterioro cognitivo, y 16 tenían ya deterioro cognitivo. Comparados con los que no tenían tal mutación, los que la tenían, pero sin deterioro cognitivo, tenían perfusión disminuida en hipocampo, cíngulo anterior y posterior y cortezas de asociación parietal y frontal. El análisis estadístico de los hallazgos en SPECT de perfusión pudo separar de forma correcta al 86% de las personas en ambos grupos, indicando que hay alteraciones de perfusión cerebral en personas asintomáticas portadoras de la mutación del gen de la presenilina 1.

Estudios de perfusión regional cerebral con RM

La perfusión regional se puede evaluar por medio de RM cerebral de varias formas. El volumen intravascular regional (rCBV) se puede medir por medio de la inyección rápida de un contraste paramagnético que causa una disminución de señal en los microvasos. Hay varios estudios de este tipo en EA^{41,42}. En un estudio clínico Bozzao y cols.⁴³ hallaron que la disminución

de rCBV temporoparietal tenía una sensibilidad del 90% para distinguir a 16 pacientes con EA y alteración cognitiva leve de 15 controles sin ningún tipo de alteración cognitiva; la especificidad era de un 87%. La corteza hipocámpica separaba menos netamente a los pacientes (sensibilidad de 80% y especificidad de 65%).

Más recientemente, las técnicas de marcado electromagnético del *spin* del electrón han permitido hacer estudios de perfusión sin necesidad de inyectar contraste. Por ejemplo, Alsop y cols. estudiaron 17 pacientes con EA moderada y avanzada (MMSE de 29 a 6) y detectaron disminución de perfusión, comparada con controles, en corteza de asociación parietotemporal y, de menos intensidad, frontal⁴⁴. La región temporal medial no se pudo estudiar con el suficiente detalle, porque la imagen, obtenida con técnica ecoplanar, estaba degradada en la base de los lóbulos frontal y temporal. Esta técnica, que proporciona información similar a la que se obtiene con SPECT, tiene, sin embargo, las ventajas de que (1) no usa radiación ionizante; (2) la cuantificación de flujo cerebral regional es más sencilla, y (3) sin mover al paciente se puede corregir con RM convencional, con lo cual la resolución espacial es mejor y se pueden detectar infartos u otras alteraciones isquémicas, frecuentes en pacientes ancianos que, lógicamente, influyen en la interpretación de las alteraciones de perfusión en EA. Por otro lado, comparada con SPECT, esta técnica tiene una menor relación señal a ruido, es más sensible al movimiento del paciente y puede calcular por bajo que sea el flujo sanguíneo si el tiempo de tránsito de la sangre desde la base del cerebro al tejido es mayor de un segundo. Están siendo estudiadas para mejorar el rendimiento de la RM cerebral en este campo nuevas técnicas de perfusión, como la de *background suppressed 3D RARE arterial spin labeled perfusion MRI*.

Estudios de activación con PET

El PET fue la primera técnica de neuroimagen que permitió la obtención de estudios de activación cerebral. Para estos estudios se utiliza agua marcada con oxígeno radiactivo ($H_2^{15}O$), un isótopo de vida media corta, con el que se consigue una resolución temporal de unos 40 segundos. Con este isótopo se mide el flujo cerebral regional (*regional cerebral blood flow*, rCBF). El flujo regional aumenta paralelamente al aumento en necesidad regional de oxígeno y se corresponde con un aumento de actividad sináptica en esa región del cerebro. Para los estudios de activación se obtiene un PET de la zona de interés o de todo el cerebro en la condición basal (por ejemplo, paciente reposando en el escáner) y en la condición de activación (por ejemplo, paciente tratando de memorizar dos palabras). La sustracción de los mapas de rCBF obtenidos en las dos situaciones proporciona un mapa de las zonas del cerebro activadas por la tarea objeto de estudio. La comparación se hace con técnicas estadísticas como la de *Statistical Parametric Mapping* (SPM)^{45,46}.

En los años noventa se desarrolló la técnica de resonancia magnética funcional, que tiene ventajas sobre el PET de activación, ya que proporciona mayor resolución temporal y espacial, además de no someter a los pacientes a radiación ionizante. Sin embargo, los estudios de activación con marcadores bioquímicos son más versátiles y fáciles de realizar con PET.

Para la misma tarea se activan zonas más amplias de corteza en EA temprana.

Varios estudios de activación con PET de $H_2^{15}O$ han demostrado que para efectuar la misma tarea se activan zonas corticales más amplias en personas con EA o DCL que en controles sanos^{33,47}. Estos hallazgos han sido confirmados posteriormente por estudios de RM funcional. Se han llevado a cabo estudios de activación con PET en pacientes con EA incipiente. El grupo de siete pacientes estudiado por Becker y cols. tenía un MMSE medio de 21,7³³. Usando un paradigma de activación de memoria episódica, estos investigadores mostraron que en los pacientes con EA incipiente había activación de zonas regionalmente similares de la corteza que en controles, pero más extensas. Asimismo, también estudiando pacientes con EA incipiente, Woodard y cols. mostraron que con una prueba de intentar recordar un texto escrito, controlada por la simple lectura, únicamente la región frontal lateral derecha se activaba en ancianos sanos, mientras que en los pacientes con EA se activaban regiones similares, pero de ambos hemisferios⁴⁷. Estos hallazgos se han interpretado como un mecanismo compensador a nivel cortical, donde una mayor extensión de corteza afectada por EA se tiene que activar para conseguir el mismo rendimiento que las personas sanas consiguen con activación de zonas más reducidas.

Estudios de activación con RM funcional

Small y cols. estudiaron la corteza entorrinal, subículo e hipocampo en cuatro ancianos sin deterioro cognitivo, cuatro con EA y 12 con DCL. En este último grupo encontraron ocho con activación normal de corteza entorrinal y los otros cuatro con un patrón de falta de activación similar al que se halló en los cuatro pacientes con EA³². En otro estudio, con una prueba consistente en recordar un dibujo geométrico, las personas con EA incipiente ($n = 7$) no activaron la corteza entorrinal, giro supramarginal o región prefrontal, todas en el lado derecho, a diferencia del grupo control sin deterioro cognitivo⁴⁸.

Superficialmente considerados, estos datos parecen discordar de los obtenidos con un estudio más amplio de activación con RM funcional, en el que personas con el alelo APOE $\epsilon 4$ tenían un mayor grado y extensión de activación de corteza que los homocigotos para el alelo $\epsilon 3$ ^{49,50}. En efecto, Bookheimer y cols. estudiaron 30 personas sin deterioro cognitivo con RM funcional⁵⁰. De estas personas, 16 tenían un alelo $\epsilon 4$ y las restantes 14 eran homocigotos para $\epsilon 3$. El paradigma de activación consistía en intentar recordar pares de palabras no relacionadas entre sí, y por tanto exploraba la memoria verbal episódica. Como corresponde al paradigma de activación, la corteza perisilviana hemisférica izquierda y regiones hipocámpicas se activaron en ambos grupos. Sin embargo, las personas con $\epsilon 4$ tenían mayor activación de giro hipocámpico, corteza prefrontal dorsal, lóbulo parietal y porción anterior del giro cingulado. A los dos años de este estudio de base repitieron los estudios neuropsicológicos de memoria en 14 personas, comprobando que había una correlación positiva entre el número de regiones activadas en el estudio de RM funcional y el grado de disminución de memoria verbal medida con la sección de *Recuerdo consistente a largo plazo* de la *prueba de rememoración selectiva* de Buschke y Fuld⁵⁰. La diferencia en activación podría ser selectiva para la memoria episódica, o pruebas semánticas⁵¹, porque no ha

ocurrido con otras pruebas cognitivas⁵². Hacen falta más estudios de este tipo para clarificar estos hallazgos⁵³. Es posible que personas con pérdida o disfunción neuronal necesiten activar una mayor extensión de corteza para efectuar la misma tarea cognitiva. En otra situación en la que la demanda sobre la corteza es mayor, como es en el proceso de aprendizaje, hay también activación de zonas corticales más extensas que cuando el aprendizaje ha tenido lugar y la tarea se puede hacer con más facilidad y rapidez⁵⁴. Es también posible que este fenómeno sea bimodal, con aumento de activación en la persona con una deficiencia neuronal ligera o moderada y disminución de activación cuando llega un momento que las redes neuronales corticales están más deterioradas, explicando así los hallazgos de Small en la corteza entorrinal³².

PET y mecanismos de la EA y el DCL

Activación de microglía

El cerebro de pacientes con EA contiene microglía activada, que puede jugar un papel etiopatogénico en la enfermedad o simplemente representar el mecanismo de limpieza de detritos neuronales producto del daño causado por otros agentes etiológicos. Cuando se activa la microglía cerebral aumenta su expresión de receptores de benzodiazepina periféricos. Cagnin y cols.⁵⁵ midieron la densidad cerebral regional de microglía activada con PET y carbono¹¹, marcado con (R)-PK11195, que tiene gran afinidad por receptores de benzodiazepina periféricos. En 15 personas normales la densidad no cambió con la edad, excepto en tálamo, donde había un aumento con el envejecimiento. Sin embargo, ocho pacientes con EA y una persona con DCL tenían una densidad aumentada en corteza entorrinal, temporoparietal y del giro cingulado.

Depósito de amiloide y formación de ovillos

Recientemente se ha elaborado un compuesto (FDDNP) que *in vitro* marca las fibrillas de amiloide y los ovillos en el cerebro de pacientes con EA⁵⁶. En un estudio piloto con PET clínico en nueve pacientes con EA y siete controles este compuesto se eliminaba más lentamente del cerebro de pacientes con EA⁵⁶. Otro compuesto con el que se han obtenido ya imágenes PET es el BTA-1, un derivado de la tioflavina-T con alta afinidad por las fibrillas A β que muestra excelente entrada en cerebro y eliminación del mismo^{57,58}. Las imágenes obtenidas en algunos pacientes en la Universidad de Uppsala con este compuesto sintetizado en Pittsburg son todavía muy preliminares. La posible utilidad clínica de estos compuestos está por demostrar.

Actividad enzimática en la EA medida con PET

Varios estudios han mostrado que hay una pérdida de acetilcolinesterasa cortical en EA⁵⁹⁻⁶¹. Esta pérdida es proporcional al trastorno cognitivo y a la duración de la enfermedad. Sin embargo, es más importante en pacientes con EA de comienzo temprano, que también suelen

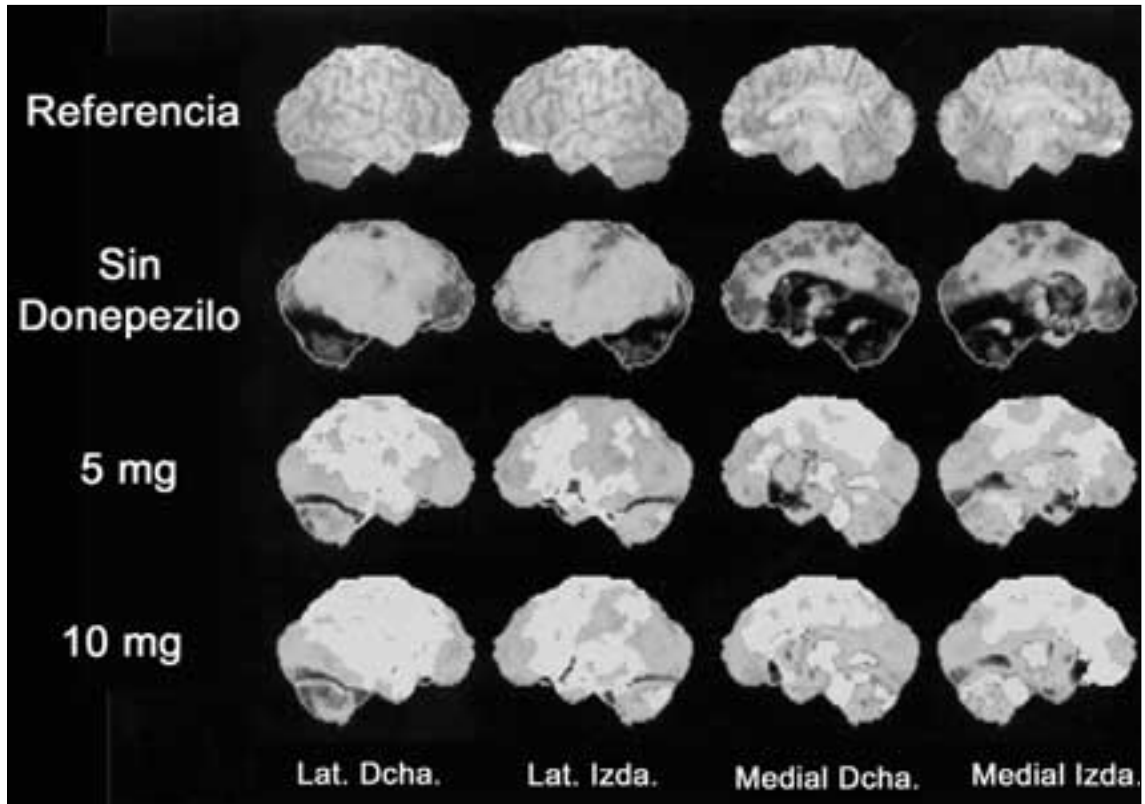


Figura 5 Actividad de acetilcolinesterasa cerebral marcada con N-[11C]metilpiperidin-4-yl propionato ([11C]PMP) obtenida con PET en pacientes de EA antes y después de tratamiento con donepezilo. La hilera superior corresponde a una visión de superficie en RM cerebral, donde en las hileras siguientes se proyecta el PET. La segunda hilera indica la actividad media en seis pacientes con EA, comparados con 14 controles normales. Las zonas más claras corresponden a las que tienen la mayor disminución de acetilcolinesterasa comparadas con normales. En las dos hileras inferiores se muestra con tonos más claros la disminución adicional de actividad de acetilcolinesterasa con dos dosis escaladas de donepezilo. Aunque la hilera inferior (10 mg) aparenta tener mayor disminución, no fue significativa comparada con la dosis de 5 mg. Ver texto para más detalles. Modificado de Kuhl⁶², con permiso.

tener una mayor pérdida neuronal. La inhibición de la acetilcolinesterasa por fármacos como el donepezilo también ha sido estudiada con PET^{62,63}. De este modo se ha determinado que la inhibición en pacientes tratados a las dosis habituales es sólo parcial, y alcanza aproximadamente un 27% de la actividad enzimática con ambas dosis, sin que se note una curva dosis-respuesta (fig. 5). Hay un gran interés en obtener un marcador para la colina-acetil-transferasa, un enzima que está en relación directa con el grado de trastorno cognitivo, sin el efecto de suelo que tiene la acetilcolinesterasa (37% en EA avanzada)^{60,61}. La concentración de receptores colinérgicos muscarínicos, sin embargo, no ha separado de forma fiable controles y pacientes con EA^{64,65}.

Espectroscopia por RM

Esta técnica permite la cuantificación relativa de una serie de compuestos químicos importantes para la función cerebral. Los estudios de espectroscopia por resonancia magnética (ERM) protónica han mostrado que el N-acetilaspártato está disminuido y el mioinositol aumentado en todas las regiones de los hemisferios cerebrales evaluadas en pacientes con EA¹². Recientemente se han encontrado hallazgos parecidos en pacientes con DCL. La concentración de fosfodiéster se ha asociado con la cantidad de placas amiloides y con la presencia de trastornos psicóticos^{66,67}. Los estudios cuantitativos de todos los compuestos alterados en la EA muestran que la ERM tiene una alta sensibilidad, pero poca especificidad¹². Comparando controles con pacientes de EA, si a la medición de volumen de hipocampo por RM se añade la concentración local de NAA obtenido por ERM, la precisión diagnóstica sube de un 89% a un 95%⁶⁸.

Neuroimagen en el diagnóstico diferencial de las demencias

Las técnicas de neuroimagen funcional tienen una gran utilidad clínica para separar algunas de las causas de síndromes demenciales, en particular la degeneración corticobasal. Se observa un hipometabolismo en ganglios basales y tálamo junto a una disminución del metabolismo cortical frontoparietal contralateral al hemicuerpo sintomatológicamente más afecto^{69,70}. También se han descrito patrones específicos para la demencia con cuerpos de Lewy difusos, con mayor afectación de ganglios basales y corteza occipital^{71,72}. Aunque estrictamente no se trate de una enfermedad, sino de un síndrome, el patrón metabólico y de perfusión cerebral también difiere de la EA en las demencias frontotemporales, donde hay mayor alteración en corteza frontal y temporal anterior que en corteza parietal. Es importante advertir que la nosología de estos trastornos va evolucionando conforme se afina el diagnóstico clinicopatológico y genético⁷³. Algunos pacientes con demencia vascular también se pueden distinguir con estas técnicas, aunque se requiere una comparación cuidadosa con el patrón clínico y resultados de la RM cerebral, siendo éste un grupo difícil de distinguir de EA en estudios de neuroimagen funcional.

Agradecimientos

El doctor Javier Arbizu, del Departamento de Medicina Nuclear de la Clínica Universitaria de Navarra, proporcionó varias ilustraciones para la figura 3 y ofreció valiosas sugerencias para el manuscrito.

Bibliografía

1. Knopman DS, deKosky ST, Cummings JL, y cols.: Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56(9):1143-1153.
2. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, y cols.: Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56(9):1133-1142.
3. Krasuski JS, Alexander GE, Horwitz B, y cols.: Relation of medial temporal lobe volumes to age and memory function in nondemented adults with Down's syndrome: implications for the prodromal phase of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2002; 159(1):74-81.
4. Schott JM, Fox NC, Frost C, y cols.: Assessing the onset of structural change in familial Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2003; 53(2):181-188.
5. Killiany RJ, Gómez-Isla T, Moss M, y cols.: Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 47(4):430-439.
6. Chetelat G, Baron JC: Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 2003; 18(2):525-541.
7. Du AT, Schuff N, Zhu XP, y cols.: Atrophy rates of entorhinal cortex in AD and normal aging. *Neurology* 2003; 60(3):481-486.
8. Song AW, Popp CA, Mao J, y cols.: fMRI: methodology - acquisition and processing. *Adv Neurol* 2000; 83:177-185.
9. Phelps ME: Inaugural article: positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(16):9226-9233.
10. Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS, y cols.: Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med* 1996; 334(12):752-758.
11. Fox NC, Warrington EK, Seiffer AL, y cols.: Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study. *Brain* 1998; 121(Pt 9):1631-1639.
12. Valenzuela MJ, Sachdev P: Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology* 2001; 56(5):592-598.
13. Masdeu J, Aronson M: CT findings in early dementia. *The Gerontologist* 1985; 25(special issue):82.
14. LeMay M, Stafford JL, Sandor T, y cols.: Statistical assessment of perceptual CT scan ratings in patients with Alzheimer type dementia. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10(5):802-809.
15. Gómez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr, y cols.: Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996; 16(14):4491-4500.
16. Killiany RJ, Hyman BT, Gómez-Isla T, y cols.: MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology* 2002; 58(8):1188-1196.
17. De León MJ, Segal S, Tarshish CY, y cols.: Longitudinal cerebrospinal fluid tau load increases in mild cognitive impairment. *Neurosci Lett* 2002; 333(3):183-186.
18. Jack CR Jr, Slomkowski M, Gracon S, y cols.: MRI as a biomarker of disease progression in a therapeutic trial of milameline for AD. *Neurology* 2003; 60(2):253-260.
19. Silverman DH, Small GW, Chang CY, y cols.: Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001; 286(17):2120-2127.

20. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, y cols.: FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med* 2000; 41(11):1920-1928.
21. Jagust WJ, Budingery TF, Reed BR: The diagnosis of dementia with single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1987; 44:258-262.
22. Brun A, Englund E: Brain changes in dementia of Alzheimer's type relevant to new imaging diagnostic methods. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiat* 1986; 10:297-308.
23. Kessler J, Mielke R, Grond M, y cols.: Frontal lobe tasks do not reflect frontal lobe function in patients with probable Alzheimer's disease. *Int J Neurosci* 2000; 104(1-4):1-15.
24. Small GW, Ercoli LM, Silverman DH, y cols.: Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(11):6037-6042.
25. Berent S, Giordani B, Foster N, y cols.: Neuropsychological function and cerebral glucose utilization in isolated memory impairment and Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 1999; 33(1):7-16.
26. Mega MS, Cummings JL, O'Connor SM, y cols.: Cognitive and metabolic responses to metrifonate therapy in Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14(1):63-68.
27. Potkin SG, Anand R, Fleming K, y cols.: Brain metabolic and clinical effects of rivastigmine in Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4(3):223-230.
28. Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82(4):239-259.
29. Arriagada PV, Marzloff K, Hyman BT: Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42(9):1681-1688.
30. Gómez-Isla T, Hollister R, West H, y cols.: Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 41(1):17-24.
31. De León MJ, Convit A, Wolf OT, y cols.: Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(19):10966-10971.
32. Small SA, Perera GM, de la Paz R, y cols.: Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 45(4):466-472.
33. Becker JT, Mintun MA, Aleva K, y cols.: Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46(3):692-700.
34. Bonte FJ, Ross ED, Chehabi HH, y cols.: SPECT study of regional cerebral blood flow in Alzheimer disease. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10:579-583.
35. Gemmell HG, Sharp PF, Besson JA, y cols.: A comparison of Tc-99m HM-PAO and I-123 IMP cerebral SPECT images in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Eur J Nucl Med* 1988; 14(9-10):463-466.
36. Bonte FJ, Weiner MF, Bigio EH, y cols.: Brain blood flow in the dementias: SPECT with histopathologic correlation in 54 patients. *Radiology* 1997; 202(3):793-797.
37. Jagust W, Thisted R, Devous MD Sr, y cols.: SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study. *Neurology* 2001; 56(7):950-956.
38. Sayit E, Yener G, Capa G, y cols.: Basal and activation 99Tcm-HMPAO brain SPECT in Alzheimer's disease. *Nucl Med Commun* 2000; 21(8):763-768.
39. Johnson KA, Jones K, Holman BL, y cols.: Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology* 1998; 50(6):1563-1571.

40. Johnson KA, Lopera F, Jones K, y cols.: Presenilin-1-associated abnormalities in regional cerebral perfusion. *Neurology* 2001; 56(11):1545-1551.
41. Gonzalez RG, Fischman AJ, Guimaraes AR, y cols.: Functional MR in the evaluation of dementia: correlation of abnormal dynamic cerebral blood volume measurements with changes in cerebral metabolism on positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16(9):1763-1770.
42. Harris GJ, Lewis RF, Satlin A, y cols.: Dynamic susceptibility contrast MR imaging of regional cerebral blood volume in Alzheimer disease: a promising alternative to nuclear medicine. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19(9):1727-1732.
43. Bozzao A, Floris R, Baviera ME, y cols.: Diffusion and perfusion MR imaging in cases of Alzheimer's disease: correlations with cortical atrophy and lesion load. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22(6):1030-1036.
44. Alsop DC, Detrey JA, Grossman M: Assessment of cerebral blood flow in Alzheimer's disease by spin-labeled magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000; 47(1):93-100.
45. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, y cols.: Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1995; 2:189-210.
46. Ishii K, Willoch F, Minoshima S, y cols.: Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med* 2001; 42(4):548-557.
47. Woodard JL, Grafton ST, Votaw JR, y cols.: Compensatory recruitment of neural resources during overt rehearsal of word lists in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 1998; 12(4):491-504.
48. Kato T, Knopman D, Liu H: Dissociation of regional activation in mild AD during visual encoding: a functional MRI study. *Neurology* 2001; 57(5):812-816.
49. Wagner AD: Early detection of Alzheimer's disease: an fMRI marker for people at risk? *Nat Neurosci* 2000; 3(10):973-974.
50. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, y cols.: Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2000; 343(7):450-456.
51. Johnson SC, Saykin AJ, Baxter LC, y cols.: The relationship between fMRI activation and cerebral atrophy: comparison of normal aging and Alzheimer disease. *Neuroimage* 2000; 11(3):179-187.
52. Burggren AC, Small GW, Sabb FW, y cols.: Specificity of brain activation patterns in people at genetic risk for Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10(1):44-51.
53. Minoshima S, Cross DJ, Foster NL, y cols.: Discordance between traditional pathologic and energy metabolic changes in very early Alzheimer's disease. Pathophysiological implications. *Ann NY Acad Sci* 1999; 893:350-352.
54. Buchel C, Coull JT, Friston KJ: The predictive value of changes in effective connectivity for human learning. *Science* 1999; 283(5407):1538-1541.
55. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, y cols.: In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 2001; 358(9280):461-467.
56. Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, y cols.: Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10(1):24-35.
57. Helmuth L: Neuroscience. Long-awaited technique spots Alzheimer's toxin. *Science* 2002; 297(5582):752-753.
58. Klunk WE, Wang Y, Huang GF, y cols.: The binding of 2-(4'-methylaminophenyl)benzothiazole to post-mortem brain homogenates is dominated by the amyloid component. *J Neurosci* 2003; 23(6):2086-2092.

59. Kuhl DE, Koeppe RA, Minoshima S, y cols.: In vivo mapping of cerebral acetylcholinesterase activity in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52(4):691-699.
60. Shinotoh H, Namba H, Fukushi K, y cols.: Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in association with cognitive decline in Alzheimer's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 2000; 48(2):194-200.
61. Tanaka N, Fukushi K, Shinotoh H, y cols.: Positron emission tomographic measurement of brain acetylcholinesterase activity using N-[(11)C]methylpiperidin-4-yl acetate without arterial blood sampling: methodology of shape analysis and its diagnostic power for Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21(3):295-306.
62. Kuhl DE, Minoshima S, Frey KA, y cols.: Limited donepezil inhibition of acetylcholinesterase measured with positron emission tomography in living Alzheimer cerebral cortex. *Ann Neurol* 2000; 48(3):391-395.
63. Shinotoh H, Aotsuka A, Fukushi K, y cols.: Effect of donepezil on brain acetylcholinesterase activity in patients with AD measured by PET. *Neurology* 2001; 56(3):408-410.
64. Zubieta JK, Koeppe RA, Frey KA, y cols.: Assessment of muscarinic receptor concentrations in aging and Alzheimer disease with [11C]NMPB and PET. *Synapse* 2001; 39(4):275-287.
65. Holman BL, Gibson RE, Hill TC, y cols.: Muscarinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease: In vivo imaging with iodine-123-labeled 3-quinuclidinyl-4-iodobenzilate and emission tomography. *JAMA* 1985; 254:3063-3066.
66. Sweet RA, Panchalingam K, Pettegrew JW, y cols.: Psychosis in Alzheimer disease: postmortem magnetic resonance spectroscopy evidence of excess neuronal and membrane phospholipid pathology. *Neurobiol Aging* 2002; 23(4):547-553.
67. Klunk WE, Panchalingam K, McClure RJ, y cols.: Metabolic alterations in postmortem Alzheimer's disease brain are exaggerated by Apo-E4. *Neurobiol Aging* 1998; 19(6):511-515.
68. Schuff N, Capizzano AA, Du AT, y cols.: Selective reduction of N-acetylaspartate in medial temporal and parietal lobes in AD. *Neurology* 2002; 58(6):928-935.
69. Brooks DJ: Functional imaging studies in corticobasal degeneration. *Adv Neurol* 2000; 82:209-215.
70. Laureys S, Salmon E, Garraux G, y cols.: Fluorodopa uptake and glucose metabolism in early stages of corticobasal degeneration. *J Neurol* 1999; 246(12):1151-1158.
71. Minoshima S, Foster NL, Sima AA, y cols.: Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 2001; 50(3):358-365.
72. Walker Z, Costa DC, Ince P, y cols.: In-vivo demonstration of dopaminergic degeneration in dementia with Lewy bodies. *Lancet* 1999; 354(9179):646-647.
73. Kertesz A, Martínez Lage P, Davidson W, y cols.: The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000; 55(9):1368-1375.

Capítulo 14

¿Qué hay de nuevo en cuanto a marcadores biológicos?

A. ROBLES BAYÓN

Introducción

Marcadores biológicos de la enfermedad de Alzheimer (EA) son parámetros cuya simple presencia, o bien cierto grado de concentración o de actividad, pone en evidencia la existencia de una alteración característica de la enfermedad, ya sea genética, bioquímica o metabólica. Si nos referimos a *marcadores diagnósticos* en términos más generales, podemos incluir también otros hallazgos semiológicos, de la exploración neuropsicológica, neurofisiológica y de neuroimagen, que señalen de una manera fiable la presencia de EA. Cuando se realiza estudio histopatológico del cerebro, las lesiones histológicas características de la EA, cuando cumplen los criterios de localización y concentración establecidos¹⁻³, también constituyen marcadores diagnósticos.

Un *marcador ideal* debería haber sido *validado* en casos que hubieran sido finalmente confirmados por anatomía patológica, y *normalizado* en función de la edad, sexo, raza y otras variables que pudieran influir en el resultado, obteniendo un punto de corte que no muestre solapamiento con los resultados observados en personas no enfermas ni en las que sufren otras enfermedades diferentes de la EA. Un marcador ideal debería identificar la enfermedad *en estadios muy tempranos, o incluso en la fase preclínica, con una sensibilidad y especificidad del 100%*. Es decir, que detectaría todos los casos de EA y no ofrecería nunca un resultado «falso positivo» en otras personas. Como los estudios se realizan casi siempre «en vivo», y a todos los componentes del grupo sano de control no se les puede hacer un seguimiento hasta la autopsia, resulta casi imposible excluir que alguno de éstos se halle en la fase preclínica de la EA, y por tanto, en muchos tipos de marcador no se puede asegurar un 100% de sensibilidad y de especificidad. Además, un marcador ideal debería ser *fácilmente accesible*, para poder incorporarlo al procedimiento rutina-

rio de la práctica clínica, de modo que tendría que *obtenerse a través de maniobras incruentas y ser barato*.

Por el momento, *no se conoce ningún «marcador ideal» de la EA*, y por tanto, no es posible diagnosticar a través de un solo marcador todos los casos de la enfermedad. Por tal motivo tratamos de seleccionar marcadores de alta sensibilidad o especificidad, o que reflejen el grado de progresión de la demencia, o bien el grado de respuesta al tratamiento. Escogeremos en cada caso el marcador (o marcadores) que resulte más útil para nuestros propósitos concretos (objetivo epidemiológico, detección precoz, diagnóstico etiológico de una demencia, valoración de progresión o de efecto terapéutico). En general, es recomendable *seleccionar únicamente marcadores con sensibilidad y especificidad superiores al 80% y valor predictivo positivo próximo al 90%*⁴. En ocasiones ese objetivo trata de lograrse con el resultado combinado de dos marcadores (β -amiloide y τ en líquido cefalorraquídeo –LCR–, mioinositol y N-acetil-aspartato en espectroscopia por resonancia magnética, etc.).

Debido a que los marcadores neuropsicológicos, genéticos y de neuroimagen ya se tratan en otros capítulos, en éste se hará referencia únicamente a parámetros neurobiológicos. En todo caso, cabe mencionar que la presencia de una mutación genética característica de la forma autosómica dominante de la EA (en los genes de la presenilina 1 –cromosoma 14–, de la presenilina 2 –cromosoma 1– o de la proteína precursora del amiloide –cromosoma 21–), constituye un marcador diagnóstico con una especificidad muy próxima al 100%, pero sólo está presente en un porcentaje mínimo de pacientes con EA. Por otra parte, los genotipos que se asocian a una mayor probabilidad de desarrollar la forma esporádica de la EA (tabla 1) muestran una sensibilidad y especificidad bajas, por lo que no deben ser considerados marcadores diagnósticos, sino únicamente *«factores de riesgo»*. Se comprende, pues, que exista un acuerdo internacional para realizar análisis genético solamente a los casos que presentan la forma familiar, respetando siempre la necesidad del consentimiento informado y estricta confidencialidad. Los genotipos de riesgo se determinan únicamente con fines de investigación. También debe ser considerado que la búsqueda simultánea de varios marcadores de alta sensibilidad puede aumentar la fiabilidad diag-

Tabla 1 Algunos genes en los que se han descubierto polimorfismos de riesgo para desarrollar EA esporádica

- Apo E (cromosoma 19).
- Cistatina C (cromosoma 20).
- Bleomicina-hidrolasa (cromosoma 17).
- Enzima convertidora de la angiotensina –ECA– (cromosoma 17).
- α -1-antiquimotripsina (cromosoma 14).
- Presenilina 1 (cromosoma 14).
- α_2 -macroglobulina (cromosoma 12).
- Proteína relacionada con la lipoproteína de baja densidad –LRP– (cromosoma 12).
- Antígeno leucocitario del complejo HLA (cromosoma 6).
- Lipoproteínas de densidad muy baja –VLDL– (cromosoma 3).
- Interleuquina 1 (cromosoma 2).
- Citocromo c-oxidasa (COX-c) (ADN mitocondrial).

nóstica, pero en muchos casos el coste económico o las molestias que eso significa no puede ser asumido como para incluir esa conducta en el procedimiento diagnóstico rutinario. Así ocurre cuando se realizan resonancia magnética (RM) y tomografía por emisión de positrones (PET) y estudio de marcadores de LCR. Es posible que cuando estén disponibles tratamientos altamente eficaces para frenar o detener la progresión de la enfermedad, o las pruebas diagnósticas a combinar lleguen a ser más baratas e incruentas, esté indicado realizar masivamente combinaciones como las mencionadas, pero no en la actualidad. Sin embargo, en los trabajos de investigación la determinación de marcadores incrementa la homogeneidad de los sujetos del estudio, además de constituir parámetros potencialmente útiles para evaluar la progresión de la enfermedad o para verificar posibles mecanismos de acción de los fármacos utilizados.

β -amiloide (β A) y tau (τ)

La formación de un β A anómalo, que posteriormente se deposita en las placas neuríticas, y la hiperfosforilación de la proteína τ asociada a los microtúbulos del citoesqueleto neuronal, tienen un reflejo en el LCR.

De las dos variantes fundamentales del β A (las terminadas en el aminoácido 40 $-\beta$ A₄₀- y en el 42 $-\beta$ A₄₂-), β A₄₂ es la que se deposita más precozmente en las placas neuríticas. En LCR el β A₄₂ se reduce a aproximadamente un 50% en más del 85% de los enfermos con EA, aunque también en algunos pacientes con demencia con cuerpos de Lewy $-\text{DCL}-$, demencia frontotemporal $-\text{DFT}-$, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob $-\text{ECJ}-$ y demencia vascular $-\text{DV}-$ ⁵⁻⁷.

La proteína τ *total* del LCR se eleva más del 200% en más del 85% de los sujetos con EA, pero también se incrementa intensamente en la ECJ, y ligeramente en algunos casos de DFT, DCL y DV⁵⁻⁹.

La alteración simultánea de β A₄₂ y τ puede alcanzar una sensibilidad superior al 90% (78-92%) e incrementa notablemente la especificidad de la prueba para diferenciar EA y controles normales (81-83%), pero continúa subóptima para diferenciar frente a otras demencias (especificidad en torno al 50%). Para atenuar este inconveniente se puede determinar la proteína τ hiperfosforilada (*fosfo-tau*). Su incremento en LCR tiene una sensibilidad ligeramente menor en EA que el de τ total, pero no se altera en la DFT, DCL y DV, por lo que añade una alta especificidad a la determinación de β A₄₂ y τ total^{7,10,11}. Hay que mencionar que en la enfermedad de Parkinson, en la demencia alcohólica y en la depresión no se altera ninguno de los tres parámetros.

Otros marcadores biológicos

Algunos investigadores han sugerido aumentar la especificidad de $\{\beta$ A₄₂ + τ $\}$ determinando la concentración en LCR, plasma u orina, del *isoprostano F2*, biomarcador de lesión por exceso de radicales libres. Su elevación llegó en algún caso a aumentar la especificidad diagnóstica al

89%¹²⁻¹⁴, pero otros autores no lograron corroborar el valor diagnóstico de esta determinación, quizá debido al solapamiento con los resultados obtenidos en enfermos no dementes^{15,16}.

El estrés oxidativo también podría incrementar la formación de productos finales de la glicosilación avanzada, como *la pentosidina o la N-ε-carboximetil-lisina (CML)*, que algunos investigadores han encontrado aumentados en suero o en LCR^{17,18}. Sin embargo, otros observadores no apreciaron diferencias de estos parámetros entre los pacientes de EA y los controles sanos¹⁹, y además se ha observado también una asociación de estos productos en otras demencias degenerativas, como la frontotemporal²⁰.

Sáez-Valero y cols. han sugerido que si se determinan en LCR las *isoformas glicosiladas de la acetilcolinesterasa y de la butirilcolinesterasa* puede aumentarse notablemente la sensibilidad de la determinación aislada de βA y τ ²¹⁻²⁵.

Las *lamininas* son proteínas de la membrana basal que pueden bloquear la polimerización e incluso estimular la despolimerización del β -amiloide, es decir, que tienen poder antiamiloidogénico²⁶⁻²⁸. Están presentes en las placas seniles²⁹, y su determinación en LCR contribuyó en un estudio al diagnóstico de EA con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 93,7%³⁰. Será interesante observar nuevas observaciones para comprobar si se confirma este potencial diagnóstico.

La *proteína p97* (melanotransferrina) es una proteína transportadora del hierro que está elevada en el suero y el LCR de los pacientes con EA. La p97 se secreta mediante exocitosis por la microglía activada en torno a las placas neuríticas, pasando al suero. En 1996 ya se había publicado que aparecía elevada en el suero de pacientes con EA y no en el de los controles sanos, y además no había solapamiento en el resultado de ambos grupos³¹. En otra observación posterior sí que hubo cierto solapamiento de los resultados, pero la elevación de p97 continuaba mostrando una alta especificidad diagnóstica frente a controles sanos³². Kim y cols., finalmente, incluyeron en otro estudio a 56 pacientes con demencias no Alzheimer y observaron que en estos casos, al igual que en los controles sanos, no se produce la elevación apreciada en la EA³³. Estableciendo el punto de corte en 10 pg/ml, la eficacia diagnóstica de la prueba se situaba entre 88 y 91%. El hecho de que la alteración aparezca en el suero, y el escaso solapamiento en los resultados registrados en pacientes con EA y sujetos asintomáticos o con otro tipo de demencia, hacen de este marcador uno de los más esperanzadores para que pueda resultar útil en la práctica clínica rutinaria.

Sabemos que en la EA se produce una activación inmunológica, al menos en torno a los agregados de βA . Esta respuesta activa la vía de la quinurenina, por la que el triptófano se cataboliza a quinurenina. En este proceso intervienen otros posibles marcadores como la neopterina, interleuquinas, interferones, el factor de necrosis tumoral, el ácido quinolínico, la quitotriosida, la enzima convertidora de la angiotensina, la adenosina deaminasa y otros. Widner y cols. publicaron en 2000 la observación de un incremento del *cociente quinureninal/triptófano* en los pacientes de EA³⁴, y otros autores comprobaron aumento de la *neopterina*^{35,36}. En el Hospital Clínico de Santiago hemos objetivado la elevación sérica de la neopterina, que se incrementa al avanzar la demencia (GDS 6 y 7), pero un cierto solapamiento de los valores obtenidos en EA y en otras demencias limita su valor para el diagnóstico clínico.

CD45 es una proteína transmembrana de las células hematopoyéticas nucleadas, con acción tirosina-fosfatasa, que atenúa la reacción microglial al β A^{37,38}. Como una manifestación de alteración del sistema inmune en la EA, se ha observado en células T CD4+ una reducción de la isoforma CD45R+³⁹, o más específicamente de la *CD45RA*, con aumento del cociente CD45RO/CD45RA⁴⁰. El estudio fue realizado en comparación con controles normales de edad avanzada y con pacientes que presentaban otras demencias.

Sospechando una posible alteración de la integridad microvascular del parénquima cerebral, como parte de la secuencia patogénica de la EA, se han realizado determinaciones de varios parámetros de coagulación y fibrinólisis. Borroni y cols. han observado un incremento de *trombomodulina* y *sE-selectina* en los pacientes con EA, que apoyaría la hipótesis de que la disfunción endotelial debe incluirse entre las alteraciones precoces de la EA^{41,42}. El valor diagnóstico que puedan tener estas determinaciones para el diagnóstico clínico aún no ha sido precisado.

Diversos *metales* (Al, Zn, Fe, Cu, etc.) están relacionados con la secuencia patogénica de la EA, en muchos casos promoviendo la agregación del β A, y por ese motivo los quelantes, como el clioquinol, son considerados entre las alternativas terapéuticas. A pesar de que en la década de los noventa se notificaron repetidamente alteraciones de los metales en el LCR de pacientes con EA, especialmente elevaciones del cobre y del cinc, lo cierto es que esa alteración posee una baja sensibilidad y especificidad y ha quedado relegada en lo relativo al estudio de marcadores diagnósticos. No obstante, en 2002 se comunicaron sendas observaciones de *cupremia elevada* en una muestra de pacientes con EA –sensibilidad 65%–⁴³, y la asociación de una *hipomelatoninemia con hierro sérico elevado*⁴⁴.

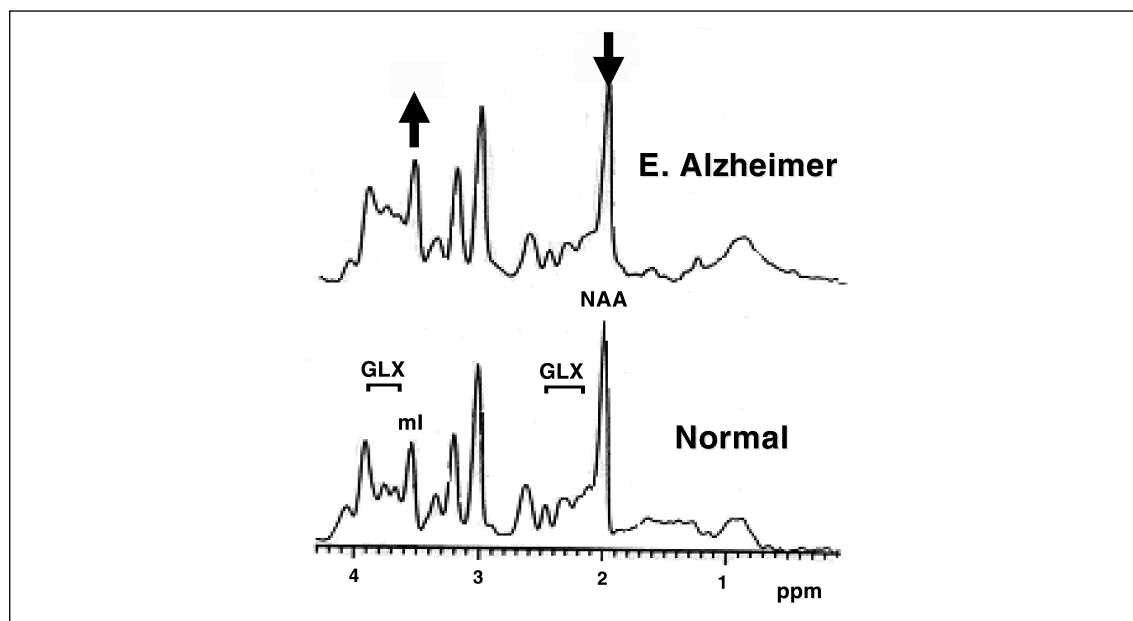


Figura 1 Espectroscopia por resonancia magnética.

Espectroscopia a través de resonancia magnética

La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) es una técnica incruenta que permite cuantificar *in vivo*, a través de resonancia magnética, la presencia de determinados metabolitos o moléculas orgánicas. En la EA se observa una *reducción del N-acetil-aspartato (NAA)* en la sustancia gris temporomedial, parietal y cingular posterior⁴⁵⁻⁵⁴ (fig. 1). Como NAA se expresa exclusivamente en neuronas, se explica que su reducción sea correlativa con la progresión de la atrofia en esas áreas y la demencia. También se aprecia un *incremento del mioinositol (mI)* en la sustancia blanca^{46,51,53,54}, que aparece más precozmente, pero que resulta menos específico; por ejemplo, aparece la misma alteración en las personas con hipertensión crónica sin alteración cognitiva⁵⁵. En un estudio con ERM la eficacia diagnóstica de NAA y mI para EA era del 80%, y pudo incrementarse hasta el 83% añadiendo una determinación de *glutamato + glutamina (GLX)*, que aparecía reducido en la EA^{56,57}.

Marcadores biológicos en el deterioro cognitivo ligero

El deterioro cognitivo ligero (DCLG) es un síndrome en el que se alteran de manera prolongada una o más funciones cognitivas, en un grado tal que el paciente aún conserva recursos como para realizar de manera independiente sus actividades diarias habituales, o sólo presenta mínimas dificultades en las actividades «avanzadas» (las más complejas). Este síndrome puede tener causas y evolución muy diversas, siendo en muchos casos la fase inicial de una EA. Algunos de los marcadores descritos en este capítulo se manifiestan en fases tempranas del curso evolutivo, pudiendo su presencia anticipar el desarrollo de una demencia tipo Alzheimer. Su sensibilidad es aún menor en la fase de DCLG que cuando el paciente ya tiene demencia, pero si en un paciente aparecen más de uno de estos marcadores, podríamos deducir con bastante fiabilidad que nos hallamos ante un «deterioro cognitivo ligero atribuible a EA incipiente»⁵⁸.

La proteína τ del LCR, y en especial fosfo- τ , ya se incrementa en el estadio de DCLG, y en algunos casos también desciende el βA_{42} ⁵⁹⁻⁶¹. Las alteraciones del isoprostano F2, como manifestación de daño oxidativo, ya pueden aparecer antes de que el paciente cumpla criterios de demencia⁶². En la ERM el ascenso del pico de mI de la sustancia blanca aparece ya en el estadio de DCLG, aunque no es muy específico; el descenso de NAA no es evidente, en general, hasta que el enfermo ya tiene demencia^{53,54,63}.

Resumen

Por el momento no se ha demostrado ningún «marcador ideal» para el diagnóstico de la EA. Entre los marcadores biológicos destaca la presencia combinada de un descenso del βA_{42} y un incremento de τ en LCR, que supera el 80% de sensibilidad y especificidad para diferenciar EA e individuos sanos. La especificidad frente a otras demencias es menor, pudiendo mejorarse

si se añade la determinación de fosfo- τ , que no se altera en la DFT, DCL ni DV. Otros parámetros que podrían aumentar la especificidad de $\tau + \beta A_{42}$ son el exceso de isoprostano F2 (en LCR, sangre u orina) o de pentosidina o CML (en LCR o suero), como expresión de daño oxidativo; o las lamininas del LCR, como proteínas moduladoras de la agregación del amiloide, o las isoformas glicosiladas de la acetilcolinesterasa y de la butirilcolinesterasa en LCR, pero la eficacia diagnóstica de todos éstos no alcanza aún un grado de evidencia suficiente como para ser recomendados en la práctica clínica rutinaria. Lo mismo sucede con marcadores dependientes de la reacción inflamatoria microglial (elevación de la p97 de suero o LCR, de la neopterina o del cociente quinurenina/triptófano plasmáticos, o reducción de la proteína CD45RA de células T). Un incremento precoz de parámetros hemáticos como trombomodulina y sE-selectina señalaría disfunción endotelial en la EA, pero su poder diagnóstico exacto no se ha establecido. Entre los metales, que intervienen en la patogenia de la EA, la tasa elevada en sangre de cobre o de hierro, especialmente si se acompaña de hipomelatoninemia, aparece en un subgrupo de pacientes, pero parecen tener una escasa sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EA.

La ERM es una técnica que permite aumentar de una manera sencilla e incruenta el potencial diagnóstico de la neuroimagen estructural. La elevación del pico de mI (sustancia blanca) y descenso simultáneo del pico de NAA (neuronal) en las regiones cerebrales más afectadas por la EA puede tener una eficacia diagnóstica próxima al 80%, que puede superarse si se añade una reducción de GLX (marcador glutamatérgico, en sustancia gris).

En el DCLG que corresponde a la fase clínica inicial de una EA ya pueden aparecer alteraciones de τ y βA_{42} en LCR, o de isoprostano F2, o del pico de mI en ERM. Las pruebas son menos sensibles en este estadio, pero su presencia, junto con la de otros marcadores (neuropsicológicos, de neuroimagen o genéticos) puede predecir el desarrollo de demencia tipo EA. Una cuestión objeto de debate es la conveniencia o no de indagar en la actualidad marcadores de EA en los pacientes con DCLG, teniendo en cuenta la eficacia limitada de los tratamientos disponibles y el coste de las pruebas necesarias para obtenerlos.

Bibliografía

1. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease: Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18(supl. 4):S1-S2.
2. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, y cols.: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), part II: standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41:479-486.
3. Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-259.
4. The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group: Consensus report of the working group on: Molecular and biochemical markers of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1998; 19:109-116.

5. Ferrarese C, di Luca M: Biological markers in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24:191-193.
6. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Diehl J, y cols.: Tau and Abeta42 protein in CSF of patients with frontotemporal degeneration. *Neurology* 2002; 58:1622-1628.
7. Nagga K, Gottfries J, Blennow K, y cols.: Cerebrospinal fluid phospho-tau, total tau and beta-amyloid 1-42 (Abeta 1-42) in the differentiation between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14:183-190.
8. Csernansky JG, Miller JP, McKeel D, y cols.: Relationships among cerebrospinal fluid biomarkers in dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16:144-149.
9. Sjogren M, Minthon L, Davidsson P, y cols.: CSF levels of tau, beta-amyloid (1-42) and GAP-43 in frontotemporal dementia, other types of dementia and normal aging. *J Neural Transm* 2000; 107:563-579.
10. Parnetti L, Lanari A, Amici S, y cols.: CSF phosphorylated tau is a possible marker for discriminating Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies. Phospho-tau International Study Group. *Neurol Sci* 2001; 22:77-78.
11. Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, y cols.: Differential diagnosis of Alzheimer disease with cerebrospinal fluid levels of tau protein phosphorylated at threonine 231. *Arch Neurol* 2002; 59:1267-1272.
12. Montine TJ, Kaye JA, Montine KS, y cols.: Cerebrospinal fluid Abeta 42, tau and f2-isoprostane concentrations in patients with Alzheimer disease, other dementias, and in age-matched controls. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:510-512.
13. Pratico D, Clark CM, Lee VM, y cols.: Increased 8,12-iso-iPF2alpha-VI in Alzheimer's disease: correlation of a noninvasive index of lipid peroxidation with disease severity. *Ann Neurol* 2000; 48:809-812.
14. Montine TJ, Beal MF, Cudkowicz ME, y cols.: Increased CSF F2-isoprostane concentration in probable AD. *Neurology* 1999; 52:562-565.
15. Roberts LJ, Quinn JF, Milatovic D, y cols.: Peripheral F2-isoprostanes and F4-neuroprostanes are not increased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2002; 52:175-179.
16. Tuppo EE, Forman LJ, Spur BW, y cols.: Sign of lipid peroxidation as measured in the urine of patients with probable Alzheimer's disease. *Brain Res Bull* 2001; 54:565-568.
17. Bar KJ, Franke S, Wenda B, y cols.: Pentosidine and N(varepsilon)-(carboxymethyl)-lysine in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging* 2003; 24:333-338.
18. Meli M, Perier C, Ferron C, y cols.: Serum pentosidine as an indicator of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2002; 4:93-96.
19. Seidl R, Schuller E, Cairns N, y cols.: Evidence against increased glycooxidation in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1997; 232:49-52.
20. Kimura T, Ikeda K, Takamatsu J, y cols.: Identification of advanced glycation end products of the Maillard reaction in Pick's disease. *Neurosci Lett* 1996; 219:95-98.
21. Sáez-Valero J, Small DH: Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase glycoforms are biomarkers of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2001; 3:323-328.
22. Sáez-Valero J, Mok SS, Small DH: An unusually glycosylated form of acetylcholinesterase is a CSF biomarker for Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2000; 176(supl.):49-52.
23. Sáez-Valero J, Small DH: Altered glycosylation of cerebrospinal fluid butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease. *Brain Res* 2001; 889:247-250.
24. Sáez-Valero J, Barquero MS, Marcos A, y cols.: Altered glycosylation of acetylcholinesterase in lumbar cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:664-667.

25. Sáez-Valero J, Sberna G, McLean CA, y cols.: Molecular isoform distribution and glycosylation of acetylcholinesterase are altered in brain and cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1999; 72:1600-1608.
26. Morgan C, Bugueno MP, Garrido J, y cols.: Laminin affects polymerization, depolymerization and neurotoxicity of Abeta peptide. *Peptides* 2002; 23:1229-1240.
27. Morgan C, Inestrosa NC: Interactions of laminin with the amyloid beta peptide. Implications for Alzheimer's disease. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34:597-601.
28. Castillo GM, Lukito W, Peskind E, y cols.: Laminin inhibition of beta-amyloid protein (Abeta) fibrillogenesis and identification of an Abeta binding site localized to the globular domain repeats on the laminin a chain. *J Neurosci Res* 2000; 62:451-462.
29. Palu E, Liesi P: Differential distribution of laminins in Alzheimer disease and normal human brain tissue. *J Neurosci Res* 2002; 69:243-256.
30. Matsuda K, Tashiro K, Hayashi Y, y cols.: Measurement of laminins in the cerebrospinal fluid obtained from patients with Alzheimer's disease and vascular dementia using a modified enzyme-linked immunosorbent assay. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14:113-122.
31. Kennard ML, Feldman H, Yamada T, y cols.: Serum levels of the iron binding protein p97 are elevated in Alzheimer's disease. *Nat Med* 1996; 2:1230-1235.
32. Feldman H, Gabathuler R, Kennard M, y cols.: Serum p97 levels as an aid to identifying Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2001; 3:507-516.
33. Kim DK, Seo MY, Lim SW, y cols.: Serum melanotransferrin, p97 as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25:84-90.
34. Widner B, Leblhuber F, Walli J, y cols.: Tryptophan degradation and immune activation in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2000; 107:343-353.
35. Leblhuber F, Walli J, Demel U, y cols.: Increased serum neopterin concentrations in patients with Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:429-431.
36. Hull M, Pasinetti GM, Aisen PS: Elevated plasma neopterin levels in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Dis* 2000; 14:228-230.
37. Irie-Sasaki J, Sasaki T, Penninger JM: CD45 regulated signaling pathways. *Curr Top Med Chem* 2003; 3:783-796.
38. Tan J, Town T, Mori T, y cols.: CD45 opposes beta-amyloid peptide-induced microglial activation via inhibition of p44/42 mitogen-activated protein kinase. *J Neurosci* 2000; 20:7587-7594.
39. Ikeda T, Yamamoto K, Takahashi K, y cols.: Immune system-associated antigens on the surface of peripheral blood lymphocytes in patients with Alzheimer's disease. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83:444-448.
40. Tan J, Town T, Abdullah L, y cols.: CD45 isoform alteration in CD4 + T cells as a potential diagnostic marker of Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol* 2002; 132:164-172.
41. Borroni B, Akkawi N, Martini G, y cols.: Microvascular damage and platelet abnormalities in early Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2002; 203-204:189-193.
42. Borroni B, Volpi R, Martini G, y cols.: Peripheral blood abnormalities in Alzheimer disease: evidence for early endothelial dysfunction. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16:150-155.
43. Squitti R, Lupoi D, Pasqualetti P, y cols.: Elevation of serum copper levels in Alzheimer's disease. *Neurology* 2002; 59:1153-1161.

44. Ozcankaya R, Delibas N: Malondialdehyde, superoxide dismutase, melatonin, iron, copper, and zinc blood concentrations in patients with Alzheimer disease: cross-sectional study. *Croat Med J* 2002; 43: 28-32.
45. Kantarci K, Xu Y, Shiung MM, y cols.: Comparative diagnostic utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14:198-207.
46. Kantarci K, Smith GE, Ivnik RJ, y cols.: ¹H magnetic resonance spectroscopy, cognitive function, and apolipoprotein E genotype in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8:934-942.
47. Block W, Traber F, Flacke S, y cols.: In-vivo proton MR-spectroscopy of the human brain: Assessment of N-acetylaspartate (NAA) reduction as a marker for neurodegeneration. *Amino Acids* 2002; 23: 317-323.
48. Dixon RM, Bradley KM, Budge MM, y cols.: Longitudinal quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the hippocampus in Alzheimer's disease. *Brain* 2002; 125(Pt 10):2332-2341.
49. Block W, Jessen F, Traber F, y cols.: Regional N-acetylaspartate reduction in the hippocampus detected with fast proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59:828-834.
50. Schuff N, Capizzano AA, Du AT, y cols.: Selective reduction of N-acetylaspartate in medial temporal and parietal lobes in AD. *Neurology* 2002; 58:928-935.
51. Engelhardt E, Moreira DM, Laks J, y cols.: Doença de Alzheimer e espectroscopia por ressonância magnética do hipocampo. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59:865-870.
52. Jessen F, Block W, Traber F, y cols.: Decrease of N-acetylaspartate in the MTL correlates with cognitive decline of AD patients. *Neurology* 2001; 57:930-932.
53. Huang W, Alexander GE, Chang L, y cols.: Brain metabolite concentration and dementia severity in Alzheimer's disease: a ¹H-MRS study. *Neurology* 2001; 57:626-632.
54. Catani M, Cherubini A, Howard R, y cols.: (1)H-MR spectroscopy differentiates mild cognitive impairment from normal brain aging. *Neuroreport* 2001; 12:2315-2317.
55. Catani M, Mecocci P, Tarducci R, y cols.: Proton magnetic resonance spectroscopy reveals similar white matter biochemical changes in patients with chronic hypertension and early Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1707-1710.
56. Antuono PG, Jones JL, Wang Y, y cols.: Decreased glutamate + glutamine in Alzheimer's disease detected in vivo with ¹H-MRS at 0.5 T. *Neurology* 2001; 56:737-742.
57. Hattori N, Abe K, Sakoda S, y cols.: Proton MR spectroscopic study at 3 Tesla on glutamate/glutamine in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2002; 13:183-186.
58. Robles A, del Ser T, Alom J, y cols., y Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología, con el refrendo del Comité Científico de la Sociedad Española de Neurología: Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2002; 17:17-32.
59. Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, y cols.: Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2002; 59:1729-1734.
60. Buerger K, Teipel SJ, Zinkowski R, y cols.: CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. *Neurology* 2002; 59:627-629.

61. Andreasen N, Minthon L, Vanmechelen E, y cols.: Cerebrospinal fluid tau and Abeta 42 as predictors of development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Neurosci Lett* 1999; 273:5-8.
62. Pratico D, Clark CM, Liun F, y cols.: Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59:972-976.
63. Kantarci K, Jack CR Jr, Xu YC, Campeau NG, O'Brien PC, Smith GE, y cols.: Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A ¹H MRS study. *Neurology* 2000; 55: 210-217.

Capítulo 15

El consejo genético en la enfermedad de Alzheimer: aspectos éticos

J. L. MOLINUEVO
A. VILLAR
R. BLESA

Resumen

Actualmente existen técnicas biológicas complejas a disposición del profesional de la medicina que permiten realizar estudios genéticos y moleculares inimaginables hasta hace pocos años. La aparición de nuevas técnicas moleculares debe implicar una revisión de nuestras nociones éticas, pues en ocasiones se tiende a equiparar la viabilidad técnica con el derecho legal y moral de su aplicación. En este sentido, la capacidad técnica no confiere el derecho inmediato de realizar un procedimiento biológico. Los valores humanos y la responsabilidad ética y moral deben de tenerse en cuenta a la hora de resolver los dilemas que conciernen al origen biológico de la naturaleza humana: nuestros genes. En este ensayo revisaremos el estado actual de la genética de la enfermedad de Alzheimer, el punto de vista ético de la comunidad científica sobre el consejo genético; presentaremos nuestro programa de consejo y asesoramiento genético para la enfermedad de Alzheimer, así como los principios éticos aplicados en el mismo. Finalmente expondremos algunos dilemas éticos que deben ser resueltos en un futuro cercano.

Introducción

Los dilemas y conflictos éticos que genera el cuidado, tratamiento y el manejo al final de la vida de las personas afectas de demencia son fuente de preocupación y diálogo entre los miembros de la comunidad médica¹. Los avances recientes en la genética de la enfermedad de Alzheimer (EA) han supuesto la aparición en este campo de estudio de nuevas incertidumbres y dile-

mas éticos. La genética clínica es vista como una especialidad clave que será capaz de solucionar muchos problemas biológicos referentes a la naturaleza humana y de dar respuesta terapéutica a enfermedades incurables. Los profesionales sanitarios están preocupados por el potencial de estas técnicas y por la capacidad de explotación de la investigación genética. Asimismo, la sociedad tiende a equiparar viabilidad técnica con el derecho legal y moral de su aplicación. No obstante, esta ecuación no es tan sencilla y los valores humanos tienen que tenerse en cuenta a la hora de resolver dilemas que conciernen al origen biológico de nuestra naturaleza: los genes. En este ensayo revisaremos el estado actual de la genética en la EA, el punto de vista ético de la comunidad científica sobre el consejo genético, presentaremos nuestro programa de consejo y asesoramiento genético para la EA familiar de inicio precoz, así como los principios éticos que lo rigen. Finalmente expondremos algunos dilemas éticos que deben ser resueltos en un futuro próximo.

El estado actual del análisis y el consejo genético en la enfermedad de Alzheimer

La EA es una enfermedad de etiología compleja que desde un punto de vista genético puede definirse como heterogénea, al poder presentarse con un patrón familiar o esporádico. La EA se asocia a tres genes determinantes o causantes de la misma²⁻⁷ y a un gen de susceptibilidad o de riesgo⁸. La edad de inicio de la EA varía ampliamente, y ésta es la base para clasificarla en enfermedad de inicio precoz o tardío, siendo el punto de corte habitual los 60 o los 65 años. Mientras que en la patogénesis de la EA de inicio tardío, la presentación más frecuente, se involucran varios factores genéticos de susceptibilidad y ambientales, la EA de inicio precoz autosómica dominante, que representa menos del 5% de los casos, se considera que presenta una fuerte carga genética. En este sentido, las mutaciones en los tres genes identificados como causantes de la EA autosómica dominante de inicio precoz son el gen de la proteína precursora de amiloide (APP) y los genes de las presenilinas 1 (PSEN1) y 2 (PSEN2)^{2,3}.

La población que solicita consejo genético de la EA no presenta un fenotipo homogéneo. Además de incluir pacientes con EA autosómico dominante de inicio precoz, también solicitan consejo personas que presentan una EA de inicio precoz sin un patrón hereditario (esporádico) o con un patrón de herencia familiar no autosómica dominante, o casos de EA familiar con un patrón autosómico dominante pero de inicio tardío. La contribución real de las mutaciones de APP y PSEN en la génesis de la EA autosómica dominante de inicio precoz es un tema, a su vez, de considerable controversia. Mientras en algunos estudios^{5,7} prácticamente todos los casos podrían ser explicados por mutaciones en estos tres genes, otros^{3,4} encuentran una baja frecuencia de mutación, lo cual sugiere la implicación de otros factores genéticos. Dado que no en todas las familias con un patrón autosómico dominante de inicio precoz se encuentran mutaciones patógenas, los individuos con este perfil deben ser informados de que hay un 30% de posibilidad con los conocimientos actuales que no se encuentre la mutación causal. Asimismo, desde el punto de vista del consejo genético, está actualmente aceptado que las mutaciones en los genes de la APP y PSEN 1, cuando se encuentran, tienen una penetrancia de prácticamente el 100%,

mientras que la penetrancia en la PSEN 2 no está tan bien definida. La edad de presentación de las familias que presentan mutaciones en estos genes se acepta como precoz (inicio antes de los 60 años), si bien es cierto que el inicio varía de un gen a otro: la edad de aparición en las familias con mutaciones del gen de la PSEN1 es la más precoz (44,8 años), y las de la PSEN 2, la más tardía (54,9 años), siendo la edad de presentación en las familias con mutaciones de la APP intermedia. Este conocimiento representa la base biológica que sustenta el análisis y consejo genético de las familias con EA de inicio precoz. En este sentido, la imprecisa información que aún poseemos acerca de la biología de la enfermedad confiere una dificultad añadida cuando se asesora a estas familias.

Entre los factores genéticos de susceptibilidad, el alelo $\epsilon 4$ de APOE se ha relacionado con un incremento del riesgo para EA familiar y esporádica de inicio precoz y tardío⁸. El gen de la APOE es, por tanto, un gen de susceptibilidad que, aunque confiere un aumento de riesgo, no predice la aparición de la EA en individuos asintomáticos. Este tópico es muy relevante, desde el momento en que muchos descendientes de EA consideran erróneamente al genotipo APOE como predictivo, dándole el mismo valor que a los genes determinantes.

Varios grupos de profesionales han desarrollado normas de consenso para clarificar los usos potenciales del análisis genético en la EA⁹⁻¹². Todos estos grupos coinciden en que actualmente la determinación del genotipo APOE para el consejo genético y la predicción del diagnóstico en base a ello en descendientes sanos no es recomendable. Por el contrario, existe acuerdo en que no hay razón ética para negar análisis genético en la EA precoz autosómica dominante, tanto para realizar el diagnóstico sintomático como el predictivo. En este sentido, cuestiones éticas relacionadas con el análisis genético para la EA autosómica dominante de inicio precoz son similares a las relativas a la enfermedad de Huntington (EH). Se aconseja que los individuos pertenecientes a familias con EA de inicio precoz se adhieran a programas que incluyan un consentimiento informado formal, proporcionen un consejo pretest y postest por profesionales cualificados, mantengan estrecha confidencialidad y establezcan el valor predictivo del test. En resumen, la declaración de consenso sobre el consejo genético en la EA coinciden que es aceptable realizar consejo genético a los individuos pertenecientes a familias de inicio precoz con un patrón de herencia autosómico dominante, siempre que el programa de asesoramiento disponga de una metodología apropiada⁹⁻¹².

La exposición previa representa la guía para iniciar el análisis genético en la EA; sin embargo, los dilemas éticos reales aparecen cuando se inicia el consejo, como veremos a continuación.

PICOGEN: programa de asesoramiento y consejo genético para la EA familiar de inicio precoz

A lo largo de la pasada década se han identificado mutaciones patógenas en tres genes capaces de producir una EA familiar de inicio precoz. Aunque la gran mayoría de casos de pacientes con EA no son consecuencia de una mutación en un gen y que los casos de EA genéticamente determinada representan un pequeño porcentaje, la identificación de estas mutaciones puede ser útil para efectuar el consejo genético de los familiares sanos pertenecientes a las familias afectas.

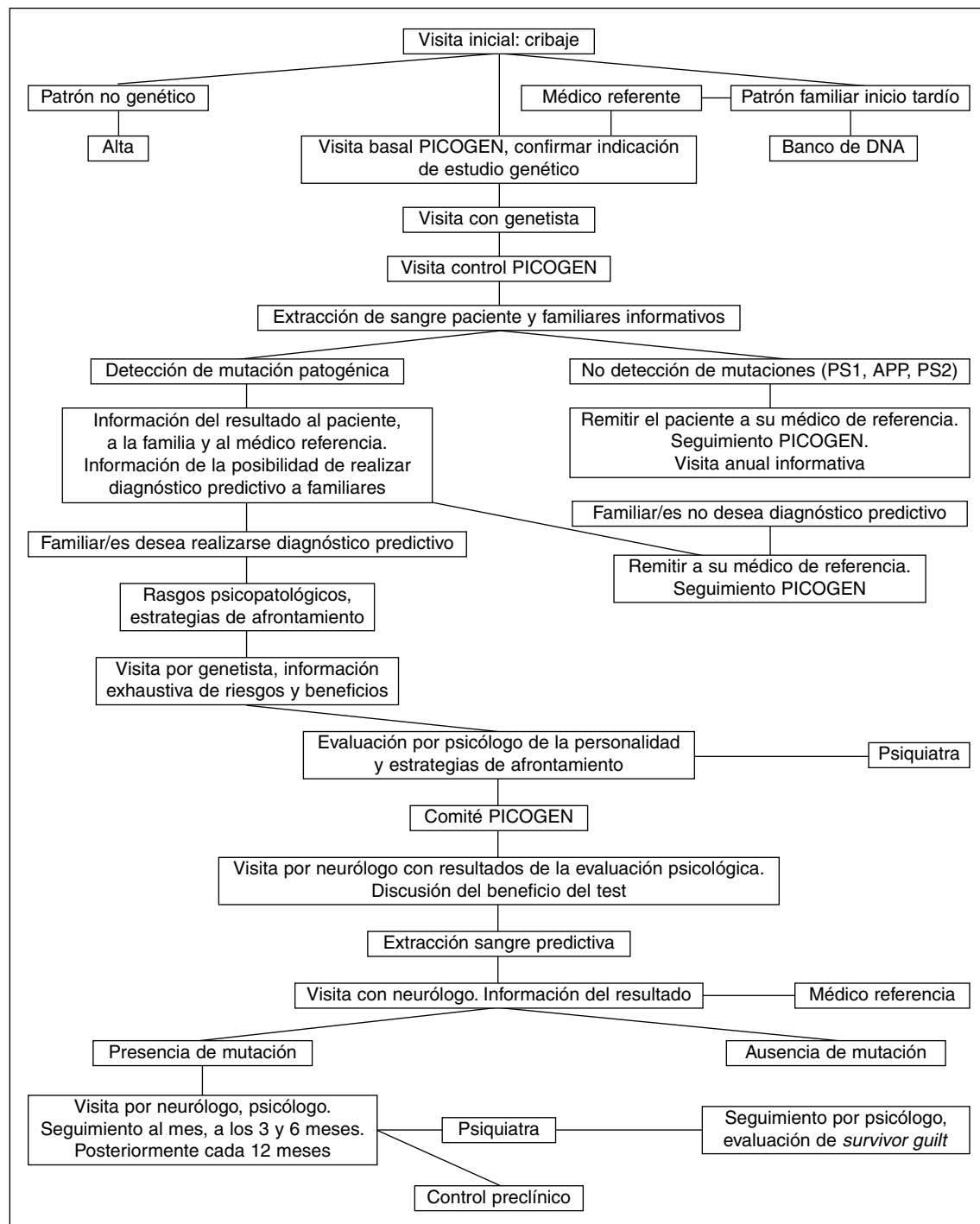


Figura 1 Algoritmo de trabajo PICOGEN.

La utilidad y las consecuencias psicológicas del consejo genético y del análisis predictivo en la EA son actualmente desconocidas, si bien la positiva experiencia del consejo genético realizado para la EH sugiere que podría generar beneficios psicológicos a los familiares sanos que reciban este asesoramiento¹³. Los positivos resultados obtenidos tras el consejo en la EH, junto con el deseo de los parientes sanos pertenecientes a familias de riesgo de ser aconsejados, la necesidad de establecer programas multidisciplinarios, la necesidad de investigar las consecuencias psicológicas y la necesidad de hacer frente a algunas cuestiones éticas y sociales, nos impulsaron a iniciar un programa multidisciplinar de consejo genético para la EA autosómica dominante de inicio precoz.

Nuestro programa de consejo genético se desarrolla a través de un estricto protocolo multidisciplinar que sigue las pautas utilizadas para el consejo genético en la EH y que está aprobado por nuestro comité ético local (fig. 1). En breve, los sujetos son aconsejados por un genetista y un neurólogo en dos visitas diferentes. Éstas se efectúan una vez el familiar sano ha efectuado una solicitud individual, confidencial y autónoma de realizarse el análisis predictivo. Los individuos son, asimismo, valorados y asesorados por un psicólogo y un psiquiatra y reaconsejados después. Si los profesionales implicados en el programa consideran que el individuo está preparado, se realiza una discusión riesgo/beneficio con el mismo, y se realiza el análisis tras firmar el consentimiento informado. Todo este procedimiento dura como mínimo tres meses, lo cual permite al sujeto realizar las consultas oportunas y cambiar de opinión. Las mutaciones se detectan siguiendo un protocolo definido, descrito por nuestro grupo en artículos previos¹⁵. Los resultados se dan siempre directamente al sujeto afecto, aconsejándose la presencia de un acompañante o familiar cercano. Nuestro programa de seguimiento posttest lo realiza un neurólogo, un psicólogo y un psiquiatra, e incluye visitas periódicas, psicoterapia y tratamiento farmacológico si se precisa. Las consecuencias psicológicas, nivel de ansiedad, nivel de depresión y calidad de vida se miden con cuestionarios validados antes de la visita de consejo y dos semanas, tres meses, seis meses y un año después de exponer la información.

Este estricto algoritmo de trabajo es esencial a la hora de cumplir todos los principios éticos que rigen el consejo genético de enfermedades incurables, especialmente cuando existe inquietud social. Por tanto, en la siguiente parte nos referiremos a los principios éticos que siguen el consejo genético y PICOGEN.

Principios éticos que rigen el consejo genético

Cualquier decisión médica genera consecuencias para el paciente y la sociedad. La práctica médica debe, por tanto, llevarse a cabo bajo la guía de los siguientes principios éticos: autonomía, beneficencia, no maleficencia, justicia, integridad y vulnerabilidad¹⁶. Existe una creciente demanda de consejo genético entre los familiares sanos de pacientes con EA, y, por consiguiente, debe ser regido por los mismos principios éticos. En este sentido, los principios éticos que deben sostener los programas de consejo genético son autonomía (autodeterminación), beneficencia (eficacia) y no maleficencia (seguridad). Estos principios éticos se basan en normas

éticas que han gobernado las decisiones médicas desde el pasado siglo. No obstante, existe en la actualidad un cambio de énfasis en estos principios. Durante el inicio del siglo XX el principio de beneficencia regía el comportamiento de los médicos, si bien en la actualidad, desde que la autodeterminación ha crecido como un derecho fundamental del individuo, rige el principio de autonomía. Como argumentaremos más adelante, esto es especialmente importante en los programas de consejo genético de enfermedades incurables.

El principio ético de beneficencia hace referencia al beneficio obtenido por el paciente y a la eficacia de la intervención. Actualmente no hay tratamiento etiológico para la EA; por tanto, los potenciales beneficios del análisis predictivo son incrementar la precisión del diagnóstico, precisar la identificación de pacientes de riesgo, disminuir la ansiedad de la incertidumbre, permitir la introducción precoz de intervenciones preventivas y ayudar a preparar al individuo y a su familia para el inicio de la enfermedad. La mayoría de estos posibles beneficios son relativos y dependen de las actitudes, creencias, personalidad, carácter e incluso de la espiritualidad del individuo. Los programas de consejo genético, en nuestro caso el PICOGEN, deben asegurar la beneficencia a través de un programa de seguimiento pluridisciplinar postest. Este programa de seguimiento trata de ayudar al individuo a organizar sus asuntos personales, familiares y profesionales; a prepararle para el advenimiento de la enfermedad; a homogenizar las posturas personales y familiares; a mejorar la comunicación intrafamiliar y con los profesionales implicados, y ocasionalmente a tomar ciertas decisiones acerca de la enfermedad antes del inicio de la misma: tratamientos, manejo del estado avanzado de la enfermedad y, finalmente, sobre la muerte y el deseo de vivir. Esta intervención, junto con el abordaje psicológico si fuera necesario, debería generar similares beneficios psicológicos a los observados en la EH¹³. Los beneficios psicológicos del consejo genético dependen, por tanto, de cada individuo, de su carácter, personalidad y probablemente del nivel de ansiedad generado por la incertidumbre. En este sentido, el participante que decide entrar en este tipo de programas y que puede llegar a beneficiarse de ellos probablemente pertenece a un subgrupo seleccionado de la población de riesgo. Este factor implica un nexo directo con el principio que rige el programa: autonomía.

La autonomía es el principio ético que atañe a la libertad individual, la toma de decisiones personales y la autodeterminación. Como se menciona previamente, en la actualidad es el principio más importante de la práctica médica y es el que rige el consejo genético y el PICOGEN. Autonomía debe regir estos programas, dado que la decisión de saber o no saber debe tomarse individualmente, y el beneficio potencial del programa está mediatizado a través de esta toma de decisión personal. La autonomía se asegura por la autosolicitud del consejo, por la permanente posibilidad de cambiar la decisión, por la confidencialidad y por el estricto proceso de consentimiento informado.

El consentimiento informado es en ocasiones valorado como el único requisito para que la práctica médica sea ética y autónoma, si bien el consentimiento informado es necesario, pero no suficiente, para la ética práctica médica. El consentimiento informado implica, asimismo, la obligación de respetar las personas y sus decisiones autónomas. El papel del consentimiento informado es especialmente delicado en pacientes afectados de demencia, ya que el grado de su deterioro cognitivo varía significativamente, tanto entre individuos como en el mismo sujeto a

lo largo del tiempo, y quizá no sean plenamente competentes a la hora de aceptar o rechazar las acciones propuestas. En este sentido, el consentimiento competente es esencial para justificar la participación de sujetos en estudios genéticos que pronostiquen la aparición de enfermedades incurables. La competencia es el concepto central en la toma de decisiones en la práctica médica, permitiendo a los individuos manifestar su autonomía y su derecho a decidir por ellos mismos. Esto es especialmente delicado cuando las decisiones no sólo afectan al deterioro individual, sino también a todos los descendientes sanos, que pueden compartir la misma carga genética. Si a una persona no se la considera competente, un representante legal autorizado, normalmente la pareja, puede autorizar que se le haga el análisis genético, siempre y cuando las decisiones del representante coincidan con los criterios de consentimiento competente, informado y voluntario. Esta situación puede generar importantes dilemas éticos. Por ejemplo, ¿puede la pareja decidir sobre un análisis genético que es irrelevante para la salud del individuo afecto, pero potencialmente relevante para sus descendientes sanos, que carecen de la capacidad legal de elegir? La competencia y la sustitución de la toma de decisión de los pacientes incompetentes debe ser analizada y determinada en el contexto personal e individual de los pacientes, teniendo en cuenta sus aspectos sociales, interacciones familiares y tradiciones sociales. El abordaje y el algoritmo para la toma de decisiones de una familia del norte de Europa puede ser muy diferente de los de una familia mediterránea. Además de la autonomía, la dignidad tiene que estar presente en los protocolos de consejo, cumpliendo el derecho a ser totalmente respetada. Este continuo respeto incluye privacidad y confidencialidad, libertad a cambiar su visión, derecho a recibir nueva información, a controlar su bienestar y a reconocer la contribución de los sujetos a la investigación clínica.

El principio ético de no maleficencia está relacionado con el no perjuicio o no dañar y se corresponde con el refrán hipocrático *primum non nocere*. La necesidad de un ratio riesgo-beneficio favorable, aunque es importante para todos los tipos de práctica médica, es especialmente relevante cuando la enfermedad prevista es incurable y, por tanto, la predicción no tiene claros beneficios. Éste es el caso del consejo genético en las enfermedades neurodegenerativas, en las que los riesgos potenciales de los participantes individuales deben minimizarse y los beneficios potenciales realzarse. En este sentido, los programas de consejo genético deben asegurar el cumplimiento de la no maleficencia a través de asesoramiento psicológico y psiquiátrico, confirmando períodos de revisión de las decisiones individuales antes de realizarse el análisis genético y a través de la utilización de múltiples medidas psicológicas. En este sentido, cuando un participante no está preparado para afrontar el análisis predictivo se le debe ofrecer ayuda psicológica antes de realizar la determinación.

Hemos revisado los principios éticos mayores que tienen que estar presentes en un programa de consejo genético para tener unos estándares mínimos de calidad. En la siguiente sección presentaremos algunas cuestiones no resueltas que probablemente serán relevantes en un futuro cercano.

Futuros asuntos éticos

Hemos mencionado anteriormente una situación familiar que no será extraña en un futuro, y que evidencia la existencia de lo que hemos llamado «discordancia ético-legal». Esta situación puede darse cuando la pareja decide sobre un análisis genético que es irrelevante para ella y para la salud del individuo afecto, pero potencialmente relevante para los descendientes sanos, quienes, además, no tienen el derecho legal de escoger. El derecho y la ética presentan paradigmas de decisión diferentes sobre las medidas que se deben aplicar en las decisiones médicas. Normalmente no hay conflicto de interés entre los diferentes miembros de una familia, pero esta posible situación en la que el representante legal es responsable de la decisión puede generar una considerable discriminación de los individuos potencialmente afectados, los que, además, no serán capaces de tomar una decisión autónoma. Desde un punto de vista ético los individuos que pueden estar afectados deberían tener el derecho autónomo de participar en la decisión de conocer si su enfermedad familiar está genéticamente determinada. Esto enlaza con el tema del consentimiento informado: ¿deberían todos los individuos potencialmente afectados participar en el consentimiento informado en el momento de realizar el análisis genético al individuo afecto? En la actualidad no es necesario tener el consentimiento de toda la familia, pues el hecho de que unos miembros no deseen saberlo no debe impedir el derecho de saberlo de otros miembros. No obstante y en base al principio de autonomía, todos los miembros de la familia deberían ser informados y asesorados sobre la posibilidad de realizar un análisis predictivo, dado que si la enfermedad presente en su familia está genéticamente determinada deberían ser capaces de decidir individualmente si ellos quieren o no someterse al mismo.

El diagnóstico prenatal es, a su vez, origen de numerosos dilemas éticos. Recientemente ha sido publicado el primer caso de selección embrionaria en una mujer afecta de EA determinada genéticamente²¹. La fecundación *in vitro*, combinada con el análisis previo del DNA y cariotipo de una sola célula del embrión, permite implantar embriones libres de enfermedades genéticas. Ésta es una clara situación que es técnicamente posible, pero que genera múltiples dilemas éticos²². Mucha gente cree en la libertad de reproducción y acepta que es ético concebir hijos libres de enfermedades genéticas. Ello es plenamente correcto, pero debemos recordar que el derecho de reproducción también lleva asociadas responsabilidades. La responsabilidad de la maternidad no puede ser plenamente cumplida en este caso, al fallecer la madre tempranamente. Asimismo, el recién nacido sufriría durante la adolescencia las consecuencias indirectas de esta enfermedad neurodegenerativa al observarla en su madre. Las consecuencias psicológicas sobre el recién nacido deberían tenerse también en cuenta antes de decidir la concepción. Tomando las responsabilidades de beneficencia y no maleficencia seriamente, y más allá del derecho individual de reproducción, implica considerar los derechos y responsabilidades hacia un recién nacido (futura existencia humana) y analizar con gran detalle con los futuros padres todos los posibles beneficios y perjuicios de todos los individuos implicados, incluido el futuro recién nacido.

Estos temas sin respuesta evidencian la actual necesidad y responsabilidad de los profesionales de la salud y la bioética de desplazarse más allá de supuestos individuales y subjetivos para

poder ayudar a los pacientes y a la sociedad a entender la magnitud de los cambios morales que la raza humana tiene que afrontar al inicio de este milenio.

Bibliografía

1. Hughes JC, Hope T, Savulescu J, Ziebland S: Carers, ethics and dementia: a survey and review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17:35-40.
2. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, y cols.: Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer disease. *Nature* 1991; 349:704-709.
3. Cruts M, van Duijn CM, Backhovens H, y cols.: Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a population-based study of presenile Alzheimer disease. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 43-51.
4. Rogaeva EA, Fafel KC, Song YQ, y cols.: Screening for PS1 mutations in a referral-based series of AD cases: 21 novel mutations. *Neurology* 2001; 57:621-625.
5. Finckh U, Müller-Thomsen T, Mann U, y cols.: High prevalence of pathogenic mutations in patients with early-onset dementia detected by sequence analysis of four different genes. *Am J Hum Genet* 2000; 66:110-117A.
6. Arango D, Cruts M, Torres O, y cols.: Systematic genetic study of Alzheimer Disease in Latin America: Mutation frequencies of the Amyloid β Precursor protein and Presenilin genes in Colombia. *Am J Med Genet* 2001; 103:138-143.
7. Champion D, Dumanchin C, Hannequin D, y cols.: Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet* 1999; 65:664-670.
8. Van Duijn C, de Knijff P, Cruts M, y cols.: Apolipoprotein E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 1994; 7:74-78.
9. Post SG, Whitehouse PJ, Binstock RH, y cols.: The clinical introduction of genetic testing for Alzheimer's disease, an ethical perspective. *JAMA* 1997; 277:832-836.
10. Brodaty H, Conneally M, Gauthier S, y cols.: Consensus statement for predictive testing for Alzheimer's disease. *Alzheimers Disease and Related Disorders* 1995; 182-187.
11. Liddell MB, Lovestone S, Owen MJ: Genetic risk of Alzheimer's disease: advising relatives. *British J Psych* 2001; 178:7-11.
12. AGS Ethics Committee: Genetic testing for late onset AD. *JAGS* 2001; 49:225-226.
13. Wiggins S, Whyte P, Huggins M, y cols.: The psychological consequences of predictive testing for Huntington's disease. *New Engl J Med* 1992; 327:1401-1405.
14. Fox S, Bloch M, Fahy M, Hayden MR: Predictive testing in Huntington's disease. Description of a pilot project in British Columbia. *Am J Med Genet* 1989; 32:211-216.
15. Lleo A, Blesa R, Queralt R, y cols.: Frequency of mutations in the presenilin and amyloid precursor protein genes in early-onset Alzheimer disease in Spain. *Arch Neurol* 2002; 59:1759-1763.
16. Beauchamp TL, Childress J: *Principles of Biomedical Ethics*. Nueva York: NY Oxford University Press, 2001; cap. 3.
17. Dyer AR: The ethics of human genetic intervention: a postmodern perspective. *Exp Neurol* 1997; 144: 168-172.

18. Ezekiel E, Wendler D, Grady C: What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000; 283:2701-2711.
19. Dresser R: Mentally disabled research subjects: The enduring policies issues. *JAMA* 1996; 276:67-72.
20. Grisso T, Appelbaum PS: *Assessing competence to consent to treatment: a guide for physicians and other health professionals*. Nueva York: Oxford University Press, 1998.
21. Verlinsky Y, Rechitsky S, Verlinsky O, Masciangelo C, Lederer K, Kuliev A: Preimplatation diagnosis for early onset Alzheimer disease caused by V717L mutation. *JAMA* 2002; 287:1018-1021.
22. Towner D, Springer Loewy R: Ethics of preimplatation diagnosis for a woman destined to develop early onset Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287:1038-1040.

Sección 5

El diagnóstico diferencial

Moderador: TEODORO DEL SER QUIJANO

Es sorprendente que todavía hoy, cuando ya existen criterios diagnósticos consensuados para todas las enfermedades demenciantes de las personas mayores, en todas las series de casos con diagnóstico clínico de Alzheimer con comprobación necrópsica que se publican aparecen diagnósticos neuropatológicos distintos de los previstos en proporción variable (demencia con cuerpos de Lewy, vascular, frontotemporal, con cuerpos argirófilos, etc.). De ahí que se haya pedido a dos experimentados neurólogos y a un geriatra que presenten de manera refinada el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer dentro de lo que es clínicamente posible en el momento actual. Los tres han cumplido excelentemente con el ruego.

LOS EDITORES

Capítulo 16

Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer

T. DEL SER

La enfermedad de Alzheimer (EA) se considera que es una enfermedad degenerativa cerebral caracterizada clínicamente por una demencia de evolución lentamente progresiva, y patológicamente por la existencia de abundantes placas neuríticas y lesiones neurofibrilares en la corteza cerebral¹. Los límites nosológicos de la EA no son tan netos como sería deseable, ya que carecemos todavía de un marcador diagnóstico definitivo y ni siquiera los hallazgos patológicos son totalmente concluyentes, ya que la carga lesional necesaria para producir la enfermedad depende en parte de la edad² y de la eventual asociación de otras lesiones vasculares o degenerativas³.

La EA es la causa más frecuente de demencia en el anciano, por lo que casi siempre debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de los pacientes con deterioro cognitivo. Los criterios actuales más reconocidos para el diagnóstico clínico, NINCDS-ADRDA⁴, ICD 10⁵ y DSM-IV⁶, ofrecen un rendimiento diagnóstico relativamente satisfactorio, más del 90% de aciertos, cuando se aplican en centros especializados en este tipo de patologías, pero cuando se

Tabla 1 Diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer. Validación anatomopatológica⁷

Criterio	N.º de estudios	Valor predictivo +	Valor predictivo -	Sensibilidad	Especificidad
NINCDS-ADRDA probable-posible EA	10	0,84 (0,11)	0,66 (0,16)	0,90 (0,07)	0,56 (0,22)
NINCDS-ADRDA probable EA	5	0,91 (0,08)	0,45 (0,12)	0,65 (0,15)	0,76 (0,20)
DSM-III demencia tipo EA	3	0,86 (0,09)	0,58 (0,16)	0,53 (0,21)	0,88 (0,07)

Los datos son la media y desviación estándar de todos los estudios revisados. Recogida de Chui H y Lee AE.

utilizan en medios clínicos generales los resultados son menos brillantes. Una revisión de la fuerza argumental⁷ muestra que el rendimiento medio de los criterios NINCDS-ADRDA de «probable EA» son poco sensibles para el diagnóstico clínico y epidemiológico y bastante específicos para la investigación (tabla 1).

Las dificultades principales provienen de que estos criterios definen la EA de forma bastante elemental (tabla 2), como una demencia con defectos de memoria predominantes, lentamente progresiva, de aparición en la edad adulta, en la que el examen clínico ha excluido otras causas potenciales de trastorno cognitivo. Algunas de estas causas (como una hidrocefalia, un hematoma subdural crónico, un tumor cerebral, una neoplasia, una deficiencia crónica de vitamina B₁₂, un hipotiroidismo intenso o una patología cerebrovascular grave) se pueden excluir fácilmente mediante pruebas complementarias específicas. En cambio, la exclusión de otras causas, fundamentalmente degenerativas, es más laboriosa y se ha de basar en una ponderación cuidadosa de datos clínicos, neuropsicológicos y complementarios.

Tabla 2 Criterios diagnósticos tradicionales de enfermedad de Alzheimer

Criterios de enfermedad de Alzheimer	NINCDS-ADRDA ⁴	DSM IV ⁵	ICD 10 ⁶
Demencia establecida con test	+	o	o
Deterioro previo	+	+	+
Defectos de memoria	+	+	+
Trastorno del pensamiento	o	o	+
Afasia, apraxia, agnosia o def. ejecutivos	o	+	o
Defectos en dos áreas cognitivas	+	+	+
Alteración actividades de la vida diaria	o	o	+
Alteración del trabajo o vida social	o	+	o
Comienzo entre 40-90 años	+	o	o
Comienzo insidioso	+	+	+
Curso progresivo	+	+	+
Ausencia de:			
Otras causas	+	+	+
Signos focales	+	o	+
Abuso de sustancias	o	+	o
Trastornos de conciencia	+	+	+
Otro trastorno mental mayor	o	+	o

En las dos últimas décadas ha progresado mucho el conocimiento de las demencias degenerativas, se han definido sus rasgos clínicos más peculiares, su perfil evolutivo habitual, sus manifestaciones en las pruebas de neuroimagen estructural y funcional, y en algunas de ellas, como la enfermedad de Huntington⁸, su asociación con alteraciones genéticas específicas. Esto

Tabla 3 Criterios para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer¹³

<p>I. Demencia</p> <p>a) Inicio en la edad adulta. b) Instauración insidiosa a lo largo de meses o años. c) Evolución lentamente progresiva. d) Afectación precoz de la memoria y de la capacidad de aprendizaje, objetivada en la exploración.</p> <p>II. Ausencia, en fases iniciales, de:</p> <p>a) Parkinsonismo. b) Inestabilidad de la marcha y caídas frecuentes. c) Síndrome cerebeloso. d) Síndrome piramidal. e) Alucinaciones visuales. f) Depresión mayor. g) Alteraciones destacadas del comportamiento.</p> <p>III. Exclusión de otras causas de demencia</p> <p>a) A través de las pruebas complementarias estándar. b) Ausencia de ictus reciente (6 meses).</p> <p>IV. Apoyan el diagnóstico</p> <p>a) Alteración en la capacidad de denominar objetos en la fase inicial de la demencia. b) Alteraciones de la comprensión, de la fluidez verbal categorial y de la orientación visuospacial en estadios iniciales. c) Presencia de uno o dos alelos $\epsilon 4$ en el gen que codifica la apolipoproteína E (Apo E). d) Atrofia de los complejos hipocámpicos (región temporomesial) en neuroimagen estructural, mayor que la del resto de la corteza cerebral, en la fase inicial de la demencia. e) Hipometabolismo (PET) o hipoperfusión (SPECT) bilateral cortical temporoparietal. f) Reducción del péptido βA_{42} e incremento de la proteína τ en líquido cefalorraquídeo.</p> <p>V. Cuestionan el diagnóstico</p> <p>a) Predominio de las dificultades en el componente expresivo del lenguaje con respecto a las alteraciones de la comprensión y de otros aspectos semánticos. b) Bradipsiquia intensa en fases iniciales. c) Fluctuaciones acusadas y frecuentes de las funciones cognitivas. d) Parálisis de la mirada vertical. e) Incontinencia urinaria de causa no urológica en la fase inicial de la demencia. f) Atrofia (neuroimagen estructural) o hipoperfusión o hipometabolismo (neuroimagen funcional) exclusiva de lóbulos frontales o/y polos temporales, en estadio intermedio o avanzado de la demencia. g) Electroencefalograma o cartografía cerebral normales en estadios avanzados de la demencia.</p>
--

se ha plasmado en diferentes criterios operativos de diagnóstico clínico para las principales demencias degenerativas no Alzheimer: degeneración frontotemporal⁹, demencia con cuerpos de Lewy¹⁰, parálisis supranuclear progresiva¹¹ y encefalopatías por priones¹².

En la práctica el diagnóstico clínico de la EA requiere un doble proceso: la identificación de una demencia con determinados rasgos clínicos, neuropsicológicos, biológicos y de neuroimagen, junto con la consideración de los datos más característicos de otras demencias degenerativas no Alzheimer que han de excluirse¹³. Este planteamiento está sólo esbozado en los criterios

habituales de diagnóstico clínico de la EA, que *deberían ser actualizados* y enriquecidos con los conocimientos más recientes sobre las enfermedades degenerativas cerebrales. En un trabajo reciente hemos propuesto una actualización de los criterios diagnósticos de EA¹⁴ que puede ser de utilidad en la discusión del diagnóstico diferencial de esta entidad (tabla 3).

La demencia como requisito diagnóstico. Rasgos generales en la enfermedad de Alzheimer

El proceso neurodegenerativo de la EA comienza años antes de que aparezcan sus primeras manifestaciones clínicas¹⁵ y sería deseable poder diagnosticarlo ya en esta fase presintomática, pero carecemos de indicadores fiables para ello. El diagnóstico de la EA sólo puede hacerse en el momento actual cuando el deterioro de las funciones cognitivas es ya manifiesto en forma de demencia con unos rasgos clínicos particulares.

La constatación de un cuadro de demencia es el requisito imprescindible y el primer paso para establecer el diagnóstico de la EA, ya que esta entidad clinicopatológica sólo puede diagnosticarse con seguridad tras la demostración de sus lesiones histopatológicas características, generalmente tras estudio posmortem. Todos los criterios diagnósticos incluyen la clínica de demencia como primera condición⁴⁻⁶.

En la mayoría de los casos de EA, de presentación esporádica, el diagnóstico durante la vida del paciente será sólo de «probable EA»; la certeza diagnóstica la aportará únicamente el examen histopatológico. En ausencia de datos anatomopatológicos, sólo puede hacerse el diagnóstico de certeza en los casos con historia familiar de EA y con demostración en el análisis genético de una de las mutaciones descritas en los genes de la presenilina 1 (cromosoma 14), la presenilina 2 (cromosoma 1) o la proteína precursora del amiloide (cromosoma 21), que producen formas autosómico dominantes de la enfermedad¹⁶.

La demencia de la EA afecta de modo característico y sistemático a la memoria desde sus fases iniciales. Este trastorno cognitivo es, pues, requisito imprescindible en todos los estándares diagnósticos, ya que es más acusado en ella que en otras demencias degenerativas no Alzheimer, como la degeneración frontotemporal¹⁷ o la demencia con cuerpos de Lewy¹⁸. La afectación de la función mnésica y de, al menos, otra área cognitiva debe establecerse mediante pruebas estandarizadas con valores normativos adecuados para la edad y el nivel educativo del paciente, y ha de comprobarse que perturba sus actividades ocupacionales y sociales habituales.

El proceso degenerativo de la EA comienza en la corteza entorrinal y se extiende al hipocampo y la corteza asociativa¹⁹. La información episódica tiene dificultad para acceder a través de la corteza entorrinal a los circuitos límbicos de la memoria, y la manifestación más precoz es la dificultad para establecer nuevas memorias y aprendizajes. Las pruebas de aprendizaje con evocación diferida tienen una gran sensibilidad y especificidad diagnóstica, especialmente el recuerdo facilitado, en el que los sujetos con EA no se benefician de las ayudas²⁰. Este tipo de defecto mnésico es característico de la EA y distinto del que se puede observar en la demencia vascular u otras demencias degenerativas²¹.

La EA se presenta en la edad adulta y los criterios NINCDS-ADRDA establecen sus límites entre los 40 y 90 años, pero ese rango de edad es arbitrario, especialmente en las edades más altas²². En general, las primeras manifestaciones clínicas son más precoces en las formas familiares, pudiendo aparecer antes de los 40 años, y más tardías, generalmente después de los 65 o 70 años pero sin límite de edad, en las formas esporádicas.

El comienzo de la EA es marcadamente insidioso, y es muy difícil de situar en una fecha precisa. A veces puede aparentar un inicio subagudo porque alguna circunstancia hace manifiesta la enfermedad a los observadores que hasta entonces no habían reparado en su existencia, o porque un proceso intercurrente (enfermedad concomitante, traumatismo, ictus, etc.) agrava bruscamente la situación clínica del paciente.

El curso evolutivo de la EA es lento y su avance se percibe en el espacio de meses, pero es sistemáticamente progresivo y, hoy por hoy, no es posible detenerlo ni corregirlo. En algunos casos se pueden observar detenciones aparentes y transitorias, pero una evolución largo tiempo estacionaria o remitente, al igual que una evolución rápida, con deterioro cognitivo y funcional acusado en unos meses, cuestionan el diagnóstico de EA. En el primer caso habría que considerar una patología neurológica o funcional estacionaria; en el segundo una patología infecciosa, tumoral, inflamatoria, toxicometabólica o priónica.

Estos rasgos generales de la demencia son característicos de la EA, pero no exclusivos. En particular, el perfil evolutivo es bastante habitual en todas las demencias degenerativas e incluso en algunas formas de demencia vascular²³. Hay, pues, otras entidades que pueden presentarlos igualmente y que hay que excluir.

Las fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer

Los rasgos clínicos, tanto neurológicos como neuropsicológicos, más característicos de cada una de las entidades clínicas que producen demencia, incluida la EA, se observan sobre todo en las fases iniciales. Aunque la EA puede presentar a veces síntomas infrecuentes y cuadros clínicos atípicos, en la inmensa mayoría de los casos tiene un patrón inicial bastante consistente en el que destaca la ausencia de algunas manifestaciones que son más propias de otras enfermedades.

Los signos parkinsonianos espontáneos (no inducidos por fármacos) en los primeros meses de la demencia no son propios de la EA. Estos signos, cuando son simétricos, son sugestivos de una demencia con cuerpos de Lewy²⁴, una parálisis supranuclear progresiva¹¹, una demencia vascular subcortical²⁵ u otras demencias más infrecuentes. El parkinsonismo precoz asimétrico, especialmente si se asocia con el signo de la «mano ajena», es indicativo de una degeneración corticobasal. En la EA puede aparecer parkinsonismo, generalmente simétrico y poco acusado, en las fases moderadas y avanzadas de la demencia, pero muy raramente de forma precoz^{26,27}.

La inestabilidad de la marcha y las caídas frecuentes en el primer año de evolución no son nunca manifestaciones tempranas de la EA y obligan a considerar procesos como la parálisis supranuclear progresiva¹¹, la demencia vascular subcortical^{25,28} o la hidrocefalia arreabsortiva.

La presencia de un síndrome cerebeloso o corticospinal debe hacer pensar en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob¹², lesiones vasculares²⁸ o tumorales, síndrome paraneoplásico, hidrocefalia, alteraciones metabólicas, tóxicas o yatrógenas, o atrofia multisistémica²⁹, aunque esta última no cursa con demencia en las fases iniciales, sino con una alteración moderada de la memoria y de las funciones ejecutivas.

Las alucinaciones visuales en un paciente con demencia incipiente son uno de los criterios clínicos más específicos de demencia con cuerpos de Lewy^{10,24}, siempre que no tenga una psicosis previa ni tome psicofármacos. Aunque en la EA pueden observarse alucinaciones visuales, nunca son precoces ni llamativas^{24,27}.

Las alteraciones notorias de conducta, personalidad, estado de ánimo y comportamiento social son el rasgo más destacado en el comienzo de la degeneración frontotemporal^{9,17,30}. En esta demencia, y más aún en la demencia con cuerpos de Lewy^{10,24}, son frecuentes las ideas o delirios organizados paranoides. Los pacientes con EA pueden mostrar en la fase inicial de la demencia apatía, ansiedad, irritabilidad³¹, acentuación o alteración ligera de ciertos aspectos de su personalidad e incluso alguna idea paranoide²⁴, pero todos estos síntomas son siempre menos llamativos que la pérdida progresiva de memoria y de autonomía en las actividades instrumentales. También pueden presentar estado de ánimo deprimido, pero no una depresión intensa con inhibición psicomotora acusada. La depresión y los trastornos de conducta son más frecuentes en la demencia con cuerpos de Lewy que en la EA, y tienen en la primera una escasa correlación con los trastornos cognitivos, mientras que en la EA aparecen cuando el deterioro mental es moderado³².

No hay una buena definición cronológica de la fase inicial de EA y su duración puede ser distinta en cada caso. Probablemente es preferible definir esta fase en términos de estadio evolutivo y proponer que los rasgos clínicos señalados en los párrafos anteriores cuestionarían el diagnóstico de EA durante los estadios GDS = 3 y 4 o CDR = 0,5 y 1.

Exclusión de otras demencias no degenerativas

Para establecer el diagnóstico clínico de EA es imprescindible excluir otras causas no degenerativas de demencia que pueden producir una clínica similar. Para ello se debe registrar las patologías médicas concomitantes e intercurrentes, revisar los fármacos utilizados y sus dosis y realizar un mínimo de pruebas analíticas complementarias: hemograma, VSG, glucosa, colesterol, triglicéridos, urea, creatinina, ácido úrico, GPT, γ GT, fosfatasa alcalina, Na, K, Ca, T4 libre, TSH, vitamina B₁₂, ácido fólico y serología de lúes¹⁴. La alteración de alguno de estos parámetros puede ocasionalmente ser causa de demencia, pero la mayoría de las veces es sólo un factor agravante. Un electrocardiograma y una radiografía del tórax pueden también desvelar una arritmia o una lesión pulmonar indicativas de patología cardiopulmonar o sistémica relacionada con el trastorno cognitivo.

Igualmente, es necesario obtener una neuroimagen cerebral (tomografía computerizada o resonancia magnética) en todos los pacientes con demencia para excluir hidrocefalia, hematoma

subdural crónico, neoplasia, lesiones vasculares u otras patologías sobre las que algunas medidas terapéuticas específicas podrían estabilizar o incluso resolver la demencia³³.

El rendimiento diagnóstico de algunas de las pruebas indicadas en los párrafos anteriores es bajo, pero su realización sistemática es importante para asegurar la homogeneidad de los diagnósticos y detectar todos los casos de demencia potencialmente reversible.

Los datos de la anamnesis o de la exploración pueden suscitar la necesidad de realizar otras pruebas más específicas en algún caso, como estudio inmunológico, serológicas de HIV u otros gérmenes, análisis del líquido cefalorraquídeo, estudios genéticos específicos, electroencefalograma, pruebas de neuroimagen funcional, e incluso, en casos excepcionales, biopsia de cerebro o de otros tejidos.

Los efectos de un ictus sobre las funciones cognitivas pueden durar varios meses y su evolución posterior es variable³⁴. Por tal motivo no debe atribuirse a la EA una disfunción neuropsicológica objetivada en los primeros meses posteriores a un ictus. No obstante, el antecedente remoto de uno o más ictus no excluye el diagnóstico de EA si el deterioro mental se desarrolla tiempo después, y su curso evolutivo es progresivo con las características de una EA. En cualquier caso, ante la evidencia de una enfermedad vascular cerebral (signos neurológicos focales secuenciales, presencia de lesiones vasculares cerebrales en la neuroimagen o demostración anatomopatológica de estas lesiones) es razonable atribuirle una contribución, de magnitud generalmente poco precisable, al deterioro cognitivo. En esos casos resulta apropiado el diagnóstico «EA con enfermedad vascular cerebral asociada», así definido en los criterios NINDS-AIREN de la demencia vascular³⁵.

Datos que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer

La EA es una entidad relativamente heterogénea y tiene algunos rasgos clínicos, tanto positivos como negativos, que no se pueden considerar como marcadores seguros, pero que ofrecen un valor diagnóstico adicional. Es decir, su presencia no es requisito obligado y no se encontrará en todos los casos, pero aumenta la seguridad del diagnóstico clínico.

El trastorno de la función semántica en un estadio temprano de la demencia, con anomia selectiva al principio para objetos infrecuentes³⁶, es bastante característico de la EA. Al final de la fase incipiente y en la fase intermedia (estadios 4 a 6 de la escala GDS de Reisberg) los pacientes con EA obtienen generalmente puntuaciones anormales en las pruebas de denominación. Por otro lado, la comprensión del lenguaje y la fluidez verbal categorial (función semántica) se afectan más intensamente que la fluidez verbal obtenida con estrategias fonémicas o lexicales³⁷, y la orientación espacial se deteriora, al principio en lugares poco frecuentados y posteriormente en sitios más familiares.

La reducción significativa en la neuroimagen estructural del volumen de los hipocampos o de la región entorrinal^{38,39}, proporcionalmente superior a la del resto de la corteza cerebral, tiene una sensibilidad y un poder discriminativo superiores al 80%, para el diagnóstico de la EA en la fase inicial de la demencia. La tomografía axial computarizada con desviación de 15 o

20 grados en sentido caudal con respecto al eje orbitomeatal habitual permite también valorar la atrofia temporomesial⁴⁰. Mediante técnicas especiales de resonancia magnética se puede determinar el grado de progresión de la atrofia cerebral, que cuando es superior al esperado por efecto del envejecimiento es más sensible y específico⁴¹.

Se han identificado más de 100 mutaciones en algunas de las formas familiares de la EA, pero no en todas, lo que significa que aún quedan otras por identificar. Deben investigarse únicamente en los casos con clara herencia autosómica dominante⁴², que son menos del 5% del total. También se han descrito polimorfismos genéticos predisponentes para la EA en numerosos genes (APOE, α -1-antitripsina, presenilinas 1 y 2, α -2-macroglobulina, receptor de la lipoproteína de baja densidad, antígeno mayor de histocompatibilidad, lipoproteína de muy baja densidad, interleuquina 1 y citocromo c oxidasa en el ADN mitocondrial)⁸. Sin embargo, hasta el momento presente sólo la presencia del alelo ϵ 4 del gen APOE constituye un apoyo al diagnóstico de EA en los pacientes con clínica compatible, aunque su valor predictivo positivo es muy reducido⁴³ y se ha descrito también su asociación a otras demencias no Alzheimer.

El hallazgo de una hipoperfusión o hipometabolismo bilateral en las áreas corticales de asociación temporoparietales en la neuroimagen funcional (SPECT, PET) constituye un patrón de alta especificidad para EA si se observa en la fase inicial de un paciente con trastorno cognitivo^{44,45}. Puede aparecer antes de que sea visible la atrofia de los hipocampos en la neuroimagen estructural, pero en este caso su sensibilidad es baja.

Se han investigado numerosos marcadores biológicos de la EA. La disminución del péptido β A₄₂ y el aumento de proteína τ en líquido cefalorraquídeo son los parámetros que se asocian de forma más consistente con la EA desde sus fases más precoces⁴⁶, pero no tienen un valor diagnóstico definitivo⁴⁷.

Datos que cuestionan el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer

Del mismo modo que hay hallazgos muy sugerentes de EA, hay otros que sin excluir con certeza el diagnóstico de esta enfermedad lo cuestionan muy seriamente.

La limitación ligera de la mirada vertical hacia arriba puede observarse en ancianos sin enfermedad neurológica, y más acusada se ha descrito en pacientes con enfermedades neurológicas diversas, algunas de ellas con demencia (demencia con cuerpos de Lewy, degeneración corticobasal, degeneración frontotemporal, gliosis subcortical progresiva, enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia multiinfarto). Cuando la limitación comienza por la mirada hacia abajo y se asocia a demencia subcortical la primera sospecha es la parálisis supranuclear progresiva¹¹. En cualquier caso, una parálisis evidente de la mirada vertical es un hallazgo que reduce la probabilidad diagnóstica de EA.

La atención selectiva y algunas funciones ejecutivas pueden deteriorarse en la EA⁴⁸; no obstante, el enlentecimiento marcado del procesamiento de la información es característico de las

demencias subcorticales. Una bradipsiquia intensa al principio de la demencia es improbable que se deba a una EA, y es más propia de demencia vascular^{25,35,49}, demencia frontotemporal^{30,50}, demencia con cuerpos de Lewy^{10,24} u otras demencias degenerativas infrecuentes.

Las fluctuaciones acusadas de las funciones cognitivas, entre unos días y otros, o incluso dentro de un mismo día, que ocurren frecuentemente durante largo tiempo (no esporádicamente), son propias de la demencia con cuerpos de Lewy⁵¹, algunas demencias vasculares o metabólicas y síndromes confusionales, y no son propias de la EA.

La aparición de incontinencia urinaria de origen neurológico durante la fase inicial de la demencia es una característica de la hidrocefalia de presión normal, demencia vascular subcortical^{25,28}, algunos casos de demencia con cuerpos de Lewy⁵² y otras demencias con lesión estructural o disfunción metabólica de la región frontosubcortical, pero no es propio de la EA incipiente.

La atrofia (neuroimagen estructural) o hipoperfusión o hipometabolismo (neuroimagen funcional) que progresa de manera ostensible en lóbulos frontales o/y polos temporales, o aparece exclusivamente en esas localizaciones en estadio intermedio o avanzado de la demencia, es más propia de la degeneración frontotemporal^{44,45} que de la EA.

El electroencefalograma de los pacientes con EA muestra un enlentecimiento progresivo de la actividad de base, y en el mapa de actividad bioeléctrica del cerebro un incremento progresivo de las bandas theta y delta⁵³. Esta alteración electrofisiológica no es específica de la EA, pero puede ser útil para diferenciar estos pacientes de otros en los que no se altera el trazado, como ocurre en muchos casos de degeneración frontotemporal⁵³ y en pacientes con alteraciones psiquiátricas, o sucede de forma más tardía, como en la demencia con cuerpos de Lewy⁵⁴.

Procedimiento diagnóstico general

Con frecuencia se dice que el diagnóstico de EA es fundamentalmente de exclusión, pero eso no es correcto. Según se ha comentado en epígrafes anteriores, el procedimiento diagnóstico general en la EA incluye varias fases. La primera consiste en la identificación de los rasgos clínicos fundamentales, pero relativamente inespecíficos: inicio insidioso, evolución lentamente progresiva y defectos de memoria notorios. La segunda nos llevará a indagar los rasgos clínicos de la enfermedad durante sus primeras fases (sean éstas actuales o ya pasadas), para excluir, con el mayor grado de seguridad posible, algunos rasgos clínicos incompatibles con la EA temprana: parkinsonismo espontáneo, inestabilidad de la marcha, caídas frecuentes, síndrome cerebeloso o piramidal, alucinaciones visuales, depresión mayor o alteraciones notables de conducta.

Las fases siguientes incluyen: a) procedimientos clínicos, b) exámenes neuropsicológicos y c) pruebas complementarias para excluir «demencias sintomáticas» y recabar datos positivos y negativos que avalen el diagnóstico de EA. Los procedimientos clínicos incluyen un examen general (especialmente vascular) y neurológico (función cognitiva global, bradipsiquia, fluctuaciones cognitivas, parálisis de la mirada vertical, movimientos coreicos, incontinencia urinaria, etc.) que permita excluir patologías potencialmente causantes de demencia.

Los exámenes neuropsicológicos deben orientarse fundamentalmente a la evaluación de la memoria (recuerdo libre y facilitado), lenguaje (denominación y fluidez categorial), orientación y función visoespacial. Las pruebas complementarias aconsejables, más allá de la batería de rutina descrita previamente, dependen del grado de incertidumbre diagnóstica de cada caso, de la disponibilidad de medios y de la eficacia de los tratamientos eventualmente existentes para las entidades diagnósticas alternativas. Si está disponible, es preferible la resonancia magnética a la TAC, para valorar mejor la atrofia de los hipocampos y la presencia y extensión de lesiones vasculares subcorticales de pequeño tamaño. Del mismo modo, las pruebas de neuroimagen funcional, la determinación de βA_{42} y de proteína τ en líquido cefalorraquídeo, el estudio electroencefalográfico y la determinación del genotipo APOE pueden ser de gran utilidad. Estas pruebas y otras más específicas sólo estarán indicadas en casos concretos de duda diagnóstica o cuando se realicen trabajos de investigación.

En la actualidad ya es aconsejable, por razones terapéuticas prácticas, establecer correctamente el diagnóstico diferencial de las demencias degenerativas más frecuentes. Así, por ejemplo, los inhibidores de la acetilcolinesterasa están indicados en la EA⁵⁵ y en la demencia con cuerpos de Lewy⁵⁶, pero no en la degeneración frontotemporal, en la que no se altera el sistema colinérgico; la levodopa puede ser útil para tratar el parkinsonismo asociado a la demencia con cuerpos de Lewy, pero no el que aparece en la fase tardía de la EA y de la degeneración frontotemporal; y los neurolépticos deben ser utilizados con especial precaución en la demencia con cuerpos de Lewy⁵⁷. No obstante, a medida que dispongamos de tratamientos más eficaces, cobrarán mayor importancia los marcadores (genéticos, biológicos y de neuroimagen funcional) que puedan ofrecer resultados positivos en fases precoces de la demencia, en el trastorno cognitivo ligero precedente o incluso en el período preclínico.

Bibliografía

1. Cummings JL, Khachaturian: Definition and diagnostic criteria. En: Gauthier S (ed.): *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*, 2.^a ed. Londres: Martin Dunitz, 2001; 3-15.
2. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, y cols.: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41:479-486.
3. Del Ser T: Enfermedad de Alzheimer mixta. En: Martínez Lage JM, Berthier ML (eds.): *Alzheimer 2002: teoría y práctica*. Madrid: Aula Médica, 2002; 195-215.
4. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34:939-944.
5. World Health Organization: *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders*. Ginebra, 1992.
6. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4.^a ed. Washington DC, 1994.

7. Chui H, Lee AY: Clinical criteria for dementia subtypes. En: Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T (eds.): *Evidence-based dementia practice*. Oxford: Blackwell Science Ltd., 2003; 106-119.
8. Tsuang DW, Bird TD: Genetics of dementia. *Med Clin North Am* 2002; 86:591-614.
9. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, y cols.: Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51:1546-1554.
10. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, y cols., for the Consortium on Dementia with Lewy bodies: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-1124.
11. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, y cols.: Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47:1-9.
12. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, y cols.: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47:575-582.
13. Reisberg B, Burns A, Brodaty H, Eastwood R, Rossor M, Sartorius N, y cols.: Diagnosis of Alzheimer's disease. Report of an International Psychogeriatric Association Special Meeting Work Group under the cosponsorship of Alzheimer's Disease International, the European Federation of Neurological Societies, the World Health Organization, and the World Psychiatric Association. *Int Psychogeriatr* 1997; 9(supl. 1): 11-38.
14. Robles A, del Ser T, Alom J, Peña-Casanova J, Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología: Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2002; 17:17-32.
15. Del Ser T: La fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer. En: Martínez Lage JM, Hachinski V (eds.): *Envejecimiento cerebral y enfermedad*. Madrid: Triacastela, 2001; 143-156.
16. Coria Balanzat F: Consejo genético en enfermedades demenciantes. En: Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias: *Guías en demencias. Conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia*. Barcelona: Masson, 2002; 215-223.
17. Del Ser T: Clínica de la demencia frontotemporal. *Neurología* 2000; 15(supl. 1):9-16.
18. Del Ser T: Demencia con cuerpos de Lewy. En: Alberca R, López-Pousa S (eds.): *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*, 2.^a ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana, 2002; 327-343.
19. Braak H, Braak E: Evolution of neuronal changes in the course of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 1998; 53:127-140.
20. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG: Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology* 1994; 44:867-872.
21. Tierney MC, Snow WG, Szalai JP, Fisher R, Zorzitto M: A brief neuropsychological battery for the differential diagnosis of probable Alzheimer's disease. *Clin Neuropsychol* 1996; 10:96-103.
22. Von Strauss E, Viitanen M, de Ronchi D, Winblad B, Fratiglioni L: Aging and the occurrence of dementia. Findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. *Arch Neurol* 1999; 56: 587-592.
23. Fischer P, Gatterer G, Marterer A, Simanyi M, Danileczyk W: Course characteristics in the differentiation of dementia of the Alzheimer type and multi-infarct dementia. *Acta Psychiatrica Scand* 1990; 81: 551-553.

24. Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Muñoz DG: Clinical and pathological features of two groups of dementia with Lewy bodies: Effects of co-existing Alzheimer-type lesion load. *Alz Dis Assoc Disord* 2001; 15:31-44.
25. Inzitari D, Erkinjuntti T, Wallin A, del Ser T, Romanelli M, Pantoni L: Subcortical vascular dementia as a specific target for clinical trials. *Ann New York Ac Sci* 2000; 903:510-521.
26. Kurlan R, Richard IH, Papka M, Marshall F: Movement disorders in Alzheimer's disease: more rigidity of definitions is needed. *Mov Dis* 2000; 15:24-29.
27. Hohl U, Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J: Diagnostic accuracy of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000; 57:347-351.
28. Del Ser T, Martínez Lage P: Associated neurological features. En: Erkinjuntti T, Gauthier S (eds.): *Vascular cognitive impairment*. Londres: Martin Dunitz, 2002; 253-266.
29. Gilman S, Low P, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler C, y cols.: Consenso sobre el diagnóstico de atrofia multisistémica. *Neurología* 1999; 14:425-428.
30. Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, Hodges JR: Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:178-186.
31. Ferretti L, McCurry SM, Logsdon R, Gibbons L, Teri L: Anxiety and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001; 14:52-58.
32. Ballard C, Holmes C, McKeith I, Neill D, O'Brien J, Cairns N, y cols.: Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1039-1045.
33. Díaz-Guzmán J, Millán LM, Muñoz DG, Bermejo F: Utility of CT scanning in diagnosis in dementia. En: Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T (eds.): *Evidence-based dementia practice*. Oxford: Blackwell Science Ltd., 2003; 138-154.
34. Barba R, Martínez-Espinosa S, Rodríguez-García E, Pondal M, Vivancos J, del Ser T: Poststroke dementia: Clinical features and risk factors. *Stroke* 2000; 31:1494-1501.
35. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, García JH, y cols.: Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43:250-260.
36. Price BH, Gurvit H, Weintraub S, Geula C, Leimkuhler E, Mesulam M: Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 931-937.
37. Monsch AU, Bondi MW, Butters N, Salmon DP, Katzman R, Thal LJ: Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1992; 49:1253-1258.
38. Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM: Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look to the future. *Radiology* 2003; 226:315-336.
39. Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, y cols.: Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:441-447.
40. Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, Molyneux A, Esiri ME, King E, y cols.: Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet* 1992; 340:1179-1183.

41. Jack CR, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, y cols.: Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51:993-999.
42. Post SG, Whitehouse PJ, Binstock RH, Bird TD, Eckert SK, Farrer LA, y cols.: The clinical introduction of genetic testing for Alzheimer disease. An ethical perspective. *JAMA* 1997; 277:832-836.
43. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PWF, d'Agostino R, Ordovas JM, Espino A, y cols.: Apolipoprotein E $\epsilon 4$ association with dementia in a population-based study: the Framingham study. *Neurology* 1996; 46: 673-677.
44. Steinling M, Defebvre L, Duhamel A, Lecouffe P, Lavenu I, Pasquier F, y cols.: Is there a typical pattern of brain SPECT imaging in Alzheimer's disease? *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12:371-378.
45. Gill SS, Rochon PA, Guttman M, Laupacis A: The value of positron emission tomography in the clinical evaluation of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:258-264.
46. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B, y cols.: Evaluation of CSF-tau and CSF-A β_{42} as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch Neurol* 2001; 58:373-379.
47. Galasko D: CSF tau and A β_{42} : Logical biomarkers for Alzheimer's disease? *Neurobiol Aging* 1998; 19: 117-119.
48. Perry RJ, Watson P, Hodges JR: The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia* 2000; 38:252-271.
49. Looi JC, Sachdev PS: Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999; 53:670-678.
50. Perry RJ, Hodges JR: Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 54:2277-2284.
51. Ballard C, Walker M, O'Brien J, Rowan E, McKeith I: The characterisation and impact of 'fluctuating' cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 494-498.
52. Del Ser T, Muñoz DG, Hachinski V: Temporal pattern of cognitive decline and incontinence is different in Alzheimer's disease and diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1996; 46(3):682-686.
53. Lindau M, Jelic V, Johansson SE, Andersen C, Wahlund LO, Almkvist O: Quantitative EEG abnormalities and cognitive dysfunctions in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15:106-114.
54. Barber PA, Varma AR, Lloyd JJ, Haworth B, Snowden JS, Neary D: The electroencephalogram in dementia with Lewy bodies. *Acta Neurol Scand* 2000; 1001:53-56.
55. Krall WJ, Sramek JJ, Cutler NR: Cholinesterase inhibitors: a therapeutic strategy for Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* 1999; 33:441-450.
56. McKeith I, del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, y cols.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blinded, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356:2031-2036.
57. McKeith I, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E: Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 1992; 305:673-678.

Capítulo 17

¿Enfermedad de Alzheimer o demencia vascular?

P. MARTÍNEZ-LAGE

Introducción

Probablemente hace 15 o 20 años el interrogante que da título a este capítulo no se formulaba ni en la práctica ni en la investigación médicas. En plena fiebre diagnóstica de enfermedad de Alzheimer (EA) como causa mayor y proceso más frecuente de demencia entre la gente mayor, desbancando a la tradicional «demencia senil» por aterosclerosis, se produjo un corrimiento neuropsiquiátrico y psicogeríátrico hacia la enfermedad de las placas y los ovillos, descuidando la atención sobre las enfermedades cerebrovasculares, que lógicamente, al reducir volumen cerebral por los infartos que originan, desconectar lóbulos entre sí y romper circuitos corticosubcorticales, afectan seriamente sus funciones y son causa incuestionable de demencia de diverso tipo que, probablemente de manera provisional, se engloban bajo el paraguas de demencia vascular (DV). Sin embargo, al día de hoy el péndulo de la nosología vuelve a una posición de equilibrio al irse descubriendo con más y más base neuropatológica que las DV son más frecuentes de lo que se pensó en las pasadas décadas de florecimiento alzheimeriano y que las demencias mixtas (DMIX), producidas a la vez por patología Alzheimer y por isquemia-infarto cerebral, pueden representar la forma etiológica más común del declinar de las funciones cognitivas del anciano y convertirlo en demente. El tema tiene importantes implicaciones de índole terapéutica preventiva, primaria y secundaria, que a nadie se le ocultan.

Así que, a diferencia de lo que se decía tiempo atrás, tanto la EA como la enfermedad vascular cerebral son las causas más frecuentes de demencia. El cuadro clínico, neuropsicológico y neurorradiológico de la EA está bien establecido y las directrices diagnósticas vigentes gozan de un grado de fiabilidad aceptable¹. Su diagnóstico es hoy un proceso de inclusión y no de exclu-

sión. El caso de la/las DV es más problemático. El concepto nosológico de DV no está bien establecido y engloba entidades distintas con cuadros clínicos, neuropsicológicos y hallazgos de neuroimagen diferentes². Algunas de estas entidades se ajustan al concepto clásico de demencia multiinfarto (DMI) de inicio agudo tras un ictus y evolución fluctuante y escalonada, escalones de pérdida de función cognitiva que coinciden también con nuevos eventos cerebrovasculares. En la mayoría de los casos el cuadro es secundario a la acumulación de infartos corticales o cortico-subcorticales por oclusión de arteria grande. La demencia por infarto estratégico se ajustaría, asimismo, a este modelo de inicio agudo. Otras formas de deterioro intelectual de causa vascular, englobadas dentro del concepto amplio de DV, siguen patrones clínicos similares al de las demencias degenerativas y plantean importantes dilemas de diagnóstico diferencial en la práctica clínica. Se trata en su mayor parte de las DV causadas por patología de pequeño vaso en las que se acumulan infartos lacunares que cursaron de manera asintomática o cambios en la sustancia blanca, cuya interpretación fisiopatológica es siempre difícil. Las DV de mecanismo hemodinámico o hipóxico constituyen un grupo todavía mal definido de demencias que pueden seguir un curso clínico muy similar al de la EA.

Está bien establecido que la patología vascular concomitante modifica la expresión clínica de la EA acelerándola y agravándola^{3,4}. Puesto que la coincidencia de EA y lesión vascular en un mismo cerebro es un hallazgo frecuente⁵, cambia la pregunta que dirige el diagnóstico diferencial en busca de una sanción terapéutica. Ya no se trata de saber si el enfermo tiene EA o DV, sino más bien de dilucidar cuál es el papel de lo vascular en un enfermo con deterioro cognitivo, con EA, en el que la historia clínica y las pruebas complementarias desvelan infartos cerebrales. Las implicaciones pronósticas y terapéuticas son evidentes. Muchas veces estos infartos no fueron sintomáticos y aparecen de manera inesperada en el proceso diagnóstico de una sospecha de EA. Otras veces es el evento vascular el que desencadena la aparición de la demencia en un enfermo que tenía ya algunos cambios cognitivos y da lugar a la situación clínica que se ha dado en llamar «demencia postictus»⁶. Este concepto es muy revelador de la imposibilidad de establecer en estos enfermos la distinción entre EA y DV. Como tantas veces ocurre en medicina, la aplicación de una etiqueta diagnóstica como sería la de la DMIX puede esconder la ignorancia, pero no arroja luz al problema⁷.

En este capítulo se analiza en primer lugar cuál es la utilidad de los criterios vigentes de DV a la hora de establecer un diagnóstico diferencial entre EA y DV, y se describen sucintamente las formas de DV que *a priori* no deberían plantear problemas diagnósticos. Posteriormente se discuten algunos aspectos de índole fundamentalmente neuropsicológica y neurorradiológica que podrían ser esclarecedores en aquellas formas de DV en las que el diagnóstico diferencial es difícil o imposible.

Criterios diagnósticos de demencia vascular

La comunidad científica se ha dotado de herramientas consensuadas para el diagnóstico de DV. Se han formulado series de criterios que se han incluido dentro de otras directrices diag-

Tabla 1 Criterios NINDS-AIREN para demencia vascular probable

<p>I. Los criterios para el diagnóstico de <i>demencia vascular (DV) probable</i> incluyen todos los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Está definida como declinar cognitivo desde un nivel de funcionamiento previo más alto que se manifiesta por alteración de la memoria y de dos o más áreas cognitivas (orientación, atención, lenguaje, funciones visuo-espaciales, funciones ejecutivas, control motor, praxis), que preferiblemente habrá sido establecido en la exploración clínica y se habrá documentado mediante evaluación neuropsicológica; estos déficit serán lo suficientemente graves como para interferir con las actividades de la vida diaria más allá de las limitaciones físicas debidas al ictus. Se excluyen los casos con trastornos del nivel de consciencia, cuadros confusionales, psicosis, afasia o déficit sensitivo o motor grave. Quedan también excluidas otras enfermedades sistémicas o cerebrales que puedan causar deterioro cognitivo. 2. Enfermedad cerebrovascular definida por la presencia de signos focales en la exploración neurológica, como hemiparesia, paresia facial central, signo de Babinski, déficit sensitivo, hemianopsia y disartria compatibles con ictus (haya o no historia previa de ictus), y evidencia de enfermedad vascular cerebral relevante por neuroimagen (TAC o RM), incluyendo infartos múltiples de grandes arterias o un infarto único en lugar estratégico (giro angular, tálamo, prosencéfalo basal, territorio de la ACP o ACA), así como lagunas múltiples en ganglios basales y sustancia blanca o lesiones extensas de la sustancia blanca periventricular, o cualquier combinación de las mismas. 3. La relación entre los dos procesos puede establecerse por la presencia de una o más de las siguientes eventualidades: a) Inicio de la demencia en los tres meses siguientes a un ictus reconocido clínicamente; b) deterioro agudo de la función cognitiva, o fluctuación o progresión escalonada de los déficit cognitivos. <p>II. Los datos clínicos que son compatibles con DV probable incluyen:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Trastorno temprano de la marcha (marcha a pequeños pasos o marcha parkinsoniana, apráxica-atáxica o imantación). b) Historia de inestabilidad y caídas inmotivadas frecuentes. c) Urgencia miccional o aumento de la frecuencia y otros síntomas urinarios no explicables por enfermedad urológica. d) Parálisis pseudobulbar. e) Cambios afectivos y de personalidad, abulia, depresión, labilidad emocional u otros déficit subcorticales, incluyendo el enlentecimiento psicomotor y anormalidad de las funciones ejecutivas. <p>III. Los rasgos que hacen incierto o improbable un diagnóstico de DV incluyen:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Trastorno de memoria temprano y empeoramiento progresivo de la función mnésica y otras funciones cognitivas como lenguaje (afasia sensitiva transcortical), habilidad motora (apraxia) o percepción (agnosia), en ausencia de la correspondiente lesión focal en la imagen cerebral. b) Ausencia de signos neurológicos focales distintos del trastorno cognitivo. c) Ausencia de lesiones cerebrovasculares en la RM o TAC cerebral. <p>IV. El diagnóstico clínico de <i>DV posible</i> puede hacerse en presencia de demencia (sección I-1) con signos neurológicos focales en pacientes en los que no se dispone de pruebas de imagen cerebral para confirmar una EVC definida, o en ausencia de una clara relación temporal entre demencia e ictus, o en pacientes con un inicio insidioso y un curso variable (<i>plateau</i> o mejoría) de los déficit cognitivos en los que hay evidencia de EVC relevante.</p> <p>V. Son criterios de <i>DV definida</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Criterios clínicos de DV probable. b) Evidencia histopatológica de EVC obtenida por autopsia o biopsia; ausencia de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas en exceso a lo esperable por la edad. c) Ausencia de otros procesos clínicos o patológicos capaces de producir demencia. <p>VI. Puede hacerse una clasificación de las DV para investigación sobre la base de las características clínicas, radiológicas y neuropatológicas en el caso de algunas subcategorías o entidades definidas como la DV cortical, DV subcortical, enfermedad de Binswanger, y demencia talámica.</p>
--

nósticas de uso general y que desarrollan principios globales de diagnóstico de la demencia y sus distintos tipos, incluida la DV. Se trata de los propuestos por el manual diagnóstico y estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría (*Diagnostic and Statistical Manual, DSM-IV*)⁸ o de los incluidos en la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10)⁹. Se dispone también de otras series de criterios que se han diseñado específicamente para la DV y que han sido formulados por consenso entre distintos grupos de expertos. Son los criterios del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences* (NINDS-AIREN)¹⁰ (tabla 1) o los establecidos por los centros diagnósticos y terapéuticos de enfermedad de Alzheimer del estado de California (*Alzheimer's Disease Diagnostic and Therapeutic Centres, ADDTC*)¹¹ (tabla 2).

Todos los criterios siguen unas pautas generales según las cuales puede establecerse el diagnóstico de *DV probable* cuando hay demencia, patología vascular cerebral y se puede demostrar una relación causa-efecto. En los criterios NINDS-AIREN dicha relación causal se basa en un criterio patocrónico (inicio agudo coincidiendo con un ictus, curso fluctuante o deterioro escalonado). La propuesta de los ADDTC requiere una relación temporal entre ictus y demencia sólo si la historia clínica o las pruebas de neuroimagen revelan un único accidente cerebrovascular. Si hay datos clínicos o radiológicos de dos o más lesiones supratentoriales no se exige el criterio temporal. Las recomendaciones del DSM-IV y la CIE-10 dejan al criterio del médico la decisión de establecer la relación causa-efecto entre la enfermedad vascular y la demencia. A diferencia de los criterios NINDS-AIREN o los ADDTC, no se exigen pruebas de neuroimagen, y basta la existencia de signos y síntomas focales, síndrome pseudobulbar o trastorno de la marcha.

Los criterios ADDTC son poco concretos en la valoración de las pruebas de neuroimagen. Si la historia clínica o la exploración confirman que hubo dos o más ictus isquémicos únicamente se exige la demostración por neuroimagen de al menos un infarto supratentorial. La presencia de infartos múltiples en áreas relacionadas con la cognición o los cambios en la sustancia blanca no son datos imprescindibles que apoyan el diagnóstico. Los criterios NINDS-AIREN sí imponen restricciones a la hora de valorar la relevancia de la extensión y distribución de las lesiones vasculares detectadas en la tomografía axial (TAC) o la resonancia magnética (RM) (tabla 3). La observancia de estas acotaciones puede aportar al médico un mayor grado de convicción a la hora de cumplimentar los criterios.

Tanto los criterios NINDS-AIREN como los ADDTC establecen grados de firmeza diagnóstica y permiten formular un diagnóstico de DV posible. En el caso de los NINDS-AIREN, éste puede hacerse cuando fallan los datos de neuroimagen, no puede establecerse una relación temporal entre el inicio del deterioro intelectual y un evento vascular o no es claro que el cuadro haya evolucionado de forma escalonada o fluctuante. Este dato es particularmente importante para las formas subcorticales de DV, en las que el curso de la demencia puede ser muy semejante al de las demencias degenerativas primarias². Los criterios ADDTC aplican el diagnóstico de DV posible a todos los casos de síndrome de Binswanger (demencia, trastorno de la marcha, incontinencia y cambios extensos de la sustancia blanca) sin historia clínica de ictus. También serían DV posibles los casos con un único ictus (por historia o neuroimagen) que no guardó relación temporal con el inicio del deterioro intelectual.

Tabla 2 Criterios de la ADDTC para el diagnóstico de demencia vascular isquémica**1. Demencia**

Demencia es un deterioro de la función intelectual a partir de un nivel de funcionamiento previo conocido o estimado, que es suficiente para interferir en el comportamiento del sujeto en las actividades propias de la vida cotidiana, que no se reduce a una sola categoría del rendimiento intelectual y que es independiente del nivel de consciencia.

El deterioro vendrá avalado por los datos de la historia clínica y debe documentarse mediante evaluación estandarizada del estado mental o mediante el examen neuropsicológico detallado en el que se apliquen test cuantificables, reproducibles y para los cuales se disponga de datos normalizados.

2. Demencia vascular isquémica (DVI) probable

A. Los criterios para el diagnóstico de DVI probable incluyen todos los siguientes:

- 1) Demencia.
- 2) Evidencia de dos o más ictus isquémicos aportada por la historia clínica, signos neurológicos focales y/o estudios de neuroimagen (TAC o RM en secuencias T1) o bien historia de un episodio de ictus con una clara relación con el inicio de la demencia.
- 3) Evidencia de al menos un infarto en regiones distintas al cerebelo en la TAC o RM-T1.

B. El diagnóstico de DVI probable viene apoyado por:

- 1) Evidencia de infartos múltiples en regiones relacionados con la función cognitiva.
- 2) Historia de múltiples accidentes isquémicos transitorios.
- 3) Presencia de factores de riesgo vascular (por ejemplo, hipertensión, cardiopatía, diabetes mellitus).
- 4) Puntuación elevada en la escala isquémica de Hachinski (versión original o modificada).

C. Los rasgos clínicos que se piensa están relacionados con la DVI, pero precisan más investigación, incluyen:

- 1) Aparición temprana de trastorno de la marcha o incontinencia urinaria.
- 2) Cambios en la sustancia blanca subcortical y periventricular observados en la RM ponderada en T2 que exceden lo esperable por la edad.
- 3) Hallazgos focales en las pruebas electrofisiológicas (EEG, potenciales evocados) o en las pruebas de neuroimagen fisiológica (SPECT, PET, espectroscopia por RM).

D. Otros rasgos clínicos que no constituyen evidencia rotunda a favor ni en contra del diagnóstico de DVI probable incluyen:

- 1) Períodos de progresión lenta de los síntomas.
- 2) Ilusiones, psicosis, alucinaciones, ideas delirantes.
- 3) Crisis epilépticas.

E. Los siguientes aspectos clínicos arrojan dudas sobre el diagnóstico de DVI probable:

- 1) Afasia sensitiva transcortical en ausencia de la correspondiente lesión focal en estudios de neuroimagen.
- 2) Ausencia de síntomas o signos centrales más allá del trastorno cognitivo.

3. DVI posible

El diagnóstico de DVI posible puede establecerse si hay:

- 1) Demencia.

Y uno o más de los siguientes:

- 2) a) Historia o evidencia de un ictus único (pero no infartos múltiples) sin una clara relación contemporánea con el inicio de la demencia o
- b) Síndrome de Binswanger (sin ictus múltiples), que incluye todo lo siguiente:
 - (i) Inicio temprano de incontinencia no explicable por enfermedad urológica, o de trastorno de la marcha (marcha parkinsoniana, imantación, marcha apráxica o marcha senil) que no se explica por causa periférica.
 - (ii) Factores de riesgo vascular.
 - (iii) Cambios difusos en la neuroimagen de la sustancia blanca.

Tabla 2 (Continuación)

4. DVI definida

Un diagnóstico de DVI definida exige el examen histopatológico del cerebro, así como:

- A. Datos clínicos de demencia.
- B. Confirmación patológica de infartos múltiples, algunos en zonas distintas al cerebelo.

Nota: Si hay evidencia de enfermedad de Alzheimer o de algún otro proceso patológico que se piensa ha contribuido al desarrollo de demencia, debería hacerse un diagnóstico de demencia mixta.

5. Demencia mixta

Debe hacerse un diagnóstico de demencia mixta cuando se presentan una o más enfermedades cerebrales o sistémicas adicionales que se piensa guardan relación causal con la demencia.

Se debería especificar el grado de certeza del diagnóstico de DVI; debería especificarse como posible, probable o definida, así como enumerar el(los) otro(s) proceso(s) que contribuye(n) a la demencia. Por ejemplo: demencia mixta por DVI probable y EA posible o demencia mixta por DVI definida e hipotiroidismo.

6. Clasificación para investigación

La clasificación de la DVI para investigación debería especificar las características de los infartos que pueden separar los distintos subtipos del trastorno, como son:

- Localización: cortical, sustancia blanca, periventricular, ganglios basales, tálamo.
- Tamaño: volumen.
- Distribución: grandes, pequeños, pequeño vaso.
- Gravedad: isquemia crónica frente a infarto.
- Etiología: embolismo, aterosclerosis, arteriolosclerosis, angiopatía amiloide, hipoperfusión.

Tabla 3 Lesiones en neuroimagen que se asocian a demencia vascular según los criterios NINDS-AIREN

I. Topografía

Los hallazgos radiológicos que se asocian con demencia incluyen cualquiera de los siguientes aislados o en combinación:

1. Infartos de vaso grande en los siguientes territorios:

- Arteria cerebral anterior bilateral.
- Arteria cerebral posterior, incluyendo infartos talámicos bilaterales, lesiones del lóbulo temporal medial inferior.
- Áreas de asociación: parietotemporal, temporooccipital (incluyendo el gyrus angular).
- Territorios carotídeos frontera: frontal superior, parietal.

2. Enfermedad de pequeños vasos:

- Lagunas en ganglios basales y sustancia blanca frontal.
- Lesiones extensas de la sustancia blanca periventricular.
- Lesiones talámicas bilaterales.

II. Gravedad

Las lesiones radiológicas relevantes que se asocian con demencia incluyen, además de lo anterior:

- Lesiones de vaso grande en el hemisferio dominante.
- Lesiones hemisféricas de vaso grande bilaterales.
- Leucoencefalopatía en al menos la mitad del total de la sustancia blanca.

La *escala isquémica de Hachinski* (EIH) fue diseñada originalmente con el objetivo de detectar patología vascular cerebral y separar EA y DMI en una población de enfermos con demencia¹². La escala cuantifica la presencia de datos anamnésicos (inicio agudo, curso fluctuante y/o escalonado, confusión nocturna, personalidad preservada, síntomas depresivos y/o somáticos, labilidad emocional, historia de ictus y/o síntomas neurológicos focales), factores de riesgo (hipertensión, aterosclerosis) y hallazgos exploratorios (signos focales). A mayor acumulación de estos rasgos en un determinado enfermo, mayor puntuación en la escala y mayor probabilidad de encontrar en su cerebro patología vascular cerebral. Los puntos de corte fijados inicialmente para detectar la presencia o ausencia de patología vascular cerebral (puntuación ≥ 7 y ≤ 4 , respectivamente) han sido constatados en un metaanálisis sobre 312 pacientes con diagnóstico confirmado neuropatológicamente de EA, DMI o DMIX¹³. Según este trabajo, el rendimiento de la EIH es aceptable para distinguir EA pura de DMI (sensibilidad: 89%; especificidad: 89,3%), pero no para separar los casos de EA o DMI de los de DMIX (especificidad: 29,4% y 17,2%, respectivamente). La aceptación y uso generalizado de la escala la han dotado de un rango de criterio diagnóstico *per se*, y así ha sido aplicada en la investigación clínica, epidemiológica o en la elaboración de protocolos de ensayo clínico. El propio Hachinski ha llamado la atención sobre el hecho de que la escala no fue diseñada con este propósito y tampoco ha sido validada en ese sentido¹⁴. En la investigación epidemiológica los análisis de factores de riesgo estarían siempre sesgados. Además, el número de falsos positivos puede ser excesivamente alto si la escala se aplica a la población general.

Validez de los criterios diagnósticos de DV

Los distintos criterios diagnósticos formulados para la DV no definen ni detectan a los mismos pacientes. Verhey y cols.¹⁵ analizaron una muestra de 124 personas con demencia a quienes aplicaron los criterios NINDS-AIREN, ADDTC, DSM-III-R y la EIH. Sólo ocho pacientes habrían cumplimentado el diagnóstico de DV según los cuatro criterios. La prevalencia de DV en la muestra osciló entre un 6% si se aplicaban criterios NINDS-AIREN y un 26% si se tomaba la EIH como herramienta diagnóstica. Wetterling y cols.¹⁶ han aportado datos similares aplicando criterios DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN y ADDTC a una muestra de 167 enfermos remitidos a una consulta de memoria. De ellos, 109 pacientes cumplían el diagnóstico de demencia de al menos uno de los criterios, pero sólo 58 habrían sido diagnosticados de demencia según los cuatro. Únicamente cinco pacientes satisfacían los cuatro criterios para DV. Sesenta y cinco enfermos cumplieron criterios DSM-IV de DV, pero sólo 45 de ellos tenían lesiones vasculares en la TAC. Algo similar ocurría con los criterios CIE-10, según los cuales 28 enfermos tenían DV, pero entre ellos sólo 21 tenían una TAC positiva. Cuando el análisis se centraba sólo en los 59 pacientes que tenían lesión vascular en la TAC la sensibilidad de los distintos criterios varió de un 20,3% para los criterios NINDS-AIREN a un 76,3% para los DSM-IV. De nuevo, la prevalencia de DV cambiaba llamativamente según se aplicaran unos criterios u otros. Entre los enfermos diagnosticados como dementes por el DSM-IV (n = 85) un

76,4% tenían DV según estos mismos criterios, mientras que sólo 12 (14,1%) de los 85 enfermos que tenían demencia según los criterios NINDS-AIREN habrían sido diagnosticados de DV probable. Los criterios no son, por tanto, intercambiables, tienen índices de sensibilidad diferentes e identifican casos distintos. El origen del desacuerdo entre ellos está ya en la propia definición de demencia, y no sólo en la detección de lesión vascular o de su relación con el cuadro cognitivo.

Es limitada la validez interna de los criterios de DV, especialmente en lo que se refiere a la fiabilidad interobservador. Este hecho fue puesto de manifiesto inicialmente por el grupo de Óscar López¹⁷. Analizando los datos clínicos y la RM de 42 enfermos con demencia a los que aplicaron los criterios NINCDS-ADRDA para EA y NINDS-AIREN para DV, cuatro médicos (dos neurólogos y dos psiquiatras) coincidieron en el diagnóstico en sólo 22 casos (14 EA, 3 DV probable, 4 DV posible y 1 con EA más patología vascular). En el resto de enfermos la principal fuente de desencuentro estuvo en la separación entre EA probable y EA con enfermedad vascular cerebral, así como en la distinción entre DV probable y DV posible. Los índices kappa de concordancia entre observadores variaron de 0,46 (moderado) a 0,72 (sustancial). Helena Chui¹⁸ y otros investigadores de siete centros californianos especializados en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con demencia obtuvieron índices de concordancia interobservador muy similares al aplicar los criterios NINDS-AIREN (kappa: 0,42 para DV probable; 0,42 para DV posible), ADDTC (kappa: 0,44 para DV probable; 0,15 para DV posible), DSM-IV (kappa: 0,69) y EIH (kappa: 0,65). Hay que señalar que los índices de concordancia fueron también similares para el diagnóstico de EA según los criterios NINCDS-ADRDA.

Comienza a ser mejor conocida la validez externa, índices de sensibilidad/especificidad y valor predictivo contrastados frente al diagnóstico anatomopatológico de los criterios disponibles para el diagnóstico de DV². Ya se ha adelantado¹³ cómo la EIH aporta buenos índices de sensibilidad y especificidad para distinguir EA y DMI si sólo se tienen en cuenta las puntuaciones de 4 o menos, que clasifican correctamente al 75,9% de los pacientes con EA, o las puntuaciones iguales o mayores de 7, que identifican a un 83,8% de los enfermos con DMI. Una puntuación de 5 o 6 sólo clasifica correctamente un 12,2% de las demencias mixtas. Más aún, su aplicación está limitada por el hecho de que una cuarta parte de los pacientes que obtienen puntuaciones superiores a 7 tienen patología mixta vascular y Alzheimer.

Erkinjuntti¹⁹ fue el primero en someter al juicio de la anatomía patológica los criterios DSM-III para el diagnóstico de DV. Obtuvo una fiabilidad del 85% para el diagnóstico clínico. De los 27 pacientes con DV, 23 tenían DMI en la anatomía patológica, 3 tenían DMIX y en el caso restante el diagnóstico anatomopatológico quedó indefinido. Su serie, en la que sólo se incluían 10 pacientes con diagnóstico clínico de EA u otras demencias (Parkinson, hipotiroidismo, déficit de vitamina B₁₂, meningioma) provenía fundamentalmente de un estudio sobre pacientes hospitalizados.

El primer análisis de validación anatomopatológica de las directrices NINDS-AIREN y ADDTC se publicó en 1997, cuatro años después de la publicación original de los criterios. Gold y cols.²⁰ estudiaron una muestra de 40 pacientes con DV (definida por la presencia de infartos múltiples macroscópicos y microscópicos o estado lacunar que involucraban la formación hipoc-

Tabla 4 Índices de sensibilidad/especificidad para los distintos criterios de DV

		DV	MIX	EA	Sensibilidad	Especificidad
Gold, 1997	EIH (≥ 7)	17	7	1	43%	88%
	NINDS-AIREN (pos./prob.)	23	12	3	58%	80%
	ADDTC (pos./prob.)	25	22	4	63%	64%
Gold, 2002	DSM-IV	10	6	5	50%	84%
	ADDTC pos.	14	9	6	70%	78%
	NINDS-AIREN pos.	11	7	4	55%	84%
	CIE-10	4	4	0	20%	94%
	ADDTC prob.	5	2	4	25%	91%
	NINDS-AIREN prob.	4	4	1	20%	93%
Holmes, 1999	NINDS-AIREN prob.	3	4	–	43%	95%

cámpica y tres o más áreas neocorticales), 32 pacientes con EA (según criterios neuropatológicos del CERAD) y 41 pacientes con DMIX (cumplían criterios CERAD para EA y también de DV, según lo descrito). Curiosamente, no tuvieron en cuenta las «lesiones vasculares confinadas a estructuras subcorticales» para el diagnóstico de DV. Sólo seis pacientes cumplían criterios clínicos ADDTC, y tan sólo dos cumplían criterios NINDS-AIREN de DV probable. Este hecho está con toda seguridad en relación con el escaso número de pacientes que contaban con un estudio de neuroimagen (6 DV, 6 MIX y 10 EA) y obligó a realizar el análisis conjunto de los casos posibles y probables. Los criterios NINDS-AIREN de DV posible/probable mostraron una sensibilidad del 58% y una especificidad del 80%. En el caso de los criterios ADDTC, la sensibilidad fue del 63% y la especificidad del 64%, y la EIH mostró una sensibilidad del 43% y una especificidad del 88% (tabla 4). Entre los 41 pacientes con DMIX, 12 cumplían criterios NINDS-AIREN y 22 cumplían criterios ADDTC de DV posible o probable. El análisis restringido a los 22 pacientes con estudio de TAC cerebral disponible no mostró cambios en los índices de especificidad o sensibilidad.

El mismo grupo de investigadores logró reunir una nueva muestra de pacientes que contaban con una evaluación neuropsicológica y un estudio de neuroimagen en los seis meses previos al estudio necrópsico²¹. Las cifras de sensibilidad de los distintos grupos de criterios en esta población con DV, 46 con EA y 23 con DMIX fueron del 50% para el DSM-IV, 70% para los criterios ADDTC de DV posible, 55% para los NINDS-AIREN de DV posible, 20% para los criterios CIE-10, 25% para los ADDTC de DV probable y 20% para los NINDS-AIREN de DV probable (tabla 4). Las tasas de especificidad fueron, respectivamente, 84%, 78%, 84%, 94%, 91% y 93%. En la mayoría de los pacientes con DV que no cumplieron los criterios de DV probable, bien ADDTC, bien NINDS-AIREN, no se encontró historia de déficit neurológicos focales y no podía establecerse una relación temporal entre el inicio de la demencia y un evento vascular cerebral. Este dato explica la mejor sensibilidad de los criterios de DV posible aun cuando aquélla continuaba siendo excesivamente baja.

En otros trabajos con series más reducidas de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de DV, Holmes y cols.²² encontraron una sensibilidad del 43% y una especificidad del 95% para los criterios NINDS-AIREN de DV probable. El estudio de Zekry y cols.²³ aporta cifras algo más altas de sensibilidad, 78%, para los criterios ADDTC y NINDS-AIREN, con especificidades del 73% y 86%, respectivamente, si se excluyen los casos con DMIX. La concordancia entre el diagnóstico anatomopatológico y el diagnóstico clínico fue sólo moderada (κ : 0,67), aunque mejoraba llamativamente hasta 0,88 si se excluían los casos con diagnóstico anatomopatológico de DMIX.

Consideraciones críticas

Tras esta lluvia de cifras es obligado hacer algunas consideraciones. En primer lugar, la EIH puede ser útil para distinguir pacientes con EA (puntuación ≤ 4) y DV (puntuación ≥ 7) puras, pero fracasa en la clasificación de los pacientes con DMIX. De acuerdo con los datos expuestos por Moroney, aproximadamente dos terceras partes de los pacientes con DMIX obtienen puntuaciones propias de DV. En otras palabras, la utilización exclusiva de la EIH como herramienta diagnóstica sobrevaloraría la prevalencia de DV y dejaría sin detectar una buena proporción de enfermos en los que la EA jugaría un papel fundamental. Los criterios ADDTC y NINDS-AIREN se diseñaron como directrices a seguir en proyectos de investigación. Los más aceptados han sido los criterios NINDS-AIREN, aunque los datos de validación no aportan argumentos que favorezcan a unos criterios u otros. Pueden ser factores importantes la mayor concreción de los criterios NINDS-AIREN a la hora de valorar la neuroimagen y el hecho de que los criterios ADDTC soslayan excesivamente el problema de los cambios de la sustancia blanca. De acuerdo con los índices de sensibilidad y especificidad, puede decirse que las probabilidades de que un paciente que cumple criterios de DV probable tenga efectivamente DV es alta, pero, al mismo tiempo, la probabilidad de que tenga patología mixta no es desdeñable. Dicho en otras palabras, aunque la especificidad de los criterios es alta, el valor predictivo positivo para las formas puras es bajo. Más explícitamente, *casi* todos los pacientes que cumplan criterios de DV probable tendrán lesiones vasculares en la anatomía patológica, pero esto no elimina la posibilidad de que también se encuentren placas seniles y ovillos neurofibrilares. En este sentido el rendimiento de los criterios NINDS-AIREN y ADDTC es comparable al de la EIH, pero, a diferencia de ésta, los índices de sensibilidad son bajos y el número de enfermos con DV que quedarían sin diagnosticar, falsos negativos, podría ser excesivamente alta. De acuerdo con los datos publicados, el factor determinante de esta baja sensibilidad es la ausencia de datos clínicos o semiológicos de déficit focal y la imposibilidad de establecer una relación temporal entre el inicio de la demencia y un accidente vascular cerebral. Debe haber, no obstante, otros factores, puesto que los criterios de DV posible obtienen índices de sensibilidad sólo un poco mayores. Otros puntos clave pueden ser la interpretación de las pruebas de neuroimagen y la confusa valoración que en la anatomía patológica se hace de las lesiones subcorticales. En resumen, podría decirse que los criterios NINDS-AIREN han sido útiles a la hora de favorecer el uso de un lenguaje común y facilitar la

aplicación de una herramienta diagnóstica «estandarizada» para la práctica clínica y la puesta en marcha de ensayos terapéuticos. Su utilidad, no obstante, está limitada por su baja sensibilidad. Probablemente la aplicación de estos criterios permite reconocer adecuadamente la DV de tipo cortical (multiinfarto) y la DV subcortical de predominio lacunar si los infartos lacunares tuvieron expresión clínica aguda. No serían del todo eficaces a la hora de distinguir DV y DMIX, y presentan una sensibilidad baja para diagnosticar la DV subcortical asociada a patología de pequeño vaso en la que no se cumple el criterio patocrónico de inicio brusco asociado a un ictus o evolución fluctuante, que son, desafortunadamente, los casos que plantean mayor dificultad diagnóstica diferencial con la EA.

Las demencias vasculares que no plantean diagnóstico diferencial con EA

ELT era un varón de 79 años.

Presentó una crisis epiléptica generalizada tonicoclónica en 1989 (TAC normal). En 1992 tuvo un ictus en el territorio de ACP derecha que dejó como secuelas una hemianopsia y hemiparesia izquierdas. En 1995 tuvo una nueva crisis con paresia posterior de extremidades izquierdas, y desde entonces comenzó a presentar un cuadro de alucinaciones visuales y también ideas delirantes. Coincide esto con el inicio de un mayor deterioro funcional en actividades instrumentales, pérdida de memoria e iniciativa.

En la exploración estaba eufórico y desinhibido. Tenía fallos de memoria, su lenguaje era entrecortado y con algunos fenómenos de anomia. Estaba desorientado temporal y espacialmente. La fluencia verbal estaba disminuida, tanto con clave fonética como semántica, y el rendimiento en el test del

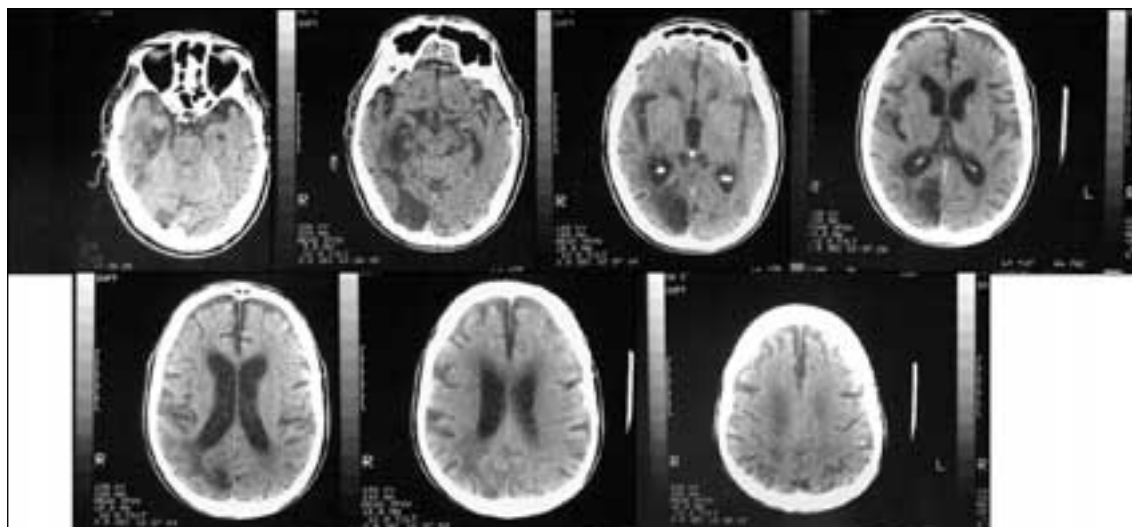


Figura 1 TAC cerebral. Demencia multiinfarto. Infarto en el territorio de la arteria cerebral posterior derecha.

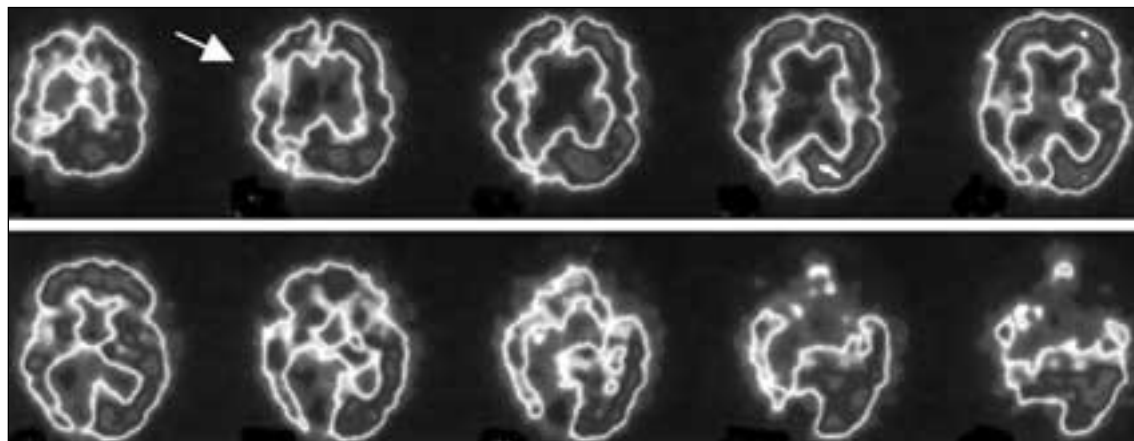


Figura 2 SPECT cerebral de ELT. Hipoperfusión en todo el territorio de la arteria cerebral posterior derecha. Foco de hipoperfusión frontal derecho (flecha) que sugiere lesión isquémica no sospechada en la TAC.

rastreo A y B era bajo. Había hemianopsia homónima izquierda y hemiparesia con hiperreflexia y signo de Babinski izquierdos.

La TAC cerebral (fig. 1) mostró un extenso infarto de la arteria cerebral posterior derecha que afectaba a la región inferior y medial del lóbulo temporal.

Puesto que el cuadro había evolucionado en el último año, se planteó la posibilidad de una EA asociada. Una SPECT cerebral (fig. 2) no sólo no mostró hipoperfusión parietotemporal, sino que reveló un foco de hipoperfusión frontal derecho y posiblemente también temporal izquierdo, muy sugestivos de lesión isquémica, que no se había sospechado en la neuroimagen estructural.

Demencia multiinfarto

La DMI es un término que inicialmente fue acuñado para denominar a todas las DV y recalcar el hecho de que la demencia era debida a la acumulación de múltiples infartos²⁴. En la actualidad se entiende por DMI sólo aquella que está causada por la acumulación de infartos múltiples corticales en el territorio de arterias de calibre mediano o grande, lo que constituye el paradigma de DV de tipo cortical (DVC).

En la *DV cortical* pueden encontrarse distintas combinaciones de trastornos en el área del lenguaje, praxis, funciones visoespaciales o visuoconstructivas, cálculo y también déficit de memoria. Aunque las funciones mnésicas se consideran como una función cognitiva dispersa, sin una representación cortical concreta, está bien establecido que algunos procesos, especialmente aquellos relacionados con el registro, almacenamiento o aprendizaje de nueva información, requieren la indemnidad de la corteza temporal y las formaciones hipocámpicas. Los infartos en el territorio de la arteria cerebral posterior y cerebral media pueden involucrar estas áreas y dar lugar a trastorno de memoria en el contexto de una DV cortical. Junto a los déficit cognitivos pueden ser también importantes los síntomas conductuales y psicológicos, que, en gene-

ral, han sido poco estudiados en la DV. Se conoce bien que las lesiones frontales izquierdas pueden dar lugar a síndromes depresivos, o que las lesiones parietooccipitales y temporales pueden dar lugar a alucinaciones e ideas delirantes²⁵. La gran mayoría de pacientes con este tipo de DCV mostrarán dos o más infartos grandes corticales o corticosubcorticales en el territorio de arterias de mediano o gran calibre, que responderán a un mecanismo aterotrombótico o cardioembólico y serán puestos de manifiesto mediante pruebas de neuroimagen. Ha de tenerse en cuenta también la posibilidad de los infartos fronterizos de mecanismo hemodinámico o hipóxico como posible causa de este tipo de DV. En casos mucho más raros la etiología puede estar en algunas vasculitis que afectan a arterias de mediano o gran calibre, como la arteritis de células gigantes. La distribución topográfica de las lesiones en DVC hará que el cuadro cognitivo se acompañe también de distintos signos focales de daño corticoespinal, síndromes sensitivos, hemianopsia u otros. Puede hipotetizarse que el patrón patocrónico clásicamente adscrito a la DV de inicio agudo y deterioro escalonado y fluctuante se produzca con mayor frecuencia en estas formas de DCV.

Demencia por infarto estratégico

GOI es una señora de 66 años con antecedentes de hipertensión arterial. En abril de 1997 tuvo un episodio agudo de hemiparesia izquierda proporcionada. Estuvo ingresada cuatro días, durante los cuales recuperó completamente la fuerza en el lado izquierdo de su cuerpo. La TAC cerebral mostró un infarto isquémico que afectaba al núcleo caudado derecho. Seis meses después GOI no tenía queja alguna de déficit cognitivo. Había retomado su actividad habitual y era capaz de hacer las labores de casa. No obstante, sus familiares la encontraban apática y retraída. Ya no iniciaba conversaciones como antes. Había descuidado su aspecto personal y no se esmeraba tanto como era habitual en ella en la limpieza de la casa. En la evaluación del estado cognitiva obtenía una puntuación de 23 sobre 30 en el MMSE. Tenía fallos de memoria en las pruebas de aprendizaje, que mejoraban con la administración de pistas o en el reconocimiento. Fallaba estrepitosamente en pruebas de atención, pensamiento abstracto y función ejecutiva (Stroop, clasificación de tarjetas de Wisconsin, test de rastreo). En aquel momento la RM cerebral (fig. 3) mostraba un infarto corticosubcortical en el territorio de la arteria cerebral media derecha que afectaba a ganglios basales y especialmente la cabeza del núcleo caudado. En agosto de 1998 fue trasladada al servicio de Urgencias por haber presentado un nuevo episodio de desviación de la comisura bucal. No hubo más déficit motor, pero su conversación era totalmente incoherente, estaba francamente desorientada y era incapaz de razonar. Desde entonces ya no fue capaz de reanudar su actividad previa, a pesar de la escasa repercusión motora. Presentaba un grave síndrome apático y pasaba todo el día sin hacer nada y sin hablar, a menos que se le preguntara algo o se le invitara a realizar alguna actividad, cosa que siempre aceptaba. Tenía un marcado aplanamiento afectivo y era totalmente ignorante de su situación. Se distraía fácilmente con cualquier estímulo y tenía conducta de utilización. Cuando se exploraba la marcha se detenía a encender o apagar un interruptor o se quedaba mirando por una ventana, olvidando las indicaciones del explorador. Era incapaz de retener cualquier información y confabulaba en las pruebas de memoria. Podía copiar dibujos complejos con una exasperante lentitud y perseverando en todos los trazos. El rendimiento en

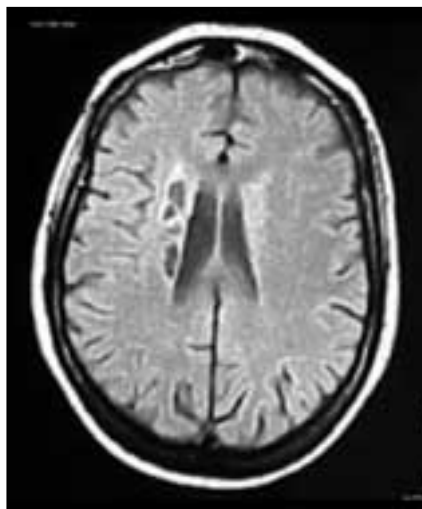


Figura 3 Resonancia magnética cerebral de la paciente GOI en octubre de 1997. Lesiones isquémicas en el territorio profundo de la ACM derecha.

el examen Mini-Mental había caído a 15. La resonancia magnética mostró un nuevo infarto profundo que afectaba la cabeza del núcleo caudado izquierdo.

La demencia por infarto estratégico sería aquella en la que el cuadro de demencia con múltiples déficit cognitivos sería consecuencia de una única lesión isquémica de localización caprichosa²⁶. Tal lesión puede ser tanto de tipo cortical como subcortical y responder a etiologías diversas. Se incluirían en esta categoría la demencia secundaria a infarto cortical en el giro angular, la que se asocia a infartos talámicos uni o bilaterales o aquella secundaria a lesión lacunar en la porción más caudal de la rodilla de la cápsula interna. Todas estas entidades muestran manifestaciones clínicas, radiológicas y etiopatogénicas muy diversas. El síndrome del giro angular completo incluye afasia fluente, alexia con agrafia, acalculia, desorientación derecha-izquierda, agnosia digital (síndrome de Gerstmann), junto con trastornos visuoespaciales. Si no se sospecha su inicio agudo y no se busca la lesión del giro angular mediante neuroimagen estructural y funcional, el cuadro puede confundirse con el de una EA. El examen neuropsicológico puede ayudar en el diagnóstico, puesto que aunque los pacientes se quejan de pérdida de memoria, ésta se refiere más a la dificultad para encontrar las palabras, y el rendimiento en pruebas de memoria es normal²⁷. Los infartos uni o bilaterales, lacunares, aterotrombóticos o cardioembólicos localizados en los ganglios basales pueden cursar como cuadros de DV por infarto estratégico. En el caso descrito la lesión bilateral de los núcleos caudados produjo un grave cuadro de predominio claramente frontosubcortical y ya la lesión unilateral había originado un deterioro en ese sentido. También los infartos talámicos de uno o ambos lados pueden ocasionar demencia²⁸. La destrucción de los núcleos dorsomedial o anterior en el territorio de la arteria polar puede acompañarse de un síndrome frontosubcortical con apatía, bradipsiquia, falta

de iniciativa, déficit de atención y disfunción ejecutiva por interrupción de las conexiones talamocorticales. El cuadro suele acompañarse de hipersomnia y también de afasia transcortical si la lesión es izquierda, o de negligencia hemiespacial si acontece en el lado no dominante. Los infartos talámicos paramedianos que habitualmente cursan en la fase aguda con disminución del nivel de conciencia, hipersomnia e incluso coma, junto con trastornos de la motilidad ocular, pueden dejar como secuela verdaderos síndromes amnésicos superponibles al síndrome de Korsakoff, por interrupción del haz hipocampo mamilotalámico. También en estos casos puede aparecer un síndrome frontal por desconexión. Cuadros similares pueden seguir a los infartos localizados en la porción más caudal de la rodilla de la cápsula interna, por donde discurren importantes vías de conexión corticosubcortical²⁹. Los infartos en la región frontobasal por oclusión de las ramas perforantes de la arteria cerebral anterior o como complicación de la cirugía de aneurismas en esa localización, así como los infartos en el territorio de las cerebrales posteriores o, por qué no, la lesión postanóxica bilateral de las formaciones hipocámpicas, son otros ejemplos de DV por infarto estratégico.

El caso de la demencia de curso progresivo, sin historia de ictus y con abundante lesión vascular en la neuroimagen

SGG es un varón de 69 años con antecedentes de hipercolesterolemia, diabetes mellitus y poliartrosis que es traído a la consulta por presentar dificultad para caminar en los últimos 12 meses. El inicio fue insidioso y el curso del cuadro era lentamente progresivos. Además, su hija describía fallos de memoria y desorientación en el tiempo. En la anamnesis dirigida se puso de manifiesto una llamativa apatía y pérdida de interés también progresivos en los últimos meses. Se había despreocupado de su aspecto personal. Seguía saliendo solo a la calle y juntándose con sus compañeros de una banda de música. Había dejado en manos de sus hijas el control de su libreta bancaria y necesitaba estímulo y ayuda a la hora de hacer compras.

En la exploración se mostraba bradifrénico y apático, con un llamativo aplanamiento afectivo y anosognosia. El lenguaje espontáneo era hipofluente, con frases inacabadas y fenómenos de anomia en conversación (no en las pruebas específicas de denominación). Había una alteración de la comprensión de órdenes complejas verbales y escritas y disgrafía. El rendimiento en pruebas de memoria episódica mostró un mínimo déficit en la evocación que se corregía fácilmente con la administración de pistas o en las pruebas de reconocimiento. Había apraxia constructiva y claros fallos en pruebas frontales. Obtuvo una puntuación en el MMSE de 16/30 (fallos en orientación temporal, concentración y cálculo, evocación, praxis constructiva, lectura y escritura).

En la exploración física se obtenían reflejos primitivos (palmomentoniano débil bilateral, reflejo glabellar inagotable y grasping bilateral). Había ecopraxia y perseveración. Bradicinesia bilateral ligera y mínima rigidez derecha con Froment positivo. Los reflejos musculares clínicos estaban vivos y había un Babinski derecho. La marcha era a pequeños pasos, con braceo presente, arrastrando ambos pies y con disminución de la base de sustentación.

La RM cerebral mostró una extensa afectación de la sustancia blanca (fig. 4).

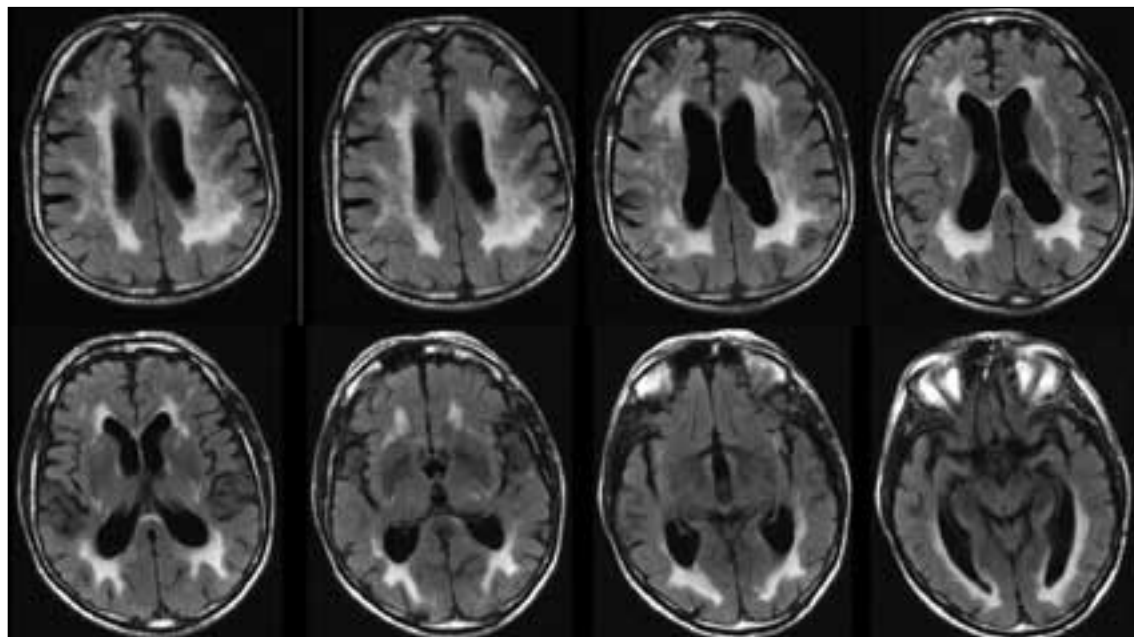


Figura 4 Resonancia magnética cerebral (secuencia FLAIR) de SGG. Afectación extensa de la sustancia blanca en regiones frontales, parietooccipitales y temporales. Ligera dilatación ventricular junto con atrofia cortical.

Aunque SGG nunca tuvo expresión clínica de un ictus, pocos lectores dudarán de que su demencia, claramente subcortical, y su marcha alterada están en relación con la grave afectación de la sustancia blanca que muestra la RM y que ésta, a su vez, puede tener su origen en una arteriosclerosis producida por su diabetes. Es decir, hay muchos argumentos a favor de que SGG tiene una DV. Los criterios ADDTC o NINDS-AIREN permiten, en este caso, establecer el diagnóstico en grado de posible.

El concepto de DV subcortical (DVSC)³⁰ incorpora los «viejos» nombres de «estado lacunar», «enfermedad de Binswanger», y se relaciona con patología de los pequeños vasos intracerebrales y probablemente también con estados de hipoperfusión. Se trata de un cuadro sindrómico (podría ser aceptable la denominación de síndrome de Binswanger) cuya etiología más frecuente es la hipertensión arterial, pero que incluye en el diagnóstico diferencial etiológico la microangiopatía diabética, angiopatía amiloide, angiopatías hereditarias (CADASIL), estados de hipercoagulabilidad y estados hipóxicos isquémicos (hipotensión, bradiarritmias, apneas de sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Desde el punto de vista neuropatológico los cerebros que pertenecieron a pacientes con este tipo de demencia muestran infartos lacunares, lesiones vasculares focales o difusas de la sustancia e infartos incompletos cuya expresión neurorradiológica está en la presencia de lagunas en ganglios basales o sustancia blanca y leucoaraiosis. *La DVSC subcortical es la forma más frecuente de DV.*

Desde el punto de vista clínico estos infartos pueden manifestarse según los síndromes lacunares clásicos. Pero esto no siempre es así. Muchos pacientes desarrollan cuadros de deterio-

ro cognitivo progresivo, de características subcorticales, que se acompaña de una alteración de la marcha y el control motor que también pueden instaurarse y progresar de manera lenta e insidiosa. El cuadro clínico de DVSC se ajusta al paradigma del *continuum* discognitivo y puede no acompañarse de ictus clínicos. Siendo esto así, el diagnóstico diferencial entre la DVSC y la EA puede ser extraordinariamente difícil. El caso de SGG, que bien podría satisfacer los criterios NINCDS-ADRDA de EA posible, es paradigmático. En la práctica clínica diaria el trastorno de la marcha puede no ser acusado y no siempre se obtienen hallazgos claramente focales en la exploración. Con frecuencia la imagen de RM nos muestra cambios en la sustancia blanca que no son tan impactantes, y muchas veces la evaluación neuropsicológica detallada, cuando se dispone de ella, nos presenta un cuadro más catalogable de deterioro cortical. En esta situación el clínico puede inclinarse más por el diagnóstico de EA posible, pero, en definitiva, persiste el mismo grado de incertidumbre. Cabe citar aquí el dato de que más de un tercio de los pacientes con EA tienen lesiones isquémicas en el examen neuropatológico³¹ y que entre un 20 y un 80% de los pacientes con diagnóstico clínico de DV muestran cambios neuropatológicos propios de EA³².

A la hora de establecer criterios para el diagnóstico diferencial etiológico entre EA y DVSC se puede plantear que el rasgo diferenciador tendrá una doble vertiente: la caracterización neuropsicológica y la correcta ponderación de la magnitud y la topografía de las lesiones vasculares. Sólo así podrá establecerse la correlación clinicotopográfica que siempre ha de guiar el método diagnóstico en neurología.

Rasgos diferenciales neuropsicológicos

A diferencia de los cambios propios de la EA, las lesiones que producen DVSC no siguen vías neuroanatómicas concretas, sino más bien territorios vasculares determinados. Si la topografía de los dos procesos es distinta, el patrón de déficit cognitivos que producen debe ser también distinto. El rasgo característico de la EA es la pérdida de memoria. El aprendizaje de nueva información, memoria episódica y los procesos de codificación están particularmente alterados³³. Este hecho es esperable para un proceso que acontece sobre las estructuras del lóbulo temporal medial que sustenta estas funciones. La DVSC puede cursar con pérdida de memoria, pero éste no es el hecho más relevante, y el patrón del síndrome amnésico es distinto al de la EA. Looi y Sachdev³⁴ revisaron 27 estudios comparativos entre DV y EA, 18 de los cuales aportaban datos sobre aprendizaje verbal y memoria. Los pacientes con DV mostraron un rendimiento significativamente mejor que los enfermos con EA en 12 de estos 18 trabajos. En el caso concreto de la DVSC estas diferencias son más llamativas. Tierney y cols.³⁵ estudiaron una muestra de 31 pacientes con EA y 31 pacientes con DVSC. Ambos grupos tenían puntuaciones similares en el examen Mini-Mental. Tras administrar una batería neuropsicológica extensa, comprobaron que el diagnóstico podía predecirse con una sensibilidad y especificidad mayor del 80%, atendiendo a los resultados en dos pruebas, una de fluencia verbal (fluencia verbal con clave fonética) y una de memoria de reconocimiento (test de aprendizaje auditivo verbal de Rey, reconocimiento). La probabilidad de pertenecer al grupo de EA era mayor cuanto mejor era el rendimiento en fluen-

cia verbal, y peor puntuación se obtenía en la memoria de reconocimiento. Schmidtke y Hüll³⁶ han aportado datos similares analizando el rendimiento de un grupo de 72 pacientes con EA y 18 enfermos con DVSC en la prueba de aprendizaje de una lista de palabras del protocolo CERAD. Ambos grupos tenían rendimientos similares en el recuerdo libre, pero los pacientes con DVSC puntuaron mejor en el reconocimiento. Este dato apoya la hipótesis de que mientras la EA altera los procesos de codificación y almacenamiento, la patología vascular subcortical interfiere con los procesos de evocación. Puede discutirse si este déficit es más disejecutivo que amnésico, pero, en definitiva, las estructuras implicadas son indudablemente distintas. Se ha demostrado mediante PET que en pacientes con EA hay una correlación entre metabolismo temporal medial y memoria, mientras que en pacientes con DVSC la correlación se establece con el metabolismo en áreas prefrontales³⁷.

La alteración de las funciones ejecutivas es el otro rasgo distintivo fundamental entre EA y DVSC. Este hecho es fácil de anticipar si se tiene en cuenta que las lesiones vasculares propias de ésta se distribuyen por los ganglios basales, tálamo y sustancia blanca, destruyendo los circuitos frontosubcorticales que constituyen el sustrato anatomofisiológico de las funciones ejecutivas. En la revisión llevada a cabo por Looi y Sachdev³⁴ nueve de los diez estudios comparativos entre EA y DV en los que se investigaron funciones ejecutivas mostraron un rendimiento significativamente peor de los pacientes con DV en pruebas como el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin, laberintos, secuencias gráficas o en la parte ejecutiva de la escala de demencia de Mattis. En el caso concreto de los pacientes con DVSC ya se ha mencionado que las pruebas de fluencia verbal combinadas con las de memoria de reconocimiento permiten discriminarlos de los pacientes con EA³⁵. Incluso en las fases más iniciales del proceso Frisoni y cols.³⁸ han demostrado cómo en pacientes con deterioro cognitivo ligero aquellos que tenían infartos lacunares o lesiones de la sustancia blanca mostraban rendimientos significativamente más bajos en el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin y en fluencia verbal con clave fonética o semántica. Es bien conocido también que cuando se comparan sujetos sin demencia aquellos que tienen infartos lacunares o lesiones de sustancia blanca muestran rendimientos más bajos en pruebas de función ejecutiva, pero no en test de memoria³⁹. Este hecho se ha descrito en muestras seleccionadas de pacientes y también en estudios poblacionales⁴⁰.

Neuroimagen

La patología de pequeños vasos intracerebrales que produce DVSC se manifiesta en las pruebas de neuroimagen estructural (TAC o RM) en forma de infartos lacunares o de lesiones de sustancia blanca (leucoaraiosis, L-A). Los infartos lacunares son lesiones de pequeño tamaño, inferior a 1,5 cm, y de localización subcortical en ganglios basales, tálamo, cápsula interna y sustancia blanca hemisférica. Aparecen como lesiones hipodensas en la TAC, y en la RM muestran un comportamiento similar al líquido cefalorraquídeo. Son hiperintensas en secuencias T2 y aparecen hipointensas con un fino halo hiperintenso en las secuencias FLAIR.

La patología vascular de la sustancia blanca o L-A puede observarse en la TAC como una hipodensidad de localización periventricular (fig. 5), sobre las astas frontales, occipitales o en los

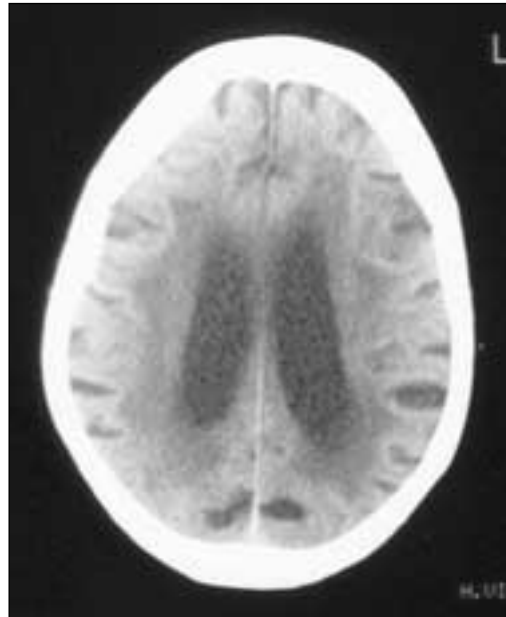


Figura 5 Leuko-araiosis en TAC cerebral.

centros semiovaes⁴¹. En la RM la L-A aparece en forma de lesiones hiperintensas localizadas en la región periventricular o en la sustancia blanca subcortical (fig. 6). A diferencia de la TAC, en la RM no es infrecuente detectar en personas normales sin deterioro cognitivo lesiones hiperin-

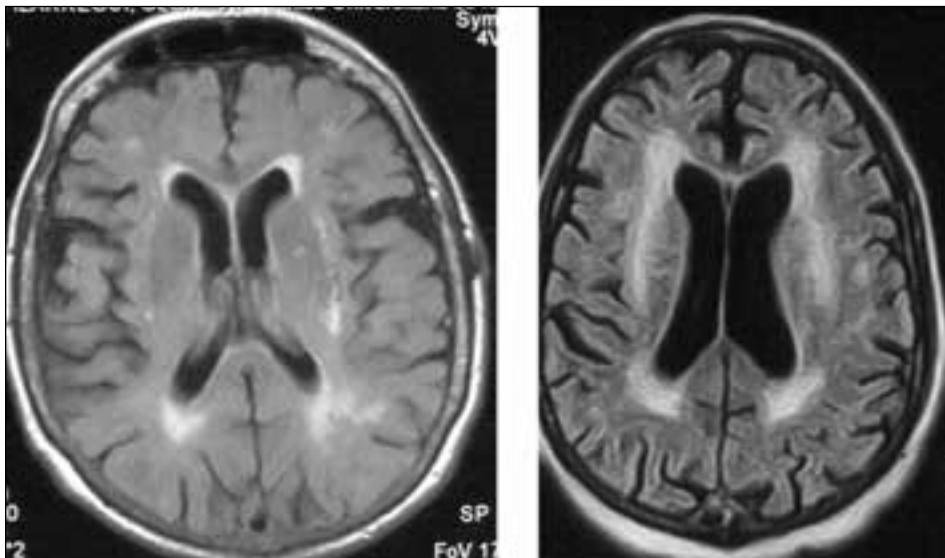


Figura 6 RM cerebral, secuencias FLAIR. (a) Leuko-araiosis grado 2 en región parieto-occipital izquierda según la escala de Wahlund; (b) leuko-araiosis grado 3 frontal bilateral

tensas periventriculares en forma de casquetes sobre las astas frontales u occipitales o en forma de ribetes junto al cuerpo de los ventrículos laterales. También son frecuentes en personas mayores las lesiones hiperintensas pequeñas y puntiformes (menores de 2 × 2 mm) en la sustancia blanca subcortical. En general, estas lesiones carecen de significación clínica o son únicamente expresión de gliosis subependimaria (casquetes y ribetes), atrofia cerebral o aumento de los espacios perivasculares de Virchow-Robin (lesiones puntiformes). La limitación del uso de la RM radica en su excesiva sensibilidad. Las lesiones de L-A que parecen guardar relación con mecanismos vasculares y contribuyen al deterioro cognitivo son aquellas lesiones periventriculares que se presentan separadas de los ventrículos, extendiéndose sobre la sustancia blanca subcortical, o las lesiones subcorticales de aspecto parcheado, parcheado-confluyente o de carácter difuso. Sin embargo, incluso en este tipo de lesiones parece que la RM no es capaz de distinguir aquellas en las que sólo hay edema o mínima desmielinización de otras en las que la desmielinización es más intensa y hay también daño axonal.

Tabla 5 Criterios de neuroimagen propuestos por Erkinjuntti para el diagnóstico de la DV subcortical

<ul style="list-style-type: none"> • Sustancia blanca: <ul style="list-style-type: none"> – «Caps» o halos > 10 mm. – Halo irregular que se extiende hacia la sustancia blanca profunda. – Hiperintensidades difusas o confluentes (> 25 mm). – Hiperintensidad difusa. • Lagunas: <ul style="list-style-type: none"> – Lagunas múltiples (>5) y lesiones de sustancia blanca al menos moderadas.

A día de hoy no se dispone de datos que permitan establecer cuál debe ser la extensión o la topografía de las lesiones de la sustancia blanca para que se pueda achacar a las mismas un cuadro de demencia. Resulta imposible aventurar cuál puede ser el grado mínimo de lesión vascular detectable en resonancia magnética o tomografía axial que caracterizaría a la DV y permitiría el diagnóstico diferencial con la EA. Erkinjuntti y cols.³⁰ han elaborado criterios de neuroimagen para definir la DVSC y clasificarla en formas predominantemente lacunares o predominantemente de sustancia blanca (tabla 5). En las formas predominantemente de sustancia blanca proponen que se valoren sólo las lesiones periventriculares que tienen un espesor mayor de 10 mm o que se extienden hacia la sustancia blanca subcortical. Se valoran también las lesiones subcorticales separadas del ventrículo siempre que tengan un tamaño superior a 25 mm y sean confluentes, o bien cuando se trata de una afectación difusa. Para el diagnóstico de las formas de predominio lacunar se exige que, además de la lesión de sustancia blanca, se detecten más de cinco infartos lacunares. Los criterios de neuroimagen se completan con criterios clínicos que siguen las líneas esbozadas en este capítulo acerca del predominio del síndrome disejecutivo, la posible ausencia de ictus clínico y la importancia de los síntomas conductuales de tipo afectivo o apatía (tabla 6). Estos criterios no han sido validados, pero tienen su base en la ingente cantidad de estudios que se han publicado sobre lesión de sustancia blanca y cognición.

Tabla 6 Propuesta de criterios diagnósticos para DV subcortical (Erkinjuntti, 2001)

- Síndrome disejecutivo (secuenciación, planificación, organización, atención, abstracción).
- Déficit de memoria (puede ser leve) con evocación alterada, reconocimiento intacto, beneficio de pistas.
- Deterioro desde un nivel previo superior e interferencia con las actividades sociales y ocupacionales complejas.
- Enfermedad vascular cerebral relevante en neuroimagen.
- Hallazgos exploratorios (hemiparesia, Babinski, déficit sensitivo, disartria, trastorno de la marcha, rigidez) consistentes con lesiones subcorticales.

Los criterios NINDS-AIREN¹⁰ exigen en sus recomendaciones sobre neuroimagen que deben existir lagunas múltiples o afectación de al menos un 25% de la sustancia blanca (tabla 3). Evidentemente, nadie dispone en su práctica diaria de métodos que permitan la cuantificación del volumen o superficie de las lesiones, pero sí pueden aplicarse escalas semicuantitativas. El número de escalas que se han propuesto es incontable, y ninguna se ha mostrado superior a las demás⁴². Algunos ensayos clínicos en demencia vascular que se encuentran actualmente en desarrollo recomiendan utilizar la escala de la «Task Force» europea sobre patología vascular de la sustancia blanca publicada por Wahlund y cols.⁴³ para la cumplimentación de las recomendaciones de los criterios NINDS-AIREN. Las ventajas de este método de semicuantificación radican no sólo en su escasa complejidad y buena validez interna, sino también en el hecho de que es igualmente aplicable a las imágenes de TAC como de RM.

Según esta escala, se divide el encéfalo en cinco regiones: frontal, parietooccipital, temporal, ganglios basales y área infratentorial. En cada región se valoran lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR que sean mayores de 5 mm o, en el caso de los infartos lacunares (hipointensos en la FLAIR), superiores a 2 mm. En la TAC se valoran lesiones hipodensas. Cuando hay lesiones focales aisladas se otorga una puntuación de 1. Si las lesiones confluyen, la puntuación es de 2 (fig. 6-a), y si hay afectación difusa, se otorga un 3 (fig. 6-b). Sumando las puntuaciones para cada área y en cada lado del encéfalo, se obtendría la puntuación total. Aunque, de nuevo, esta escala no ha sido validada, se ha dado como norma general que si hay dos áreas con puntuación de 3 y al menos otras dos áreas con puntuación de 2, se puede establecer que hay una afectación mayor del 25%, tal y como exigen los criterios NINDS-AIREN. La investigación sobre este tipo de lesiones vasculares de la sustancia blanca continúa siendo intensa, y es muy posible que la aplicación de las nuevas técnicas de RM con secuencias de difusión y determinación de índices de anisotropía permitan distinguir las lesiones con daño axonal de aquellas en las que únicamente se produce acumulación de agua extracelular y que en principio no tendrán repercusión clínica⁴⁴. La valoración semicuantitativa de la atrofia temporal medial o, mejor aún, la volumetría hipocámpica y la espectroscopia han de resultar de ayuda en el diagnóstico diferencial entre DV y EA.

Bibliografía

1. Martínez Lage JM, Muñoz D, Barquero MS, Peña-Casanova J, Blesa R, Ferrer I, Pascual LF: Enfermedad de Alzheimer. En: Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias: *Guías en demencias*. Barcelona: Masson, 2002; 7:41-63.
2. O'Brien J, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, y cols.: Vascular cognitive impairment. *Lancet (Neurology)* 2003; 2.
3. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, y cols.: Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. *JAMA* 1997; 277:813-817.
4. Zekry D, Duyckaerts Ch, Moulias R, Belmin J, Geoffre C, y cols.: Degenerative and vascular lesions of the brain have synergistic effects in dementia of the elderly. *Acta Neuropathol* 2002; 103:481-487.
5. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS): Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001; 357:169-175.
6. Haring H-P: Cognitive impairment after stroke. *Curr Opin Neurol* 2002; 15:79-84.
7. Del Ser T: Enfermedad de Alzheimer mixta. En: Martínez Lage JM, Berthier M (eds.): *Alzheimer 2002: teoría y práctica*. Madrid: Aula Médica, 2002; 12:195-215.
8. *American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4.^a ed. Washington DC: American Psychiatric Press, 1995.
9. World Health Organization: *The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research*. Ginebra: World Health Organization, 1993.
10. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, y cols.: Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43:250-260.
11. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, y cols.: Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's disease diagnostic and treatment centers. *Neurology* 1992; 42:473-480.
12. Hachinski VC, Iliff LD, Zihlka E, y cols.: Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32: 632-637.
13. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Hachinski VC, Mölsä PK, y cols.: Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology* 1997; 49:1096-1105.
14. Bowler J, Hachinski VC: History of the concept of vascular dementia: Two opposing views on current definitions and criteria for Vascular Dementia. En: Prohovnik I, Wade J, Knezevic S, Tatemichi T, Erkinjuntti T (eds.): *Vascular dementia: Current concepts*. Chichester: John Wiley & Sons, 1996; 1:1-24.
15. Verhey FRJ, Lodder J, Rozendaal N, Jolles J: Comparison of seven sets of criteria used for the diagnosis of vascular dementia. *Neuroepidemiology* 1996; 15:166-172.
16. Wetterling T, Kanitz R-D, Borgis K-J: Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke* 1996; 27:30-36.
17. López OL, Larumbe R, Becker JT, Rezek D, Rosen J, y cols.: Reliability of NINDS-AIREN criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Neurology* 1994; 44:1240-1245.
18. Chui H, Mack W, Jackson E, Mungas D, Reed BR, y cols.: Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. A multicenter study of comparability and interrater reliability. *Arch Neurol* 2000; 57: 191-196.

19. Erkinjuntti T, Haltia M, Palo J, Sulkava R, Paetau A: Accuracy of the clinical diagnosis of vascular dementia: a prospective clinical and post-mortem neuropathological study. *J Neurol Neurosurgery and Psychiatry* 1988; 51:1037-1044.
20. Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixoa C, Herman FR, Mulligan R, y cols.: Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology* 1997; 49:690-694.
21. Gold G, Bouras C, Canuto A, Bergallo MF, Herrman FR, y cols.: Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry* 2002; 159:82-87.
22. Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mann A: Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia, and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 1999; 174:45-50.
23. Zekry D, Duyckaerts Ch, Belmin J, Geoffre C, Moulias R, Hauw J-J: Alzheimer's disease and brain infarcts in the elderly. Agreement with neuropathology. *J Neurol* 2002; 249:1529-1534.
24. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J: Multi-infarct dementia: A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; 2:207-210.
25. Birkett DP (ed.): *Psiquiatría clínica y accidente vascular cerebral*. Barcelona: Masson SA, 1998.
26. García JH, Brown GG: Vascular dementia: Neuropathologic alterations and metabolic brain changes. *J Neurol Sci* 1992; 109:121-131.
27. Cummings JL, Benson DF: Vascular dementias. En: Cummings JL, Benson DF (eds.): *Dementia: A clinical approach*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1992; 5:153-176.
28. Hernández Lahoz C: La demencia por infarto estratégico. En: Alberca R, López-Pousa S (eds.): *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*, 2.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2002; 43:511-519.
29. Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I, y cols.: Confusion and memory loss from capsular genu infarction: a thalamocortical dysconnection syndrome? *Neurology* 1992; 42:1966-1979.
30. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, y cols.: Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. Is a focus on subcortical vascular dementia a solution? *Ann NY Acad Sci* 2000; 903:262-272.
31. Kalara RN: The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21:321-330.
32. McKeith I, Rinne JO: Differential diagnosis with degenerative dementias. En: Erkinjuntti T, Gauthier S (eds.): *Vascular cognitive impairment*. Londres: Martin Dunitz, 2002; 29:469-484.
33. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, y cols.: Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology* 1994; 44:867-872.
34. Looi JCL, Sachdev PS: Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999; 53:670-678.
35. Tierney MC, Black SE, Szalai JP, Snow G, Fisher RH, y cols.: Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Arch Neurol* 2001; 58:1654-1659.
36. Schmidtke K, Hüll M: Neuropsychological differentiation of small vessel disease, Alzheimer's disease and mixed dementia. *J Neurol Sci* 2002; 203-204:17-22.
37. Reed BR, Eberling JL, Mungas D, Weiner MW, Jagust WJ: Memory failure has different mechanisms in subcortical stroke and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 48:275-284.
38. Frisoni JB, Galluzzi S, Bresciani L, Zannetti O, Geroldi C: Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome. *J Neurol* 2002; 249:1423-1432.
39. Kramer JH, Reed BR, Mungas D, Weiner MW, Chui HC: Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:217-220.

40. De Groot JC, Leeuw F-E, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, y cols.: Cerebral white matter lesions and cognitive function: The Rotterdam scan study. *Ann Neurol* 2000; 47:145-151.
41. Martínez-Lage P, Hachinski VC: Multi-infarct dementia. The vascular causes of cognitive impairment and dementia. En: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds.): *Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management*, 3.^a ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1998; 875-894.
42. Mäntylä R, Erkinjuntti T, Salonen O, Aronen H, Peltonen T, y cols.: Variable agreement between visual rating scales for white matter hyperintensities on MRI. Comparison of 13 rating scales in a post-stroke cohort. *Stroke* 1997; 28:1614-1623.
43. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, y cols.: A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001; 32:1318-1322.
44. Goldberg MP, Ranson BR: New light on white matter. *Stroke* 2003; 34:330-332.

Capítulo 18

Comorbilidad geriátrica que dificulta el diagnóstico

J. MIDÓN CARMONA

Introducción

Dada la actual, aún más la futura, distribución epidemiológica de las demencias ¹, es razonable pensar que cuando, al entrar en nuestra consulta, nos enfrentemos a un nuevo paciente con deterioro cognitivo, cada vez será más probable que estemos ante un viejo (qué bella palabra, tan políticamente incorrecta). Aún no hace tantos años, todos lo recordamos y algunos lo harán con nostalgia, que la función mental en el anciano era considerada como una capacidad a perder y rara vez se consultaba por ello. La información y el progreso, así como el envejecimiento global de la población con una mejor calidad de vida, han concienciado a los pacientes y a sus familias de la necesidad de considerar el declinar de la función cognitiva más allá de unos límites como algo patológico, a veces evitable, otras prevenible y siempre tratable, en el amplio sentido que la palabra terapia tiene. Sin embargo, el entrenamiento recibido por los médicos, generalistas o especialistas, en la valoración global, afrontamiento, manejo y enfoque de los problemas de los ancianos es nulo ² y casi nunca va más allá de lo que la inevitable experiencia, con unas consultas ocupadas por personas cada vez más mayores y con problemas cada vez más complejos, y el interés individual marquen. Esto, que no es así en otras profesiones sanitarias más previsoras en la formación pre y posgrado de sus miembros en este aspecto, unido a la inevitable frustración que una medicina emocionalmente más preparada para curar que para ayudar siente ante los ancianos enfermos (cada vez sobreviven más, pero no acaban de curarse), aboca a un cierto desconcierto al abordar la asistencia de grandes grupos de población, como son los dementes, que a su patología cognitiva añaden multitud de problemas físicos, psíquicos, funcionales y sociales que condicionan decisivamente la forma de enfermar y la evolución de la patología ³.

El paciente geriátrico

No nos referimos a lo mismo cuando hablamos de anciano enfermo que cuando lo hacemos de paciente geriátrico. Enfermar, aunque se tenga una determinada edad, no tiene por qué llevar aparejadas otras consecuencias que las propias de la patología que se sufre, conocidas y previsibles. Es así en la mayoría de los casos y más en el momento actual, en que cada vez se envejece con más salud y en condiciones funcionales más óptimas. Identificar, por tanto, a aquel anciano que cuando adquiera alguna patología aguda va a sufrir un deterioro superior a lo esperable y complicaciones de morbilidad y mortalidad por encima de la media puede no ser una empresa fácil. Para ello están definidas una serie de condiciones que lo hacen más probable y se ha acuñado el término **fragilidad**.

Los ancianos frágiles, también llamados de alto riesgo, serían aquellos que, permaneciendo en su medio habitual y no cumpliendo todavía los criterios de paciente geriátrico, se encuentran en un difícil equilibrio en cuanto a su salud y estado funcional que les lleva a sufrir el peligro de caer en la dependencia o en la institucionalización ante la presencia de cualquier factor no controlado. Serían aquellos mayores de 80 años que viven solos, los recientemente dados de alta de un hospital, los que se caen frecuentemente, los que toman múltiples medicamentos o aquellos cuyos medios económicos sean objetivamente escasos. Los enfermos geriátricos, es decir, que precisan un abordaje, valoración, manejo y tratamiento de sus problemas distinto al habitual, serían los que cumplieran los siguientes criterios: edad de 75 años en adelante, pluripatología, padecer enfermedades que tiendan a la incapacidad y presentar complicaciones mentales o circunstancias sociales que condicionen la evolución o se vean afectadas por ella⁴. Cuando el problema de salud se presenta hablamos de «**situación de enfermedad**». Quiere decirse con ello que estos sujetos, cuando enferman, lo hacen de una manera peculiar y muy similar en todos ellos, que puede tener poco que ver con la etiología concreta que lo provoque o con el listado de síntomas y signos esperables. Son las cuatro grandes situaciones de enfermedad, los «**gigantes de la geriatría**»⁵: la inestabilidad, la inmovilidad, la incontinencia y el fallo mental, cuadros plurietiológicos y de abordaje complejo, multidisciplinar, que precisan estructuras de servicios específicas y coordinadas⁶ y que, manejadas en los ambientes habituales, abocan con casi toda seguridad a la dependencia, como demuestra el que un 50% de los mayores de 75 años que son dados de alta hospitalaria presenten alguna incapacidad⁷.

El proceso de envejecimiento lleva consigo un elevado riesgo de inadaptación, la dependencia y la muerte serían el último grado de ella, y los servicios pensados para una población envejecida deben tener en cuenta todos estos factores si quieren ser eficientes. ¿Alguien podría afirmar que el deterioro cognitivo y la demencia no cumplen, en la mayoría de los casos, casi todos estos criterios? Más aún: probablemente sean el paradigma de todos ellos. Pacientes muy envejecidos, cuya fragilidad se extrema por sus problemas mentales, que les impiden enfrentarse a los requerimientos diarios con eficacia, cuyas posibilidades de hacerse dependientes suelen ser elevadísimas, que habitualmente padecen otras enfermedades que influyen o se influyen por la situación cognitiva y cuya repercusión familiar y social puede llegar a ser devastadora si no se actúa con rapidez y sobre los diferentes puntos críticos⁸.

La comorbilidad en geriatría

Aunque parezca la misma cosa, existen algunas diferencias conceptuales entre **pluripatología** y **comorbilidad**. Hablamos de la primera para referirnos al hecho incuestionable de que en el anciano coexisten multitud de enfermedades. Cada vez se enferma más tarde, pero, como ya predijo Fries, la morbilidad se comprime para padecer las mismas enfermedades en menos tiempo⁹. Esto, que tiene importantísimas implicaciones en la planificación de recursos que no vienen al caso, hace que la profusión de diagnósticos en un mismo paciente pueda ser a veces sorprendente. Padecer a los 80 años una alteración neurológica, otra endocrina, un déficit sensorial, varios problemas en el aparato locomotor y más de una enfermedad cardiovascular suele ser la regla más que la excepción¹⁰. Objetivo y utilidad fundamental de la valoración geriátrica integral es identificar en esa maraña el proceso principal y seleccionar las enfermedades tratables, así como aquellas situaciones previas que pueden ser empeoradas o descompensadas con la intervención sobre otras. Decidir dónde podemos ayudar al paciente con nuestra actuación y dónde no es una de las finalidades básicas de este minucioso proceso. Es, indudablemente, la situación funcional la que debe ser preservada a toda costa, pues ella permitirá, o no, al anciano ser dueño de su futuro y, por tanto, independiente¹¹.

En cuanto a la comorbilidad, hablamos de ella para referirnos a aquellas patologías que o bien son consecuencia de la propia enfermedad fundamental o tienen suficiente entidad para influir sobre su diagnóstico, tratamiento, evolución y repercusión sobre el entorno. La valoración, previsión, prevención y abordaje integral de todas ellas proporcionará calidad de vida al paciente y, sin duda, también muy importante, menor consumo de recursos.

Comorbilidad en las demencias

Prácticamente todos los grandes síndromes geriátricos pueden presentarse como consecuencia del deterioro cognitivo y, por supuesto, condicionar su evolución. Dependiendo de la fase de la enfermedad en que nos encontremos, unos tendrán más relevancia que otros, y así, la depresión es de gran importancia en las primeras fases alrededor del diagnóstico y las caídas en las fases intermedias. Conforme la enfermedad va avanzando pueden aparecer las crisis epilépticas, los efectos secundarios de fármacos, la malnutrición, la inmovilidad y las úlceras por decúbito, las anomalías hidroelectrolíticas o la enorme frecuencia de infecciones¹². Todo ello hace que el médico dedicado a los pacientes con demencia deba de tener una actuación multifactorial que no puede pararse en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de base, sino que va mucho más allá. No sé si todo esto es, o no, competencia del especialista (neurólogo, geriatra, psiquiatra), pero sí claramente de su incumbencia. No establecer diferencias entre lo que nos compete y lo que nos incumbe es, quizá, el **paso fundamental que podemos dar entre la rutina y la calidad**.

Comorbilidad geriátrica que dificulta el diagnóstico

Aunque siempre ha sido especialmente fundamental, el diagnóstico lo más temprano posible de las demencias ha adquirido mayor protagonismo desde que socialmente se ha asumido la importancia de la enfermedad y con la aparición de los primeros tratamientos, que, aunque sólo nos proporcionan una posibilidad de retrasar la evolución durante un tiempo, suponen un arma para el clínico y una esperanza en el futuro, pues, extrapolado este retraso al conjunto de la población afectada, supondría una importante y favorable repercusión social y económica¹³. Cuando de ancianos hablamos, este diagnóstico precoz choca con múltiples dificultades, no siendo la menor de las mismas el habitual retraso con el que suelen consultar, aunque cada vez menos, por considerar el déficit cognitivo consecuencia normal del envejecimiento. Otro factor de importancia estriba en la dificultad de diferenciar, en muchas ocasiones, lo que supone el envejecimiento normal, el deterioro cognitivo leve, el déficit de memoria asociado a la edad o la demencia leve, aunque progresivamente se van incorporando más aportaciones clarificadoras en este sentido con la repercusión o no sobre la vida diaria como parámetro fundamental^{14,15}. Pero un problema, quizá más importante todavía, puede ser el sobrediagnóstico.

Durante muchos años el término «demencia senil», hoy afortunadamente en desuso cuando no desterrado, ha sido aplicado a los ancianos con excesiva facilidad ante cualquier alteración cognitiva, permanente o pasajera, o de conducta. Esta «etiqueta» ha tenido fuertes implicaciones en la vida personal de muchos pacientes que podían ser discriminados a la hora de pruebas diagnósticas o de actitudes terapéuticas complejas por la conciencia fatalista e irreversible que el término implicaba. Hoy sabemos que muchos de estos casos sólo eran delirium secundarios a enfermedad física y transitorios, pero, aún más, que muchos de ellos podían no cumplir los criterios del estado confusional por cursar con nivel de conciencia normal y ser de larga duración, pero sí eran secundarios a otras enfermedades que, una vez controladas, permitían al paciente volver a una situación mental dentro del rango de la normalidad. Aún hoy, con el conocimiento y difusión entre los médicos de la importancia de un buen *screening* y diagnóstico de la enfermedad, existen múltiples patologías frecuentes que en el viejo pueden afectar al buen funcionamiento cognitivo de forma prolongada, sin fluctuaciones, sin alteración de la conciencia y sin inducir sospecha alguna de delirium^{16,17}.

Hace casi treinta años (Bernard Isaacs, 1975) los geriatras británicos acuñaron el término «fallo cerebral», que nunca ha tenido mucho éxito fuera del mundo anglosajón. Sin embargo, es un término muy útil para referirse a situaciones como las que vamos a describir. Imprime un concepto dinámico de la enfermedad y es similar a los tan utilizados de fallo renal o fallo cardíaco. La idea de que el cerebro, al igual que otros órganos, puede sufrir situaciones de compensación o descompensación, ayuda bastante a romper la rigidez de esquemas que muchas veces acompaña a estos diagnósticos y a añadir una valoración positiva a su abordaje. En el anciano cualquier situación patológica puede presentarse como una alteración mental, no necesariamente aguda, lo que amplía enormemente el campo de indagación¹⁸.

La **exploración neuropsicológica** ha experimentado un enorme desarrollo en los últimos años. El abordaje sistemático del estudio y medición de la función y rendimiento de los diferen-

tes dominios cognitivos, objeto de otro capítulo de este libro, es hoy una herramienta tan fundamental que nos hace pensar si no estaremos soñando cuando recordamos que aún no hace dos décadas que sólo una privilegiada y rara minoría conocía lo que era el «*mini mentab*»¹⁹ y aún menos lo utilizaban de forma sistemática. Pero el diagnóstico de demencia sigue siendo, en la inmensa mayoría de los casos y sobre todo en fases precoces, un juicio clínico apoyado en las máximas evidencias posibles. Las funciones cognitivas se afectan realmente y no sólo parece que se afectan ante enfermedades de todo tipo, siendo un paradigma de ello la depresión y el síndrome disejecutivo²⁰ asociado a ella, y sólo una exhaustiva valoración clínica nos permitirá descubrir aquellas **condiciones reversibles** que están influyendo decisivamente en el rendimiento del paciente. No trataremos aquí de las afecciones clásicas que son capaces de provocar pseudodemencia y demencia secundaria, por encontrarse en todas las baterías de despistaje de uso habitual y muy estandarizadas en la práctica clínica, como el hipotiroidismo, el déficit de vitamina B₁₂, la hidrocefalia, la sífilis, los tumores cerebrales o los propios trastornos emocionales²¹. Sí lo haremos con otro tipo de situaciones o condiciones que, menos conocida su repercusión por no tener la misma en pacientes más jóvenes, pueden hacer aparecer al viejo como un demente y, en muchas ocasiones, son de fácil solución.

Comorbilidad física

El cerebro del anciano, por efecto del envejecimiento, se ha visto sometido a una serie de cambios morfológicos, bioquímicos y vasculares que lo convierten en un órgano de función inestable. Su consumo metabólico, fundamentalmente de oxígeno y glucosa, puede verse afectado por múltiples condiciones locales o sistémicas que provocan alteraciones en el rendimiento²². Puede ser lo que el profesor Martínez-Lage llama discognición²³, y que se manifiesta por múltiples fallos en el rendimiento de la función mental que pueden interferir en la exploración de la misma. Sin pretender agotar el tema, se exponen a continuación algunas situaciones comunes en la clínica que fácilmente pueden pasar desapercibidas.

Hipoglucemia

Más del 50% de los diabéticos son ancianos, y todos los estudios epidemiológicos coinciden en afirmar que la prevalencia de la enfermedad en estas edades ronda el 20%²⁴. El control estricto de la glucemia, tanto en ayunas como posprandial, se ha convertido en un objetivo fundamental del tratamiento por haberse demostrado sus beneficios a largo plazo, tanto vasculares como neurológicos²⁵. No obstante, el anciano tolera muy mal las cifras bajas de glucemia, especialmente su cerebro. Sin llegar a producirse cuadros agudos de hipoglucemia, con sintomatología florida y pérdida de conciencia, sí podemos encontrar individuos que mantengan hipoglucemias leves crónicas, a veces no detectadas en los controles habituales por producirse un efecto rebote fisiológico al ponerse en marcha los mecanismos de compensación. Estos pacientes pueden sufrir un bajo rendimiento intelectual difícil de etiquetar y sencillo de confundir con una demencia²⁶.

Alteraciones cardiovasculares

El débito sanguíneo cerebral es de una enorme fragilidad y puede verse afectado por ligeros cambios hemodinámicos que afectan rápidamente a su reserva funcional. Las cardiopatías y los trastornos del ritmo son mucho más frecuentes a estas edades y, en múltiples ocasiones, difíciles de valorar por lo anodino de su sintomatología. La disnea, los edemas periféricos, las características del pulso o el dolor coronario no son fácilmente evaluables en el viejo y pueden llevar al no reconocimiento de situaciones patológicas²⁷. Todas aquellas situaciones capaces de afectar de forma crónica al gasto cardíaco tienen su repercusión cognitiva si se dan las condiciones adecuadas. La bradicardia, los cambios frecuentes de ritmo, la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca son de especial significación, sobre todo la primera, en la que incidiremos de forma especial al hablar de la yatrogenia. Por otra parte, es de sobra conocida la influencia de la hipertensión arterial como factor de riesgo de alteración cognitiva y demencia vascular, así como su elevada prevalencia en la vejez^{28,29}. Pero mucho menos tenida en cuenta es la hipotensión. Pocas veces, fuera de los ambientes geriátricos, se piensa en ella como factor de morbilidad y, sin embargo, la hipotensión ortostática afecta a más del 20% de los pacientes mayores de 65 años y del 30% de los de 75 o más. Provocada por múltiples situaciones médicas como la diabetes, el Parkinson, la insuficiencia autonómica, neuropatías, numerosos fármacos o cualquier circunstancia que provoque inmovilización prolongada, es capaz de producir cuadros sincopales muy llamativos o, en muchas ocasiones, otros aparentemente más leves que disminuyan significativamente el rendimiento cerebral. Su detección y tratamiento en la clínica diaria es de enorme importancia, pues tiene una gran repercusión en la calidad de vida de los afectados³⁰.

Alteraciones hematológicas

La anemia es la enfermedad hematológica más frecuente en el anciano y, en su forma crónica y leve, suele ser bien tolerada, aunque puede inducir alteraciones cognitivas. Menos llamativa suele ser la poliglobulia y cualquier otro cuadro que produzca hiperviscosidad. Los ancianos toleran mal un hematocrito alto (recordemos su influencia en el accidente cerebrovascular) y lo manifiestan por síntomas como la tendencia a la inmovilidad, apatía, somnolencia y alteraciones cognitivas. Del mismo modo, las gammapatías monoclonales idiopáticas o benignas se presentan en el 3% de los mayores de 70 años, y, junto con las malignas (Waldenström), suponen una importante fuente de hiperviscosidad. No es raro encontrar en la consulta un anciano con sospecha de demencia que recupere su situación normal tras alguna sangría, y esto en presencia o ausencia de enfermedad pulmonar³¹.

Trastornos hidroelectrolíticos

La tendencia del anciano a no beber agua es algo más que una característica peculiar. Es una importante fuente de morbilidad por deshidratación. Evidentemente, los cuadros agudos provocados por una infección o cualquier otra causa son de fácil diagnóstico, pero no así los crónicos. El mecanismo de la sed no funciona correctamente en la vejez, y a ello se añaden otras

situaciones patológicas o sociales (la dificultad para moverse o el aislamiento) que provocan un inadecuado aporte líquido o incremento de las pérdidas (defectos en la termorregulación o toma de diuréticos). Igualmente, el cerebro es extraordinariamente sensible tanto a la hiper como a la hiponatremia ³².

Alteraciones respiratorias

Los cambios estructurales del envejecimiento a este nivel provocan, entre otras, la disminución anual de la presión arterial de oxígeno en 0,42 mm de Hg y cambios significativos en el patrón respiratorio con una disminución del 50% en la respuesta ventilatoria a la hipoxia y la hipercapnia. Las enfermedades respiratorias representan un 17% de las que padecen los ancianos en la comunidad y hasta un 37% de los ingresos en un servicio de geriatría. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, especialmente en los varones, puede ser la causa de múltiples síntomas cognitivos que será conveniente valorar si se corrigen con la normalización de la gasometría ³³.

Insuficiencia hepática y renal

Durante mucho tiempo pueden ser físicamente bien toleradas por los ancianos y cursar con cifras de uremia y amonemia que tengan repercusión mental constatable.

Alteraciones sensoriales

Aunque cualquier profesional avezado conoce la influencia de los déficit visuales y auditivos sobre la exploración neuropsicológica, hasta el punto de hacerla imposible en muchas ocasiones, es conveniente recordar que aquéllos, si se unen al aislamiento social en el domicilio o en un medio de institucionalización, pueden influir sobre la orientación temporal y espacial de forma tan llamativa que nos obliguen a seleccionar mucho los instrumentos de medición en estos casos y dar mucha más importancia de la habitual a factores no medibles y sólo valorables en la entrevista.

Comorbilidad psiquiátrica

La depresión y el delirium son el paradigma de las alteraciones psiquiátricas de diagnóstico diferencial con las demencias y también las más frecuentes. Por suficientemente conocidas, no las trataremos aquí, y sí lo haremos con otras, menos frecuentes o no, pero menos conocidas fuera de la consulta del psiquiatra y que pueden tener una repercusión importante en la valoración cognitiva.

Trastornos por ansiedad

La morbilidad ansiosa en los ancianos ha sido frecuentemente infravalorada, por utilizarse métodos de medición propios de otras edades. Al menos el 10% podrían padecerla y hay estu-

dios que dan la cifra del 30%. Muy en relación con factores como la enfermedad física, la situación social o la inadaptación al propio envejecimiento, suele presentarse en los pacientes con demencia, sobre todo en las primeras fases de conciencia y asunción de los déficit, y, en ausencia de deterioro cognitivo, disminuir el rendimiento en las pruebas psicométricas por problemas de reactividad o falta de atención y concentración. Son la ansiedad generalizada, la fobia social y los trastornos obsesivos compulsivos los que más pueden inducir a errores, y para el diagnóstico puede ayudarnos la presencia de las múltiples quejas físicas que suele presentar el ansioso frente al demente³⁴.

Esquizofrenia

Esta enfermedad, a pesar de haber sido siempre objeto de la teoría y práctica psiquiátrica, sufre todavía defectos metodológicos y terminológicos de muy diversa etiología. Se admite que su prevalencia es importante y que gran parte de los casos permanecen sin diagnosticar, y su presencia en el anciano no está bien definida, aunque se admiten frecuencias hasta del 2,2%, para unos exageradas y muy conservadoras para otros, fruto de los sesgos y de la dificultad de los estudios, con el problema añadido de que el DSM III no permitía el diagnóstico de esquizofrenia por encima de los 45 años^{35,36}. Desde la descripción por Martin Roth de la parafrenia tardía³⁷ hasta la tipificación del cuadro de «psicosis de tipo esquizofrénico de aparición muy tardía»³⁸, pasando por la esquizofrenia tardía, mucho ha tenido que llover hasta el consenso actual, en el que se admite que todas ellas son variantes de la misma enfermedad. Sea como sea, la prevalencia de esquizofrenia tiene un pico en la vejez, no cursa con demencia y se da más en mujeres frente a edades más jóvenes, en que la prevalencia es similar en ambos sexos, solteras, con aislamiento social y defectos sensoriales entre otros factores epidemiológicos. La alteración neuropsicológica es evidente y temprana y afecta a áreas de lóbulos frontales y temporales, pero se diferencia claramente de la demencia, sobre todo, en el proceso de aprendizaje y recuerdo³⁹. Es importante tenerla en cuenta siempre que nos enfrentemos a valorar una exploración cognitiva, sobre todo en pacientes con síntomas paranoides y delirios estructurados.

Trastornos de conversión, simulación y manía

Son alteraciones que, aunque de poca frecuencia en el anciano, pueden dar lugar a confusión con la demencia, por lo que requieren especial atención. No presentan alteraciones neuropsicológicas, pero la falta de atención o la intencionalidad pueden hacer errar fácilmente al clínico. Especialmente en la manía, se dan numerosos síntomas psiquiátricos que suelen aparecer también en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, las demencias de origen vascular y, muy por encima de todas ellas, en la demencia frontotemporal. Estos síntomas son la desinhibición y la euforia, agresividad, ansiedad y fobias, falta de atención, irritabilidad, jocosidad, conductas sociales inapropiadas, impulsividad, agresividad o hipersexualidad⁴⁰. Tanto es así, que existe el término «seudodemencia maníaca»⁴¹ para definir estos casos que se asocian, sistemáticamente, a un infradiagnóstico del cuadro afectivo de base. La manía en el anciano no tiene

por qué ser, necesariamente, un cuadro juvenil envejecido, sino que, con relativa frecuencia, puede realizar su debut en estas edades.

Yatrogenia

Dudo que nadie que haya sufrido la experiencia la haya podido olvidar. La primera vez que una anciana (porque suele ser una anciana), ante la inocente pregunta sobre qué medicamentos toma ella o su marido, pone encima de la mesa con satisfacción un paquete, suele ser una bolsa del supermercado más próximo cuidadosamente anudada, de la que, al vaciarla con parsimonia ostentosa (está orgullosa de haberse acordado de llevarla), caen diez, doce, catorce o más cajas de medicamentos y cartones sueltos. Esta multicolor vivencia es enormemente frecuente en quien visita muchos ancianos. Una de las primeras cosas que el geriatra en formación aprende es no qué medicamentos utilizar, sino cuáles puede quitar, identificando los innecesarios, ineficaces o directamente peligrosos para el sujeto, en sí mismos o por interacción. Se estima que el 90% de los ancianos toma algún medicamento, recetado o no, existiendo estudios que afirman que la media de fármacos por anciano es superior a cinco⁴². La yatrogenia en la vejez puede llegar a alcanzar cifras escandalosas, y, aunque es difícil de calcular, puede alcanzar valores de hasta el 40% en el medio ambulatorio, el 10% en el hospitalario y el 50% en el residencial⁴³. Varias causas contribuyen a ello. La más evidente es la pluripatología del anciano, que, en ocasiones, obliga a tratar a la vez múltiples enfermedades. Pero también es cierto que, con excesiva frecuencia, la falta de tiempo o del especialista adecuado evita la identificación de los factores que pueden disminuir esta polifarmacia o, en todo caso, sus riesgos. Otra situación común es que el anciano visite a la vez a varios especialistas que, sin contacto entre ellos, van añadiendo sus prescripciones y multiplicando exponencialmente las posibilidades de yatrogenia, sin que el médico de atención primaria disponga del tiempo o la autoridad necesaria para poner orden en semejante caos.

Hay, por otra parte, condiciones inherentes al envejecimiento que modifican la absorción, metabolización y excreción de los fármacos, facilitando su acumulación y, por tanto, su toxicidad directa y las interacciones. Sería objeto, el detallarlo, de otra exposición y en otro lugar, pero sí debe resaltarse, por su especial relevancia, el constante deterioro de la función renal. Para muchas pruebas de laboratorio no existen cifras estandarizadas por encima de los 75 años, y así ocurre con la creatinina, principal parámetro del que nos valemos para evaluar la función renal de un paciente⁴⁴. Esta función renal puede estar disminuida hasta en un 40% de forma fisiológica en los ancianos, o mucho más de forma patológica, presentando filtraciones glomerulares de clara insuficiencia renal con cifras de creatinina sérica normales, lo que aumenta seriamente la vida media de los medicamentos que se excretan por vía renal (casi todos), y aumenta y explica en muchos casos la yatrogenia. Es imprescindible que dentro de la valoración clínica de un anciano se realice una evaluación razonable de su función renal que nos oriente en actuaciones posteriores. No es operativo el realizar a todos ellos un aclaramiento de creatinina mediante orina de 24 horas, por lo que utilizaremos la conocida fórmula de Cockcroft y Gault⁴⁵, que, aunque de 1976, no es suficientemente manejada, estando como está admitida y comprobada su utilidad.

Usándola, observaremos cómo, al considerar la edad y la masa corporal, nos podemos encontrar perfectamente con sujetos que, presentando creatininas de 0,8 o 1 mg%, estén en franca insuficiencia renal. La fórmula es la siguiente:

$$\frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal} \times 0,85 \text{ en la mujer}}{72 \times \text{creatinina sérica}}$$

Son muchos los fármacos que pueden interferir o deteriorar la función mental del viejo, pero nos referiremos únicamente a aquellos de mayor utilización o riesgo o a los menos conocidos.

Benzodiazepinas

De amplísima utilización como hipnóticos y ansiolíticos, no son de elección en los ancianos, sobre todo por encima de los 80 años. Sus efectos sobre la función cognitiva a esta edad son conocidos, y la prolongación de su acción por disminución de la biotransformación hepática y de la función renal hace que el diacepam tenga en el anciano una vida media de 80 horas, frente a las 20 a edades más jóvenes. Un 17% de los ancianos que toman benzodiazepinas de forma crónica ven afectada su función cognitiva, además de que sus efectos sedantes son mayores.

Es preferible elegir otras alternativas, si es posible, y si no lo es, limitarse a las de vida media corta y sin metabolitos activos (por ejemplo, loracepam), aunque esto no garantiza totalmente su seguridad. Como hipnótico, sería preferible ensayar primero con clometiazol o imidazopiridinas, además de las medidas higiénicas tantas veces olvidadas ⁴⁶.

Neurolépticos

Su efecto anticolinérgico (en los típicos) puede interferir directamente sobre la función cognitiva, aparte del efecto sedante. Son de utilización excesivamente frecuente y, a veces, con indicación dudosa.

Anticolinérgicos de síntesis

Su tolerancia en el anciano es muy mala, tanto en el aspecto cognitivo como en el funcional. Es totalmente discutible su indicación a esta edad, sin entrar en lo adecuado o no de los diagnósticos de Parkinson o parkinsonismo ante el único síntoma temblor.

Antidepresivos

Por lo mismo que los anteriores, sus efectos anticolinérgicos, los antidepresivos tricíclicos pueden provocar deterioro cognitivo. Hoy tenemos arsenal terapéutico suficiente para que no sean de primera elección en los ancianos, aunque también otros como la mianserina, trazodona, venlafaxina o mirtazapina pueden producirlo, dependiendo de la susceptibilidad personal.

Litio

Su utilización en el anciano está bastante restringida y sus niveles terapéuticos sanguíneos son menores en éstos que en los adultos más jóvenes. Aun así, pueden provocar desorientación y alteración de la atención y la memoria dentro de rangos considerados normales, pues los ancianos alcanzan con facilidad niveles intracelulares altos. Se ha objetivado que las dosis pueden ser disminuidas de manera eficaz utilizando la asociación con otros medicamentos, especialmente agentes eutimizantes y, más concretamente, el valproato³⁹.

Analgésicos

El dolor en el anciano es muchas veces una importante fuente de incapacidad, sobre todo en las afecciones osteoarticulares. Es importante su adecuado tratamiento para mantener la capacidad funcional, pero últimamente se están utilizando con demasiada facilidad agentes narcóticos (codeína y fentanilo), cuando no se ha completado la escala terapéutica con analgésicos no narcóticos. La tolerancia de los ancianos a estos preparados puede ser muy mala y obtener un resultado contrario al deseado por alteración cognitiva, aunque se consiga hacer desaparecer el dolor, lo que no siempre se logra.

Antidiabéticos orales

Ya hemos indicado más arriba los riesgos de la hipoglucemia. Estos fármacos no deberían utilizarse sin una valoración adecuada de la función renal, y recurrir a la insulina o a aquellos que con más dificultad producen hipoglucemia en caso de duda.

Diuréticos

Utilizados en el anciano con profusión y muchas veces sin indicación adecuada, pues los edemas que ellos presentan pueden ser muchas veces posturales y responden mejor a tratamientos higiénicos como medias elásticas, caminar o tener las piernas elevadas, cuando no son secundarios a otros medicamentos (antagonistas del calcio). Con las dificultades del anciano para la ingesta de líquidos, producen fácilmente deshidratación y, al disminuir significativamente el volumen de distribución, favorecen los efectos secundarios de otros medicamentos, especialmente los psicofármacos.

Hipotensores

Es evidente que la hipertensión arterial es un factor de riesgo de grandísima importancia también en el anciano, como está demostrado, contra lo que se creía hace sólo unos años. No obstante, hay que dudar que esté siempre bien diagnosticada. A nuestro juicio, la pseudohipertensión es más abundante de lo que se cree, provocada por deficientes métodos de medición, y muchos ancianos viven en hipotensión permanente como consecuencia de un tratamiento inadecuado. Ya hemos indicado los efectos indeseables de este hecho sobre la función cognitiva.

Digital y antiarrítmicos

Aunque menos frecuente que hace unos años, todavía es posible ver casos de intoxicación digital en pacientes en los que está indicada (fibrilación auricular rápida) y en muchos en los que no lo está (ritmo sinusal o función renal alterada). La bradicardia es una importante fuente de disfunción cerebral, y es necesario disminuir las dosis de digital en los ancianos y monitorizar regularmente la frecuencia cardíaca. Lo mismo, aunque mucho menos prevalente, puede ocurrir con otros antiarrítmicos.

Antiepilépticos

La epilepsia secundaria, sobre todo de origen vascular, es frecuente en el anciano que suele tolerar mal algunos antiepilépticos, especialmente los barbitúricos, las hidantoínas y alguna de las nuevas moléculas como la lamotrigina. A nuestro juicio, el valproato debe ser de elección en estos casos.

A todo lo expuesto anteriormente⁴⁷ hay que añadir la necesidad ineludible de tener en cuenta la situación social a la hora de prescribir. Ancianos que viven solos o con déficit sensoriales pueden incurrir más fácilmente en errores con sus tratamientos que aquellos que disponen de un cuidador responsable. Además y a pesar de lo dicho, es importante recordar que no se debe sacralizar la necesidad de disminuir las dosis en los ancianos, pues el mantener niveles infraterapéuticos consigue sólo que no obtengamos los efectos buscados y no evitemos los indeseables. Por otra parte, la prescripción debe ser un acto médico dinámico. No es posible administrar tratamientos «de por vida» sin efectuar reevaluaciones periódicas de su necesidad, y es preciso conocer bien aquello que manejamos. Siempre es preferible manejar unos pocos fármacos a los que estamos bien acostumbrados y de los que podamos esperar pocas sorpresas, especialmente cuando tratamos con organismos de especial fragilidad.

Bibliografía

1. López-Pousa S: Epidemiología de las demencias. En: Alberca R, López-Pousa S (eds.): *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Médica Panamericana, 2002; 25-34.
2. Bravo G: Recursos sanitarios: atención geriátrica especializada. En: *Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, Ed. Geriatria XXI*. Madrid: Edimsa, 2000; 209-267.
3. Perlado F: *Geriatria*. Barcelona: Científico-Médica, 1980; 1-21.
4. Salgado A, González JI: Geriatria. Especialidad médica. Historia, conceptos, enseñanza de la geriatría. En: Salgado A, Guillén F, Ruipérez I (eds.): *Manual de Geriatria*. Barcelona: Masson, 2002; 127-142.
5. Isaacs B: *Giants of geriatrics. Imagine Lecture*, caps. I y II. Birmingham, 1975.
6. Perlado F: *Teoría y práctica de la geriatría*. Madrid: Díaz de Santos, 1995.
7. Margitic SE, Inouye SK, Thomas JL: Hospital outcomes project for the elderly (hope). Rationale and design for a prospective pooled analysis. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:258-267.
8. Chow TW, MacLean CH: Quality indicators for dementia in vulnerable community-dwelling and hospitalised elders. *Ann Intern Med* 2001; 135:668-676.
9. Fries JF: Aging, natural death and the compression of morbidity. *N Engl J Med* 1980; 303:130-135.
10. Lázaro M: El estado de salud de las personas mayores. En: *Sociedad Española de Geriatria y Gerontología, Ed. Geriatria XXI*. Madrid: Edimsa, 2000; 85-112.
11. Salgado A, Ruipérez I, Sepúlveda D: Valoración geriátrica integral. Conceptos generales. Beneficios de la intervención. Grupos de riesgo. En: Salgado A, Guillén F, Ruipérez I (eds.): *Manual de Geriatria*. Barcelona: Masson, 2002; 223-229.
12. Gil Gregorio P: Comorbilidad geriátrica en las demencias. En: Martínez-Lage JM, Hachinski V (eds.): *Envejecimiento cerebral y enfermedad*. Madrid: Ed. Triacastela, 2001; 221-243.
13. Trinh N, Hoblyn J, Mohanty S: Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease. A meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:210-216.
14. Boeve B, McCormick J, Smith G: Mild cognitive impairment in the oldest old. *Neurology* 2003; 60: 477-480.
15. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M: Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56:1133-1142.
16. Sánchez Ayala MI: Delirium y otros trastornos psicoorgánicos. En: Agüera L, Martín Carrasco M, Cervilla J (eds.): *Psiquiatría geriátrica*. Barcelona: Masson, 2002; 315-331.
17. Sánchez E, Corbatón A, Serrano M: Repercusión de las enfermedades sistémicas en la función mental. En: Ribera JM, Gil Gregorio P (eds.): *Función mental y envejecimiento*. Madrid: Edimsa, 2002; 255-270.
18. Isaacs B: Intellectual impairment 1: The concept of mental failure. En: Isaacs B (ed.): *The challenge of geriatric medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1992.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: «Mini-Mental State»: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.
20. Alexopoulos GS, Jiosses DN, Klimatra S: Clinical presentation of the «Depresión executive dysfunction síndrome» of late life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10(1):98-106.
21. Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias: *Sociedad Española de Neurología. Guías en Demencias. Conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia*. Barcelona: Masson, 2000.

22. Ribera Casado JM: Envejecimiento cerebral. En: Ribera JM, Gil Gregorio P (eds.): *Función mental y envejecimiento*. Madrid: Edimsa, 2002; 11-24.
23. Martínez-Lage JM: ¿Discognición? *Rev Esp Geriatr Gerontol* (editorial) 1999; 34:311-313.
24. Manzarbeitia J: Diabetes mellitus. Patología tiroidea. En: Salgado A, Guillén F, Ruipérez I (eds.): *Manual de Geriátria*. Barcelona: Masson, 2002; 493-505.
25. American Diabetes Association: Implications of UKPDS. *Diabetes Care* 2000; 23(supl.):27-31.
26. Strcharn M, Deary I, Ewing F: Is type II diabetes mellitus associate with an increased risk of cognitive dis-funtion? *Diabetes Care* 1997; 20:438-444.
27. Ribera JM, Lázaro M: *El anciano cardiópata*. Biblioteca de Geriátria. Madrid: Editorial CEA, 1993.
28. Dahlof B, Lidholm L, Hanson L: Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338:1281-1285.
29. Staessen J, Gorowsky J, Wang G: Risk on untreated and treated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865-872.
30. Lipstiz L: Orthostatic hipotension in the elderly. *N Engl J Med* 1989; 321:952-957.
31. Cohen HJ: Disorders of the blood. En: Grimley Evans J, Franklin Williams T, Beattle L, Michel JP, Wilcock GW (eds.): *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2000; 713-720.
32. Stout NR, Kenny RA, Baylis PH: A review of water balance in ageing in health and disease. *Gerontology* 1999; 45:61-66.
33. Gil Gregorio P: Patología respiratoria en geriátria. En: Salgado A, Guillén F, Ruipérez I (eds.): *Manual de Geriátria*. Barcelona: Masson, 2002; 365-380.
34. Agüera L, Cervilla J: Trastornos de ansiedad. En: Agüera L, Martín Carrasco M, Cervilla J (eds.): *Psiquiatría geriátrica*. Barcelona: Masson, 2002; 469-498.
35. Copeland JRM, Dewey ME, Scott A: Schizophrenia and delusional disorder in older age: community prevalence, incidence, comorbidity and outcome. *Schizophr Bull* 1998; 24:153-161.
36. Neugebauer R: Formulation of hypotheses about the true prevalence of functional and organic psychiatric disorders among the elderly in the United States. En: Dohrenwend BS, Dohrenwend MS (eds.): *Mental illness in the United States*. Nueva York: Praeger, 1980; 95-113.
37. Roth M, Morrisey JD: Problems in the diagnosis and classification of mental disorder in old age; with a study of case material. *J Mental Science* 1952; 98:66-80.
38. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV: Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am J Psychiatry* 2000; 157:172-178.
39. Almeida OP, Howard RJ, Levy R: Cognitive features of psychotic states arising in late life (late parafrenia). *Psychol Med* 1995; 25:685-698.
40. Sánchez Pérez M: Manifestaciones clínicas y manejo terapéutico del trastorno bipolar. En: Agüera L, Martín Carrasco M, Cervilla J: *Psiquiatría geriátrica*. Barcelona: Masson, 2002; 361-370.
41. Charron M, Fortín I, Paquete I: De novo mania among elderly people. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84: 503-507.
42. Lázaro M: Consumo de recursos sanitarios: consumo de fármacos. En: *Sociedad Española de Geriátria y Gerontología, Ed. Geriátria XXI*. Madrid: Edimsa, 2000; 114-118.

43. García Fernández JL, Salgado Alba A: Características de las enfermedades en el anciano. Patologías más prevalentes. Complicaciones más frecuentes. En: Salgado A, Guillén F, Ruipérez I (eds.): *Manual de Geriatria*. Barcelona: Masson, 2002; 279-288.
44. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K: Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Inter Med* 2003; 163:356-360.
45. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
46. Llorente MD, David D, Golden AG: Defining patterns of benzodiazepine use in older adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13:150-160.
47. Perlado F: Farmacología. Consideraciones generales. Fármacos de uso más frecuente. En: Salgado A, Guillén F, Ruipérez I (eds.): *Manual de Geriatria*. Barcelona: Masson, 2002; 743-760.

Sección 6

Panorama terapéutico

Moderador: MERCÉ BOADA ROVIRA

La síntesis y la razón de ser de la medicina es la terapéutica. Frente a mentalidades nihilistas ante la enfermedad de Alzheimer, lo cierto es que al día de hoy contamos con tres fármacos anticolinesterásicos y un medicamento antiglutamatérgico para paliar –o quizá retrasar– esta enfermedad. Los cuatro agentes, incorporados al arsenal terapéutico en menos de diez años, son clínicamente eficaces de manera indiscutible. Sin embargo, ante el coste psicológico, social y sanitario de esta brutal enfermedad –que se analiza agudamente en uno de los capítulos de esta sección– hay que alcanzar el desiderátum de la prevención y la curación, tema que también se expone lleno de posibilidades y que ojalá pase de las promesas a la realidad feliz de conquistar esta enfermedad para beneficio del género humano.

LOS EDITORES

Capítulo 19

Memantina (Axura[®]): un paso adelante en la terapéutica anti-Alzheimer

A. OLIVEROS-CID
R. BLESA

A. OLIVEROS JUSTE
J. M. MARTÍNEZ LAGE

Introducción

El 15 de mayo de 2002 la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA, <http://www.emea.eu.int>) emitió una autorización de comercialización válida en toda la Comunidad Europea para el fármaco memantina contenido en los medicamentos Axura (Merz Pharmaceuticals) y Ebixa (H. Lundbeck A/S). Esta decisión se basó en el dictamen favorable y en el informe de evaluación realizado por el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) el 21 de febrero de 2002. La indicación aprobada para memantina fue el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de grados moderado a grave. Las condiciones para el uso de este producto están detalladas en el Resumen de las Características del Producto (RCP) que puede encontrarse en el EPAR (Comité de Especialidades Farmacéuticas, Informe Europeo Público de Evaluación, CPMP/1604/02), publicado en todas las lenguas oficiales de la Unión Europea.

El principio activo de Axura y Ebixa es clorhidrato de memantina, un fármaco antidemencia (NO6DX01) antagonista no competitivo del receptor glutamatérgico NMDA. Memantina tiene un núcleo de adamantina próximo al diamante y a compuestos como amantadina (fig. 1). Se estimó que la descarga excesiva de glutamato está asociada a neurodegeneración tanto en trastornos agudos, como hipoxia, isquemia e infartos cerebrales, como en procesos crónicos, como la enfermedad de Alzheimer. El CPMP, basándose en los datos relativos a la eficacia y seguridad proporcionados por la empresa promotora, consideró que memantina demostró un beneficio adecuado para la indicación aprobada, así como un perfil satisfactorio de riesgo/beneficio. En consecuencia, el CPMP recomendó que se concediera la autorización de comercialización.

Como curiosidad histórica cabe decir que Merz Pharmaceuticals, la compañía que desarrolló memantina, tiene su sede central en Frankfurt on Main, centro financiero europeo, la ciudad en la que Alois Alzheimer cuidó en vida a la enferma Auguste D. Cuando ella murió, en

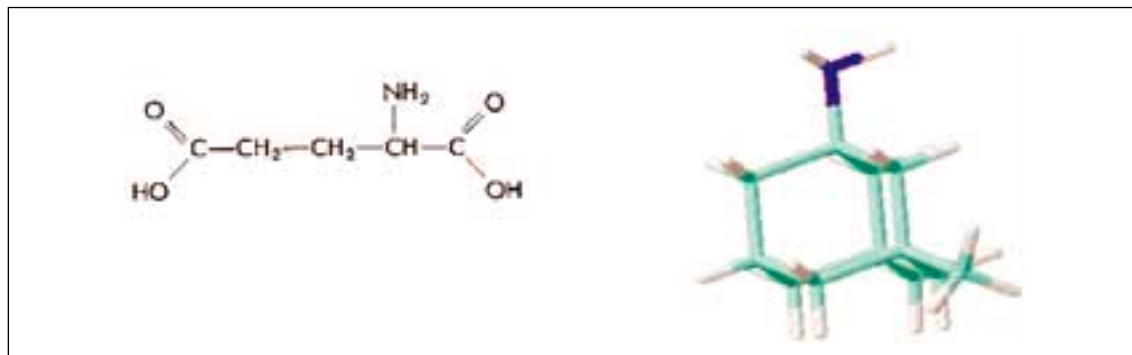


Figura 1 Estructura química del glutamato (izquierda). A la derecha, desarrollo tridimensional de la molécula de memantina (1-amino-3,5-dimetil-adamantano).

1906, Sioli envió su cerebro a Alzheimer, que ya estaba en Munich, para su estudio neuropatológico cuyos originales hallazgos fueron la base para que Kraepelin bautizara con el epónimo de Alzheimer a esta afección¹.

La memantina estaba comercializada en Alemania con el nombre de Akatinol desde 1982 para el tratamiento de parkinsonismos, espasticidad y disfunción cognitiva. Una vez observados beneficios terapéuticos en sujetos con déficit cognitivo, el interés de Merz Pharmaceuticals se dirigió a estudiar esta molécula en demencia e inició un nuevo desarrollo preclínico y clínico de la misma, una vez que se supo que tenía efectos neuroprotectores en modelos animales de enfermedades crónicas neurodegenerativas. Muchos de los ensayos clínicos pilotos con memantina se llevaron a cabo antes de la introducción de las Good Clinical Practice (GCP). Fueron considerados como prueba de concepto y no como demostración de eficacia y seguridad. Los últimos cuatro ensayos clínicos de fase III realizados con memantina se ajustaron por completo a las pautas GCP de la CPMP.

Forest Laboratories, que va a comercializar memantina en los Estados Unidos, presentó en junio de 2002 ante la FDA una *New Drug Application* para la aprobación de este fármaco en casos de enfermos de Alzheimer en fase grave o moderadamente grave, pero la retiró a las pocas semanas porque los nuevos datos de que dispone le van a permitir presentar una nueva solicitud que contiene indicaciones más amplias, tales como el uso de memantina en fases ligeras o intermedias de la enfermedad y su administración combinada con donepecilo (<http://www.alzforum.org> News 25 de septiembre de 2002). La firma americana anunció la publicación de otros tres ensayos clínicos de fase III con memantina a lo largo de 2003, uno de ellos en pacientes en fase leve a intermedia.

Es decir, que en menos de 10 años, después de la aprobación primera a trancas y barrancas de tacrina por parte de la FDA (1993), producto ya en desuso, y de las sucesivas aprobaciones por parte de dicho organismo americano de donepecilo (1996), rivastigmina (1998) y galantamina (2000), todos ellos agentes anticolinesterásicos eficaces y provechosos en el tratamiento del Alzheimer, llega al arsenal terapéutico antialzheimer en 2002 la memantina, el primer compuesto del grupo de los «moduladores» de la *neurotrasmisión glutamatérgica*².

Memantina es un antagonista no competitivo del receptor NMDA que desde hace años se venía pensando que podría tener valor terapéutico en el Alzheimer³. Este beneficio se comprobó por primera vez en un ensayo clínico apropiado realizado sobre pacientes dementes avanzados tanto con enfermedad de Alzheimer como con demencia vascular⁴. El respaldo definitivo de la utilidad terapéutica de memantina en Alzheimer en fase moderada o moderadamente grave llegó con el ensayo a gran escala realizado en los Estados Unidos, liderado por Barry Reisberg y publicado recientemente en el *N Eng J Med*⁵.

Hipótesis glutamatérgica de la demencia cortical. Base racional del uso de memantina

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del cerebro^{6,7}. Hay datos firmes para aceptar que la demencia cortical con pérdida neuronal puede ser, al menos en parte, la consecuencia de una hiperfunción glutamatérgica mantenida por existir niveles altos de glutamato y aparecer una sensibilidad incrementada en sus receptores⁸.

Cuando existe una sobreestimulación glutamatérgica, como ocurre en la enfermedad de Alzheimer, se produce daño neuronal. Este fenómeno se conoce con el nombre de excitotoxicidad, que conduce a una sobrecarga de Ca^{2+} en el interior de la neurona, produciendo su degeneración. El mecanismo excitotóxico está implicado en diversas enfermedades neurodegenerativas⁹. El glutamato estimula diversos receptores postsinápticos, entre ellos los de tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), que intervienen de manera muy particular en los procesos de formación de memoria y en la patogenia de demencia en general, y muy singularmente en la de la enfermedad de Alzheimer¹⁰⁻¹² (ver capítulo de L. Gandía).

La importancia de los receptores NMDA, formados por una proteína multimérica, es crucial porque regulan la potencia de las sinapsis, nada menos que la plasticidad sináptica que es el sustrato de la memoria y el aprendizaje¹³. Por tanto, todo lo que sea modular hacia la normalidad la función de los NMDA es mejorar memoria y aprendizaje, funciones tan mermadas en la enfermedad de Alzheimer.

Con esa capacidad didáctica tan enorme que tiene, Antonio García explica muy bien la normalidad y la patología de la sinapsis glutamatérgica². Hay, dice literalmente, «dos situaciones de comunicación sináptica glutamatérgica muy distintas: una fisiológica, en la que se generan rapidísimas oscilaciones del calcio citosólico cada pocos milisegundos, y otra patológica, en la que el calcio citosólico permanece elevado [intraneuronalmente] segundos, minutos o incluso horas. ¿Cómo encaja la memantina en estas dos situaciones? La memantina es un bloqueante del canal NMDA, como el catión fisiológico magnesio. Y como (pasa con) el magnesio, el bloqueo muestra una intensa dependencia del voltaje, es decir, la memantina alojada en el poro NMDA lo abandona en situaciones de despolarización. Con una diferencia, que la memantina no bloquea el poro NMDA en situaciones fisiológicas de formación de memoria, debido a las fuertes despolarizaciones intermitentes (de -80 a 0 mV), que la desalojan del poro; de esta forma, el poro permanece libre y el calcio puede penetrar por él y generar las oscilaciones de calcio citosólico que «encienden» y «apagan» la neurona con cada potencial de acción, cada pocos milisegundos. Por

ello, la memantina no interfiere con los procesos de formación y consolidación de la memoria. Sin embargo, las despolarizaciones patológicas [como ocurre en el Alzheimer] son más livianas (de -80 a -50 mV); en esta situación la memantina no sale del poro NMDA que permanece bloqueado, evitando así la entrada continua de calcio y la activación de los fenómenos de apoptosis y muerte neuronal. La memantina ejerce así un efecto neuroprotector, que se ha demostrado en numerosos experimentos realizados en cultivos neuronales y en modelos animales de isquemia cerebral y Alzheimer». En una palabra, memantina resuelve el dilema terapéutico de mantener la neurotransmisión glutamatérgica, necesaria para la función de la memoria, y a la vez evitar la excitotoxicidad de la sobreestimulación glutamatérgica, que es, junto con la hipofunción colinérgica, uno de los hechos centrales de la patología neuroquímica de la enfermedad de Alzheimer.

Revival de la hipótesis cálcica de la enfermedad de Alzheimer. ¿Puede ser una canalopatía?

De cuanto antecede se deducen dos hechos importantes para explicar eventualmente lo que puede ser algo esencial en la enfermedad de Alzheimer: 1) que lo que define al receptor NMDA es el papel que juega en la regulación de la entrada o salida de los iones Ca^{2+} en la neurona postsináptica cuando el glutamato llega al espacio intersináptico; de manera que este receptor es clave para regular el flujo extraintraneuronal de calcio¹³; 2) que la entrada continua de calcio en la neurona conduce a su muerte por apoptosis.

En el *puzzle* patogénico de la enfermedad de Alzheimer, aún no resuelto de manera integradora de todas las teorías existentes, hay una cuestión central: ¿cómo y por qué aparece una disfunción en un grupo selectivo de neuronas del hipocampo y del neocórtex? ¿Por qué algunas de ellas mueren?¹⁴. Zaven Khachaturian emitió hace años la hipótesis de que es la acumulación masiva de calcio intraneuronal la causa final de la enfermedad de Alzheimer y del envejecimiento cerebral, un impedimento conceptual perenne y falaz este último para explicar las enfermedades neurodegenerativas¹⁵. Estamos asistiendo ahora, de la mano del uso clínico de memantina, al hecho nuevo de que «un tratamiento antiglutamatérgico reduce el deterioro clínico en el Alzheimer moderado a severo»⁵.

La investigación neurobiológica de los últimos años ha revelado tantas anormalidades en el cerebro alzheimeriano, que se ha producido un *embarras de richesse*, un apuro o aprieto de abundancia de datos científicos¹⁶ (ver capítulos de T. Gómez Isla y J. M. Martínez Lage). El problema ahora es decidir cuáles de estas anormalidades son responsables de los síntomas clínicos y, en consecuencia, son dianas terapéuticas a alcanzar para curar la enfermedad. La hipótesis defendida por J. P. Blass es la «espiral mitocondrial», según la cual la acción excesiva de las especies reactivas de oxígeno, la disregulación del calcio mitocondrial y la generación de insuficiente energía para la neurona interactúan entre sí de manera que una anomalía en cualquiera de esos tres factores induce la aparición de los otros dos, perpetuándose el ciclo deletéreo¹⁶. Quiere esto decir que uno de los caminos para interrumpir o impedir la espiral mitocondrial es normalizar el metabolismo del calcio¹⁷, y aquí la memantina puede ser un gran recurso terapéutico.

Un divorcio al que se asiste día tras día en el estudio de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer es la relativa independencia entre los estudios neuroquímicos (anomalías de neurotransmisores, fundamentalmente la hipofunción colinérgica y la hiperfunción glutamatérgica) y las investigaciones moleculares relativas a la biogénesis del amiloide. Parece que el nuevo emparejamiento está llegando. La actividad del complejo γ -secretasa para formar amiloide β depende de cuatro proteínas: presenilina 1, nicastrina, A β H-1 y PEN-2¹⁸. Estamos conociendo cómo este complejo escinde la proteína precursora de amiloide (APP) y *Notch*, un receptor de proteína situado en la superficie de la célula neuronal necesario para la expresión normal del gen que regula el desarrollo del sistema nervioso central¹⁹. La novedad es que ese cuarteto de proteínas actúa como las proteínas de membrana del tipo de las subunidades de los canales iónicos. Mientras la teoría amiloide no sea demostrada de manera definitiva (ver capítulo de T. Gómez Isla) y recordando que la reducción completa en la producción y eliminación de amiloide β puede traer consigo una disminución de los mecanismos defensivos contra el daño oxidativo¹⁶, la novedad está en que el complejo γ -secretasa aumenta el número de iones de calcio en el retículo endoplásmico, lo cual puede ser origen de alteraciones en la comunicación sináptica y conducir a la muerte neuronal por intoxicación con este ion^{18,19}. Así que aquí puede estar el punto de unión entre lo neuroquímico (neurotransmisores) y lo molecular (amiloide β). No es imposible que la alteración en la actividad de la γ -secretasa y en el procesamiento de APP, causadas por mutaciones de presenilina y otros factores de riesgo genéticos y ambientales, sean *secundarios a un trastorno primario en la regulación del calcio* o del estrés oxidativo. En este sentido, no resulta una osadía decir que la enfermedad de Alzheimer, en última instancia, puede ser una «canalopatía» del poro NMDA y quizá de otros receptores colinérgicos muscarínicos y nicotínicos. Así, los anticolinérgicos y memantina pueden ser bastante más que tratamientos sintomáticos. No es desdeñable el hecho de que los antagonistas de receptores NMDA inyectados en el hipocampo de ratas viejas aumenta significativamente el número de células proliferantes, nuevas neuronas y células radiales de tipo glía²⁰.

Farmacología clínica de memantina

Se han realizado hasta la fecha un total de 25 estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos²¹. Participaron en ellos 434 sujetos: 377 de ellos recibieron memantina y 105 placebo. Memantina se administró en dosis única oral o intravenosa de hasta 60 mg en 11 de los trabajos. En los 14 restantes se emplearon dosis múltiples, alcanzando también 60 mg por vía oral. Estos estudios farmacológicos clínicos incluyeron sujetos con demencia en dos ocasiones, personas ancianas sanas en otras dos, personas mayores con enfermedad renal en una ocasión y los 20 restantes recayeron sobre voluntarios sanos.

Las conclusiones de tales investigaciones se pueden resumir así: a) el perfil farmacocinético de memantina es adecuado para su administración oral y es similar tanto en voluntarios sanos como en ancianos sanos y sujetos dementes; b) el fármaco se metaboliza escasamente, se elimina sobre todo por el riñón casi sin cambios, influenciándose por el pH urinario; c) las presentacio-

nes en tabletas y en solución son bioequivalentes; d) el aclaramiento renal total de memantina se correlaciona con el de creatinina, por lo que este medicamento no debe ser administrado a enfermos con insuficiencia renal grave; e) a dosis de hasta 40 mg/día es un fármaco bien tolerado, pudiendo originar efectos adversos en voluntarios sanos, tales como cansancio, cefalea, vértigo, somnolencia, disminución de concentración, sequedad de boca, agitación y náuseas, y f) memantina tiene un potencial bajo de interacciones medicamentosas o con las comidas.

La buena tolerancia y todos los datos preclínicos de memantina está ampliamente documentada en una revisión de 1999²².

Ensayos clínicos con memantina

Antes de la introducción de las pautas GCP se realizaron 25 ensayos clínicos con memantina en 4.428 enfermos con demencia que hoy sólo tienen categoría de «prueba de concepto»²¹. Sus resultados sólo son útiles a efectos de análisis global de seguridad y buena tolerancia, pero no pueden esgrimirse como prueba de eficacia.

Ensayos clínicos controlados frente a placebo en enfermedad de Alzheimer y demencia vascular

El uso clínico de memantina está avalado por los resultados de cuatro ensayos de fase III que han aportado datos de su eficacia, así como de su excelente tolerancia. Las características principales de estos ensayos se resumen en la tabla 1.

Tabla 1 Estudios de fase III de memantina en enfermedad de Alzheimer (EA) y demencia vascular (DV)

Código MRZ (Merz)	Dosis memantina/día	Duración	Diseño	Muestra, intención de tratar (ITT)	Referencia bibliográfica. Año de publicación
9403 (Europa)	10 mg	12 semanas	Aleatorizado (a) Doble ciego (dc) Controlado con placebo (cp)	EA y VD moderadamente grave a grave (n = 166)	4 1999
9605 (USA)	20 mg	28 semanas	a, dc, cp	EA moderadamente grave a grave (n = 252)	5 2003
9202 (Reino Unido)	20 mg	28 semanas	a, dc, cp	DV ligera a moderada (n = 548)	23 2002
9408 (Francia)	20 mg	28 semanas	a, dc, cp	DV ligera a moderada (n = 288)	24 2002

El primer ensayo controlado con memantina (MRZ 9403)

Winblad, del Instituto Karolinska de Huddinge en Suecia, y Poritis, de Riga en Letonia⁴, llevaron a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en grupos paralelos con

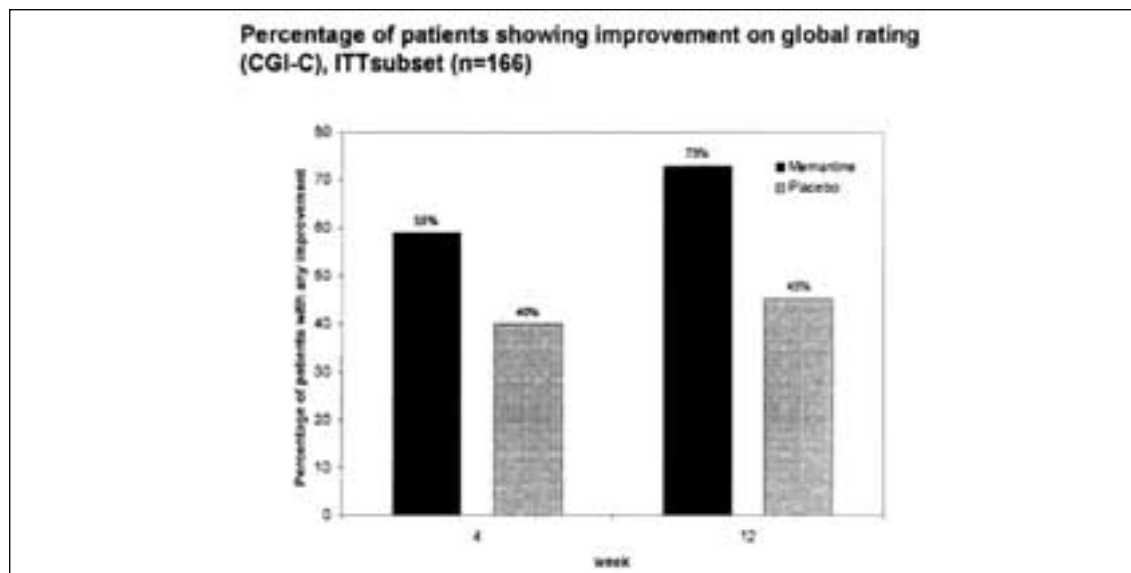


Figura 2 Estudio MRZ-9403⁴. Mejoría conseguida por memantina frente a placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer y demencia vascular en la escala CGI-C (Clinician's Global Rating of Change) tanto en la semana 4 (59% frente a 40%, $p = 0,006$) como en la semana 12 (73% frente a 54%, $p < 0,001$)²¹.

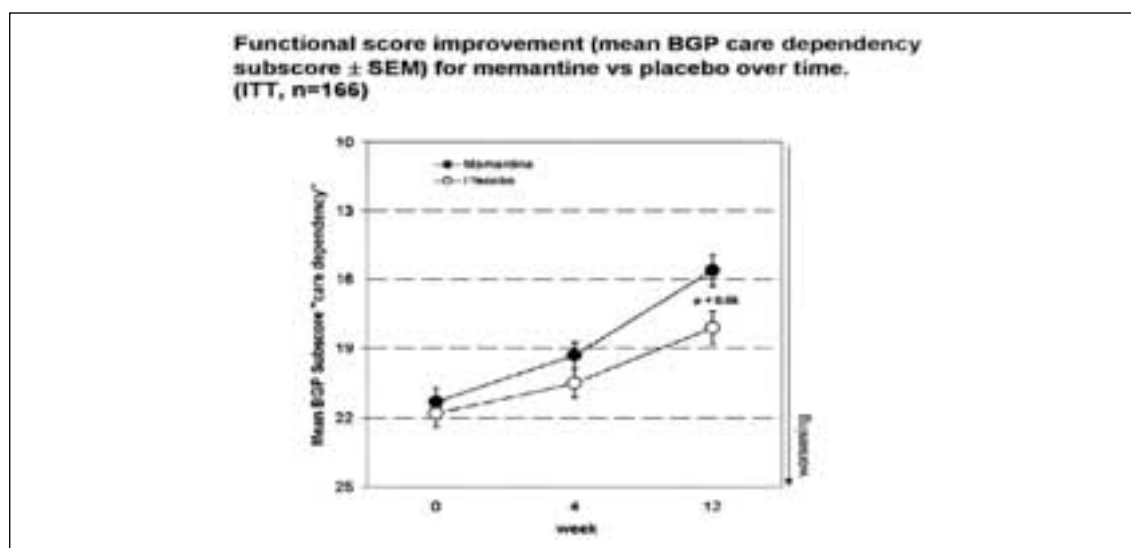


Figura 3 Estudio MRZ-9403⁴. Superioridad del efecto de memantina sobre placebo en la subescala de «dependencia de cuidado» de la BGP (*Rating Scale for Geriatric Patients*). En el grupo de memantina la puntuación media de tal subescala cayó desde un 21,3 \pm 7,6 en el período basal hasta un 15,6 \pm 8,8 a las 12 semanas²¹.

memantina frente a placebo en pacientes con Alzheimer y demencia vascular de grado moderadamente grave a grave (MMSE <10 y estadios GDS entre 5 y 7). Usaron dosis bajas de memantina de 10 mg/día como medida de prudencia porque se trataba de una primera prueba. Los 166 pacientes que participaron en el estudio (edades comprendidas entre 60 y 81 años) estaban institucionalizados en residencias y diagnosticados, de acuerdo con criterios neurorradiológicos y escalas isquémicas, casi la mitad como enfermedad de Alzheimer y la otra como demencia vascular. Los objetivos finales del estudio fueron en primer lugar medir los cambios en una escala global (CGI-C) y en una escala funcional (BCG, subpuntuación de dependencia de cuidado).

Todos los pacientes tratados con memantina, que padecían bien enfermedad de Alzheimer, bien demencia vascular, mostraron un porcentaje de mejoría significativa con respecto al grupo placebo en la escala global (fig. 2) y en la escala funcional (fig. 3).

El ensayo con memantina centrado en la enfermedad de Alzheimer (MRZ 9605)

Reisberg dirigió un ensayo clínico llevado a cabo en 32 centros de Estados Unidos que reunió a 252 enfermos con enfermedad de Alzheimer de intensidad moderada a grave que recibieron de manera aleatoria placebo o memantina a la dosis de 20 mg diarios durante 28 semanas⁵. El MMSE medio del grupo en el período basal fue menor de 8, variando entre 3 y 14; la clasificación GDS de los pacientes correspondía a los estadios 5-6, y el FAST era igual o superior a la categoría 6a. Las variables primarias de estudio de eficacia del fármaco fueron el CIBIC-Plus, basada en la opinión del clínico y del cuidador, y la valoración del inventario de actividades de la vida diaria para demencia grave (ADCS-ADLsev). Valoraron también como objetivos secun-

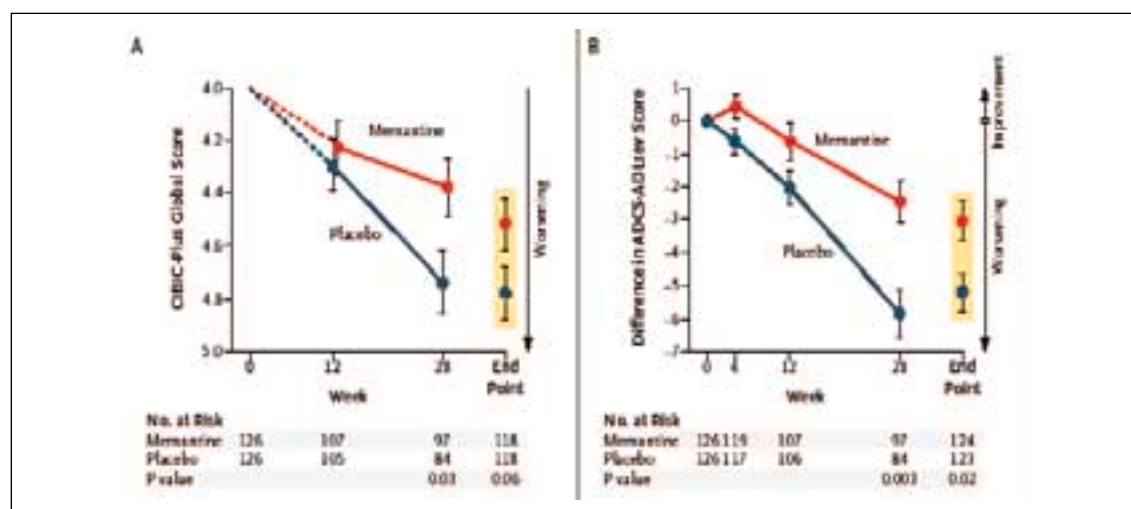


Figura 4 Estudio MRZ-9605⁵. Variables primarias de eficacia: En A: Cambios desde la línea de base en la escala CIBIC-Plus, puntuaciónj global a lo largo de 28 semanas en enfermos de Alzheimer. En B: Cambios en las puntuaciones del FAST (*Functional assesment staging*). Tomada de Reisberg y cols., *N Engl J Med* 2003; 348:1333-1341.

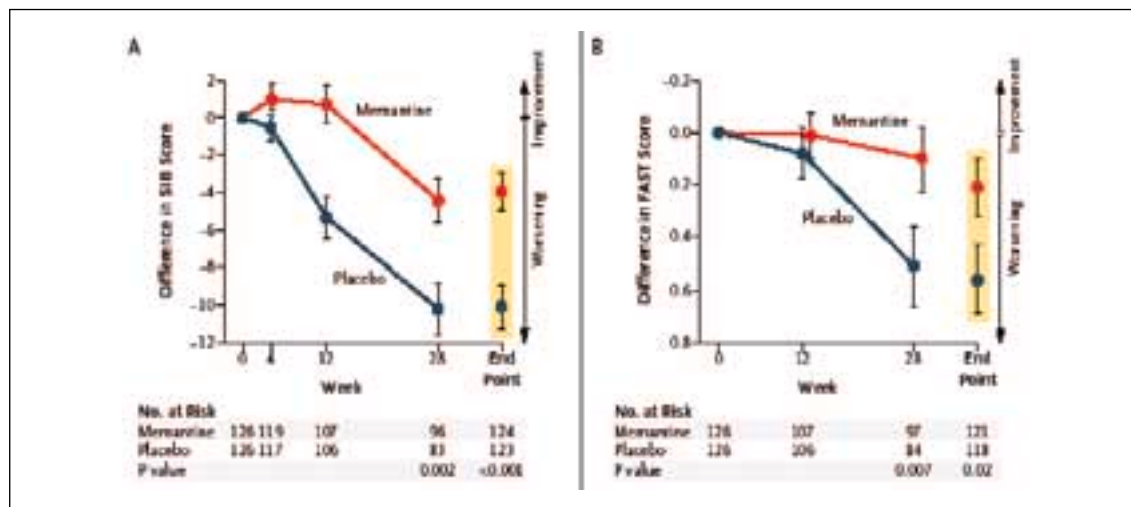


Figura 5 Estudio MRZ-9605⁵. Otras variables de eficacia comprobadas en esta investigación con enfermos de Alzheimer moderado a grave. En A: Cambios en la Batería de Deterioro Grave (SIB). En B: Cambios en la escala de actividades de la vida diaria modificada para demencia grave (ADCS-ADLsev). Tomada de Reisberg y cols., *N Engl J Med* 2003; 348:1333-1341.

darios de eficacia la Batería de Deterioro Grave (SIB) y otras medidas cognitivas, funcionales y conductuales. Completaron el estudio 181 enfermos (72%).

Los enfermos que tomaron memantina tuvieron una mejor evolución que los que recibieron placebo tanto en el CIBIC-Plus ($P = 0,06$) como en la ADCS-ADLsev ($P = 0,02$) y en la SIB ($P < 0,001$). Los datos aparecen detallados en las figuras 4 y 5.

Este estudio proporciona datos firmes a favor de que la modulación de los receptores NMDA mediante memantina para reducir la excitotoxicidad inducida por glutamato alivia los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Este ensayo estudió enfermos cuya enfermedad de intensidad de grado moderado a grave comprometía su capacidad para realizar independientemente actividades de la vida diaria tanto instrumentales como básicas²⁵. Más del 95% de los enfermos puntuaban 6 en la escala FAST. Todos tenían dificultad para vestirse independientemente y muchos de ellos no podían usar ni los instrumentos del baño ni los del lavabo. Algunos tenían incontinencia esfinteriana. Las diferencias significativas observadas en el grupo tratado con memantina tanto en la ADCS-ADLsev como en el FAST y en la SIB indican que este medicamento redujo el declinar de estas capacidades tan importantes en la vida de los enfermos, como quedó de manifiesto en la escala CIBIC-Plus. Estas mejorías obtenidas con memantina son clínicamente importantes y reconocidas por los cuidadores. Los efectos favorables funcionales que también se observaron en las áreas de la cognición se tradujeron en la conducta de los enfermos en términos de menor agitación y en una menor carga de cuidados por parte de quienes les atendían (menos horas empleadas en asistirles).

Los autores de este estudio afirman que «la tolerancia de memantina... se ha revelado como excelente». Y no dejan de señalar que ahora hay que investigar si el tratamiento simultá-

neo con memantina y con fármacos anticolinesterásicos puede ser complementario o incluso sinérgico⁵.

Los ensayos con memantina dirigidos a la demencia vascular ligera a moderadamente grave (MRZ 9202 y 9408)

El diagnóstico clínico de la demencia vascular sigue siendo hoy por hoy subóptimo²⁶ (ver capítulo de P. Martínez-Lage). Es muy frecuente encontrar en autopsia lesiones vasculares cerebrales sin que coexistan lesiones características de enfermedad de Alzheimer. Por eso, el diagnóstico de demencia vascular pura sin que haya una historia clínica clara de ictus sigue siendo aventurado. Quizá tiene valor la coexistencia de una atrofia hipocámpica a la hora de valorar una eventual demencia posictus²⁷.

Con estas limitaciones diagnósticas se han realizado dos ensayos clínicos con memantina en pacientes con demencia vascular de intensidad ligera a moderada, campo en el que también los anticolinesterásicos tratan de demostrar su eficacia. Ambos proporcionan datos positivos de eficacia clínica de memantina en tales pacientes^{23,24}. El diseño fue doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico, incluyó 900 sujetos con demencia vascular probable, conforme a los criterios NINDS-AIREN, de intensidad ligera a moderadamente grave con MMSE mayor o igual a 10 y menor de 23. El objetivo final de eficacia se midió con la escala cognitiva ADAS-cog y la escala global CGI-C. La duración fue de 28 semanas y la dosis de memantina que se empleó fue de 10 mg dos veces al día.

El efecto de memantina fue significativamente mejor que el del placebo: la diferencia media en el ADAS-cog alcanzó 1,75 puntos en un estudio²³ y 2,0 puntos en el otro²⁴ (fig. 6).

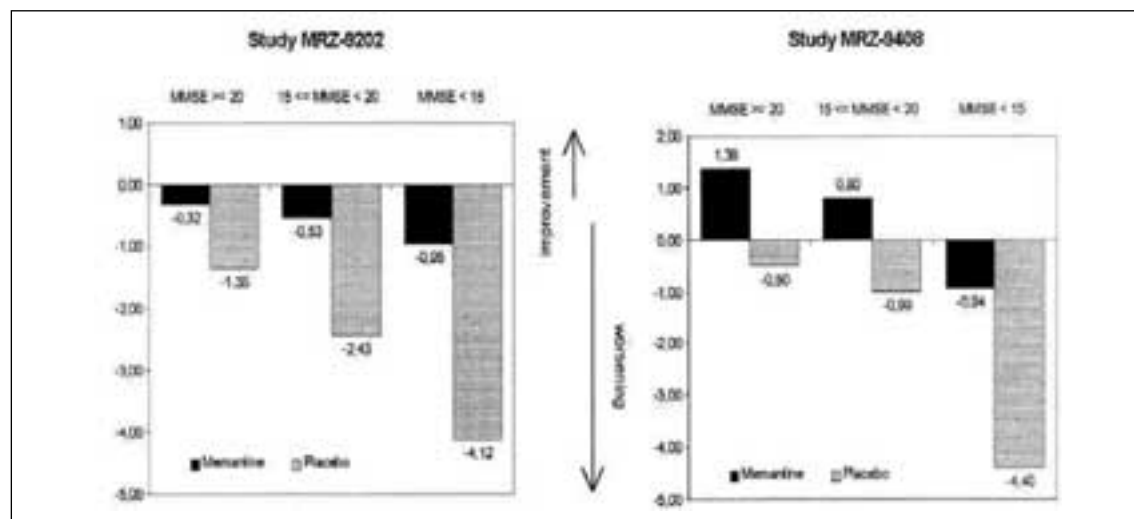


Figura 6 Estudios MRZ-9202²³ y MRZ-9408²⁴ en pacientes con demencia vascular. Nótese que en ambos estudios los mejores resultados se lograron en pacientes con puntuaciones de MMSE < 15 (es decir con demencia moderadamente grave)²¹.

Conclusiones de los ensayos clínicos

Los cuatro estudios de fase III realizados con memantina demuestran que este fármaco tiene un beneficio claro y significativo en enfermos con Alzheimer y demencia vascular en fase moderadamente grave a grave en campos cognitivos, funcionales y globales²¹. El porcentaje de enfermos con tales enfermedades y en tales fases evolutivas que tuvieron una respuesta favorable en el aspecto global y en otro dominio fue aproximadamente el doble que el que se observó en el grupo placebo (61% contra 32% en un estudio⁴ y 29% frente a 10% en otro⁵). Los beneficios terapéuticos cognitivos, funcionales y globales de memantina pueden ser interpretados en términos tangibles de reducción del tiempo del cuidador y retraso de ingreso en residencia⁵.

La memantina es un medicamento bien tolerado en las poblaciones estudiadas, y la incidencia global de efectos adversos y las interrupciones de tratamiento debidos a los mismos fueron muy similares a los que se vieron en el grupo placebo²¹.

Estudios de farmacovigilancia, fase IV

En Alemania se han vendido más de 100 millones de dosis de memantina diariamente²¹. Se han publicado dos trabajos sobre su seguridad en estudios de farmacovigilancia posventa^{28,29}. Se ha comprobado la misma eficacia y seguridad que se habían visto en los ensayos del programa clínico.

Estadio moderado a grave de la enfermedad de Alzheimer

La diferenciación de las diferentes fases evolutivas del Alzheimer ha aclarado notablemente su historia natural y ha permitido al clínico aconsejar a enfermos y familiares sobre el devenir del proceso. Los anticolinesterásicos, por el momento, están autorizados para el tratamiento de la fases ligera a moderada de la afección «*but clearly there is no rigid (or even helpful) distinction between different stages of the disorders*» (A. Burns, *Ebixa launch symposium*, 16 de noviembre, Cannes, 2002). Están surgiendo estudios que indican que los anticolinesterásicos son eficaces en fases más avanzadas de la enfermedad (lo que no es sorprendente porque el déficit colinérgico es tanto mayor cuanto mayor sea el tiempo de evolución) y van a llegar ensayos demostrativos de que memantina es beneficiosa también en fases ligeras e intermedias (lo cual tampoco choca porque la hiperfunción glutamatérgica y la disfunción del receptor NMDA pueden ser hechos iniciales en el Alzheimer).

Pero, ateniéndose a la autorización por parte de los cuerpos reguladores (EMA), memantina al día de hoy sólo podría prescribirse a pacientes con Alzheimer diagnosticado según criterios estrictos³⁰, puntuaciones en el MMSE³¹ entre 3 y 14, GDS³² de 5 o 6 y FAST³³ 6a o mayor que indica dependencia para realizar una o más de las actividades básicas de la vida diaria. En los ensayos descritos no se empleó la escala CDR³⁴.

Tabla 2 Criterios orientativos sobre la intensidad de la demencia.

Ligera

- Actividades laborales y sociales marcadamente limitadas.
- Capacidad para vivir independientemente con cuidado e higiene personal conservados.
- Capacidad para discriminar y razonar.

Moderada

- Vida independiente posible, pero con dificultades.
- Necesidad de alguna supervisión.

Grave

- Imposibilidad de realizar las actividades de la vida diaria.
- Necesidad de cuidado y vigilancia constantes.
- Incapacidad de mantener el más mínimo cuidado e higiene personales.
- Pérdida de capacidades motoras.

Colocar a un determinado enfermo en un estadio concreto de evolución es algo relativo. El Consejo Asesor sobre el Tratamiento Farmacológico de la Enfermedad de Alzheimer de la Generalitat de Catalunya ha elaborado una praxis útil para la prescripción de memantina en función de las puntuaciones en test y escalas GDS-FAST, MMSE, Blessed y opcionalmente RDRS-2. Como orientación para juzgar la intensidad y gravedad de la demencia pueden servir los criterios dados en la tabla 2.

Hay que separar con nitidez lo que es la fase grave de la enfermedad de las fases terminales, de deshaucio, cuando nada en ese enfermo puede ser mejorado. Memantina no prolonga inútilmente la enfermedad, sino que retrasa el deterioro cognitivo, mejora la funcionalidad del enfermo, así como su calidad de vida y la de su cuidador. En la fase terminal surgen muchos problemas éticos, y es la hora de poner al servicio del enfermo todas las comisiones y omisiones de la medicina paliativa.

Farmacoeconomía de memantina

Los datos del ensayo MRZ-9605⁵ fueron sometidos a análisis de costes por parte de A. Wimo (*Ebixa launch symposium*, 16 de noviembre, Cannes, 2002). Hay que resaltar que alrededor de un 75% de los costes sanitarios del Alzheimer se producen en la fase de demencia grave (ver capítulo de M. Boada). En consecuencia, cualquier fármaco que reduzca este período de tanta dependencia o que mejore por poco que sea la capacidad funcional del enfermo, como consigue memantina, traerá consigo un abaratamiento significativo de tales costes³⁴. Desde una perspectiva societaria, memantina, que exhibe una dominancia sobre el placebo tanto en lo cognitivo como en lo funcional, es muy probable que sea coste-efectiva. Así que la introducción de terapéuticas farmacológicas como memantina puede contribuir a mejorar el estatus de los enfermos,

reducir la carga del cuidador y contener los costes sanitarios de las demencias, cada vez más frecuentes a medida que la población global envejece y la proporción de viejos-viejos aumenta (J. Hallauer, *Symposium the power of NMDA protection in dementia therapy*, Axura, 14 de diciembre, Berlín, 2002).

Aplicación clínica

Memantina está indicada actualmente para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de intensidad moderada-grave y grave. El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por especialistas expertos en el manejo de enfermos con demencia, a partir de un diagnóstico basado en criterios clínicos y protocolos de estudio estandarizados. Dicho tratamiento debe iniciarse con la colaboración de un cuidador en condiciones de supervisarlo. La dosis final recomendada (de mantenimiento) es de 10 mg cada 12 horas; el período de escalado de dosis recomendado es de cuatro semanas (aumentar 5 mg al día cada semana). Puede ser administrada con o sin alimento. No se recomienda en niños. En caso de afección renal leve no es preciso cambio de dosis, pero en caso de afección moderada la dosis debe reducirse a la mitad, y no se recomienda en insuficiencia renal grave. Ha de ser utilizada con precaución en pacientes con epilepsia, riesgo de alcalinización urinaria, infarto de miocardio repetido, insuficiencia cardíaca congestiva descompensada (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. No se recomienda compatibilizarlo con lactancia materna.

Hay que evitar el uso simultáneo de otros antagonistas NMDA, como amantadina, ketamina o dextrometorfano. Memantina puede incrementar los efectos de L-dopa, agonistas dopaminérgicos o anticolinérgicos, e hidroclorotiazidas (reducción de excreción). Puede reducir los efectos de barbituratos y neurolepticos, así como modificar los efectos de antiespásticos, como dantroleno o baclofén. Tampoco debe asociarse a fenitoína. Otras interacciones farmacológicas que cabe citar son con cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina o nicotina.

Los efectos adversos, posibles pero infrecuentes, son nerviosismo, ansiedad, hipertensión, náuseas, vértigo, cefalea, escozor urinario y aumento de la libido.

La sobredosificación es prácticamente imposible (se han documentado casos de sobredosificación de hasta 400 mg en una toma sin secuelas permanentes posteriores). Ante un caso de sobredosificación el tratamiento es sintomático.

Memantina se presenta en forma de comprimidos ranurados duros (10 mg) o solución (10 mg/g).

Actualmente memantina es el único fármaco antidemencia con indicación específica en el estadio grave de la enfermedad de Alzheimer.

Bibliografía

1. Martínez-Lage JM, Martínez-Lage P, Martínez-Lage M: Alois Alzheimer, los enfermos Auguste D. y Johann F. y la noción de enfermedad de Alzheimer dentro de la neurociencia germana. En: Martínez-Lage JM, Khachaturian ZS (eds.): *Alzheimer XXI: ciencia y sociedad*. Barcelona: Masson, 2001; 87-95.
2. García AG: Memantina para la demencia. *Noticias Médicas* 2003; 38:13-14.
3. Danysz W, Parsons CG, Möbius HJ, Stöffler A, Quack G: Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease: a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotoxicity Res* 2000; 2:85-98.
4. Winblad B, Poritis N: Memantine in severe dementia: results of the 9M-BEST Study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 135-146.
5. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ for the Memantine Study Group: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:1333-1341.
6. Fonnum F: Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain. *J Neurochem* 1984; 42:1-11.
7. Orrego F, Villanueva S: The chemical nature of the main central excitatory transmitter: a critical appraisal based upon release studies and synaptic vesicle localization. *Neuroscience* 1993; 56:539-555.
8. Parsons CG, Danysz W, Quack G: Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update. *Drug News Perspect* 1998; 11:523-569.
9. Lipton SA, Rosenberg PA: Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994; 330:613-622.
10. Shimizu E, Tang YP, Rampon C, Tsien JZ: NMDA receptor-dependent synaptic reinforcement is a crucial process for memory consolidation. *Science* 2000; 290:1170-1174.
11. Ackerley S, Grierson AJ, Brownlee J, y cols.: Glutamate slows axonal transport of neurofilaments in transfected neurons. *J Cell Biol* 2000; 150:165-176.
12. Farber NB, Newcomer JW, Olney JW: The glutamate synapse in neuropsychiatric disorders: focus on schizophrenia and Alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 1998; 116:421-437.
13. Ghosh A: Learning more about NMDA receptor regulation. *Science* 295:49-451.
14. Khachaturian ZS: Epilogue. Toward a comprehensive theory of Alzheimer's disease-Challenges, caveats, and parameters. En: Khachaturian ZS, Marsel Mesulam M (eds.): *Alzheimer's disease. A compendium of current theories*. *Ann New York Acad Sci* 2000; 924:184-193.
15. Khachaturian ZS: Calcium hypothesis of Alzheimer's disease and brain aging. *Ann New York Acad Sci* 1994; 747:1-11.
16. Blass JP: The mitochondrial spiral. An adequate cause of dementia in the Alzheimer's syndrome. En: Khachaturian ZS, Marsel Mesulam M (eds.): *Alzheimer's disease. A compendium of current theories*. *Ann New York Acad Sci* 2000; 924:170-183.
17. Mattson MP: Calcium signalling in the ER: its role in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2000; 23:222-229.
18. Mattson MP: Ballads of a protein quartet. *Nature* 2003; 422:385-387.
19. Takasuki N, Tomita T, Hayashi I, Tsuruoka M, y cols.: The role of presenilin cofactors in the γ -secretase complex. *Nature* 2003; 422:438-441.

20. Nacher J, Alonso-Llosa G, Rosell DR, McEwen BS: NMDA receptor antagonist treatment increases the production of new neurons in the aged rat hippocampus. *Neurobiol Aging* 2003; 24:273-284.
21. Stöffler A: *Clinical Expert Report. Memantine hydrochloride*. Merz Final CER Memantine HCI 30-08-2000. Francfort.
22. Parsons CG, Danysz W, Quack G: Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist: a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999; 38:735-767.
23. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A on behalf of the MMM 500 group: A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:297-305.
24. Orgogozo JM, Rigaud A-S, Stöffler A, Möbius, Forette F: Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized, placebo-controlled trial (MMM300). *Stroke* 2002; 33:1834-1839.
25. Sclan SG, Reisberg B: Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr* 1992; 4(supl. 1):55-69.
26. Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, Cha RH, y cols.: Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Arch Neurol* 2003; 60:569-575.
27. Cordoliani MA, Henon H, Pruvo JP, Pasquier F, Leys D: Poststroke dementia. Influence of hippocampal atrophy. *Arch Neurol* 2003; 60:585-590.
28. Rieke J, Glaser A: Wirksamkeit und Verträglichkeit von Memantine Patienten mit demenzielle Syndrom. *Die Medizinische Welt* 1996; 47:251-254.
29. Rütther E, Glaser, Bleich S, Degner D, Wiltgang J: A prospective PMS study to validate the sensitivity for change of the D-Scale in advanced stages of dementia using the NMDA-antagonist memantine. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33:298-303.
30. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34:939-944.
31. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: «Mini-Mental State»: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.
32. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T: The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139:1136-1139.
33. Sclan SG, Reisberg B: Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr* 1992; 4(supl. 1):55-69.
34. Morris J: The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43:2412-2414.
35. Wimo A, Wetterholm AL, Mastey V, Winblad B: Evaluation of the healthcare resource utilization and caregiver time in anti-dementia drug trials. En: Wimo A, Jönsson B, Karlsson G, Winblad B (eds.): *Health economics of dementia*. Chichester (Inglaterra): John Wiley, 1998; 465-499.

Capítulo 20

Anticolinesterásicos, memantina o ambos

M. BOADA ROVIRA

Introducción

El concepto de demencia ha ido evolucionando en los últimos tiempos. Aunque el término se considera relativamente nuevo, desde la antigüedad ya se describían alteraciones de las funciones cognitivas, así como trastornos intelectuales que se presume están asociados a procesos neurodegenerativos.

Todavía no existe una definición que exprese el universo sintomático de la enfermedad de Alzheimer (EA), así como de los demás tipos de demencias. De hecho, se considera un síndrome, es decir, la expresión clínica de la suma de signos y síntomas que comparten tiempo y espacio y que pueden darse en un número muy importante de enfermedades, de las que la EA, por ser la más frecuente, es su máximo exponente.

La historia natural de la EA nos permite aplicar, durante todo el proceso evolutivo, un modelo de tratamiento de forma continuada en el tiempo, planificando una estrategia terapéutica entendida desde el abordaje farmacológico y no farmacológico en el que se incluye tanto la sintomatología de la persona afectada como la patología del entorno cuidador. En este entorno cuidador están representados todos los agentes sociales que, en un momento u otro del proceso demencial, intervendrán en el proceso terapéutico; es decir, hablaremos del paciente, de la familia, del cuidador formal, del médico responsable, de los sistemas sanitarios y de bienestar social y de los movimientos ciudadanos. Todos y cada uno de ellos tiene su papel protagonista en esta tragicomedia llamada Alzheimer^{1,2}.

Si bien hasta el momento no existe un tratamiento farmacológico eficaz para corregir la sintomatología propia de la EA, las sociedades científicas y las agencias estatales evaluadoras de

la innovación terapéutica y farmacológica recomiendan tratar las fases iniciales con fármacos específicos, de eficacia comprobada, cuyas características son paliativa y sustitutiva y que han demostrado que pueden frenar su progresión por un tiempo limitado.

Con ello se pretende modificar la evolución natural de la EA, sin que su objetivo sea curarla, favoreciendo la autonomía del enfermo el mayor tiempo posible, con el objetivo global de optimizar la calidad de vida, tanto de él como de su cuidador y familiares.

El tratamiento de la EA aborda, principalmente, cuatro áreas que se alteran en el tiempo y comparten diferentes espacios: *cognición, funcionalidad, conducta y atención y cuidados*. Las alteraciones de la cognición verán, en el estado funcional de la persona y su dependencia, su consecuencia. Las alteraciones de la conducta, en forma de cambios en el registro psicoafectivo del enfermo, en la personalidad, en los hábitos sociales, en la relación con el entorno familiar, en el trastorno del sueño y de la conducta alimentaria, repercutirán en una sobrecarga, a veces insostenible, por parte de los cuidadores más allegados, hasta provocar su claudicación^{3,4}. Todo ello hace que la EA y también otras demencias de distinta etiología, pero iguales consecuencias, lleven a la sociedad actual a soportar unos costes directos e indirectos que, a toda luz, deberían ser «sostenibles».

Abordaje terapéutico

En la actualidad aún no se puede hablar de tratamiento etiopatogénico de la EA, pues si bien se conocen varios de sus determinantes, en su etiología intervienen múltiples factores genéticos, una disfunción colinérgica y de otros neurotransmisores, trastornos neuroinmunes y tróficos, etc., desconociéndose a ciencia cierta la causa o causas primarias de su origen y cómo interaccionan. En este punto de la cuestión hoy no podemos hablar de tratamientos preventivos, ya que las primeras estrategias dirigidas a la movilización de los depósitos de betamiloide con inmunoterapia no han sido exitosas, pero no se ha cerrado la puerta a esta vía. Los tratamientos sintomáticos actuales son aquellos que están dirigidos a mejorar el deterioro cognitivo y la funcionalidad global del paciente, compensando o sustituyendo situaciones deficitarias, así como los trastornos de tipo psiquiátrico que aparecen de forma gradual. Si bien en la fase inicial los trastornos psicoafectivos son de carácter depresivo, en el curso evolutivo tienden a desaparecer, dando lugar a trastornos psicóticos con una amplia gama de matices psicopatológicos que van desde la agitación, inversión del ritmo vigilia-sueño a la agresividad, ideación paranoide y cuadros alucinatorios.

La intervención terapéutica se planificará desde el momento de la sospecha diagnóstica y su comprobación, en base al perfil sintomático y grado de la demencia, según los criterios de las escalas clinicoevolutivas que determinan la gravedad del deterioro: *Global Deterioration Scale* (GDS), de Reisberg, 1982⁵ y *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR), de Hughes, 1982.

El listado de objetivos que se determinarán para establecer un tipo u otro de estrategia terapéutica variarán a lo largo del tiempo y en función de las necesidades prioritarias que se crearán en torno al paciente y que el especialista deberá valorar, consensuar y respetar en opinión del pro-

pio enfermo y de su grupo familiar. Esto hace que el escoger uno u otro tipo de fármaco, uno u otro tipo de estrategia dependerá del estilo de vida, de la situación socioeconómica, del concepto de calidad de vida del entorno, de las convicciones del paciente y de los comprobados beneficios de un fármaco. Tal vez la EA sea, en su modelo de tratamiento continuo, el mejor ejemplo docente de cómo evaluar y escoger estrategias y recomendar cómo evaluar situaciones complejas y diseñar estrategias, a corto y a largo plazo. El objetivo principal será mejorar las funciones cognitivas afectadas por el proceso degenerativo y mantener las funciones cognitivas preservadas.

En el ámbito funcional los objetivos serán mejorar y mantener la autonomía del enfermo y reducir la carga del cuidador. En cuanto a los trastornos del comportamiento y personalidad, los objetivos terapéuticos irán dirigidos a detectar y tratar de forma precoz los trastornos emocionales y de la conducta. Y por último, establecer aquellos objetivos en la praxis médica relacionados con el estado de salud general y la morbilidad, controlando la patología crónica coexistente y prevenir los problemas asociados a la progresión de la enfermedad.

El plan terapéutico dependerá de las indicaciones y contraindicaciones de los tratamientos específicos, de la seguridad y eficacia del fármaco a utilizar y de la capacidad de manejo por parte de especialistas y médicos de la atención primaria, y de la presencia o no de recursos y servicios específicos destinados a los pacientes con demencia.

Dado que se trata de una enfermedad degenerativa progresiva, debe preverse la monitorización del paciente a través de escalas que cuantifiquen en el tiempo el deterioro cognitivo y el estado funcional, así como los efectos secundarios que puedan aparecer.

Hasta ahora, a nivel farmacológico, se disponía de fármacos conocidos como inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI), con una actuación en el proceso de enfermedad de Alzheimer que abarca desde las fases iniciales o leves hasta las moderadas, siendo recomendado su uso hasta puntuaciones en el MMSE comprendidas entre 14 y 10, según las agencias evaluadoras, como la británica NICE (*National Institute Clinical of Excellence*) o el Consejo Asesor sobre el Tratamiento Farmacológico de la EA de la Generalitat de Catalunya. La franja sintomática que corresponde a las fases moderadamente avanzadas y graves quedaba hasta el momento sin tratamiento, ya que no se disponía de evidencia médica sobre la eficacia y beneficio de estos fármacos en estas etapas.

La manera en la que actúan estos fármacos AChEI, como tacrina (**Cognex**, obsoleto), donepezilo (**Aricept**, Pfizer), rivastigmina (**Exelon**, Novartis, y **Prometax**, Esteve) y galantamina (**Remynil**, Janssen-Cilag), es la de mantener niveles eficaces de acetilcolina en el espacio sináptico, lo que se traduce en una mejoría de las capacidades cognitivas del paciente.

La presentación de la hipótesis de disfunción colinérgica asociada al envejecimiento cerebral hecha por Bartus en 1982 se reforzó en los años siguientes con la propuesta de que los déficit de memoria de los enfermos de Alzheimer deben asociarse también con una degeneración de estas mismas vías colinérgicas, por lo que rápidamente se elaboraron estrategias de terapias de compensación, de forma similar al tratamiento con L-dopa en la enfermedad de Parkinson. Disponemos de suficiente y bien documentada información en la literatura médica sobre la función que ejerce la acetilcolina (AC) como neurotransmisor implicado en los procesos de la memoria, vinculándose su disfunción a la EA. Concentraciones notablemente disminuidas de AC en las

áreas del hipocampo, córtex cerebral y en otras áreas del sistema nervioso central (SNC), así como a la reducción de receptores colinérgicos, están relacionados con el aumento de placas seniles en las áreas corticales y con la gravedad de la demencia. Estos hallazgos sustentan la hipótesis terapéutica de que el aumento y la restauración de dicha actividad podría mejorar significativamente el déficit de memoria y de otras funciones cognitivas moduladas por el proceso amnésico.

Las estrategias para mejorar el déficit colinérgico se basan en la interacción directa con la vía colinérgica, mediante inhibidores de la acetilcolinesterasa y con agonistas muscarínicos o nicotínicos; en estimular la función colinérgica con precursores y moduladores de la liberación y almacenamiento de AC, y proteger la neurona colinérgica con neuropéptidos y factores tróficos. Cabe considerar el empleo de compuestos que, solos o en combinación con inhibidores de la ACE o fármacos agonistas selectivos, sean capaces de aumentar la neurotransmisión colinérgica.

Una de las alternativas que más se ha investigado es la utilización de inhibidores de las enzimas acetilcolinesterasa (ACE) y butirilcolinesterasa (BuCE), capaces de aumentar la concentración de AC, y también fármacos con actividad sobre los receptores nicotínicos colinérgicos, en donde están incluidos los fármacos anteriormente citados y financiados por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

El papel de la memantina en la EA

La memantina es conocida desde hace años en Alemania, siendo utilizada para paliar otras patologías relacionadas con deterioro cognitivo inespecífico y la espasticidad. Dos trabajos realizados en Estados Unidos y Suecia han demostrado su beneficio en las fases avanzadas de la enfermedad de Alzheimer. En España se comercializa bajo los nombres de *Axura* (Laboratorios Andrómaco) y *Ebixa* (Lundbeck España, S. A.).

El mecanismo de acción de la memantina es ser un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) para glutamato que es el neurotransmisor excitatorio por excelencia de nuestra corteza cerebral, con un control del exceso de glutamato en el espacio sináptico.

La memantina es un fármaco registrado como tratamiento en las fases avanzadas de la enfermedad, cuando la función cognitiva presenta ya una gran alteración y el paciente es dependiente para sus actividades básicas. Para valorar el beneficio de la memantina nos manejaremos con las escalas clínicas evolutivas utilizadas internacionalmente en diferentes ensayos clínicos, como la GDS, y muy concretamente, para este fármaco deberemos utilizar la *Functional Assessment Staging Test* (FAST), que desglosa de forma minuciosa los estadios GDS 6 y GDS 7.

Siguiendo las recomendaciones del Consejo Asesor del Tratamiento Farmacológico de la Enfermedad de Alzheimer de la Generalitat de Catalunya, los pacientes que presentan una puntuación de 14 en el *Mini Mental State Examination* (MMSE) hasta 3 pueden ser tratados con memantina.

Habrán un grupo de pacientes que, a criterio del médico especialista, puntuando en el MMSE entre 14 y 10 serán tributarios de tomar tanto los inhibidores de la acetilcolineste-

rasa y memantina conjuntamente; eso sí, siempre que no aparezcan intolerancias a ambos grupos de fármacos, ni contraindicaciones para su prescripción, ni reacciones adversas que lo impidan.

Las publicaciones científicas sobre los beneficios de la memantina señalan beneficios sobre la función cognitiva medidos con la SIB (*Severe Impairment Battery*), escala utilizada en pacientes con alto grado de deterioro; eficacia sobre la función global del paciente medidos en las escalas CGI-C (*Clinical Global Impresion of Change*) y en la BGP (Escala de Valoración del Comportamiento Geriátrico, subescala «dependencia de cuidados ajenos»). Estos pacientes también mostraban beneficios en la actividad de la vida diaria, medidos con la escala ADCS-ADL (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living*). La consecuencia es una menor dependencia de los cuidadores y una mejoría en las actividades de la vida diaria.

En esta fase difícil, compleja, frágil y de gran comorbilidad, en que el cuidador principal se dedica a tiempo completo a la atención de su enfermo, memantina ofrece un beneficio en forma de una reducción alrededor de 50 horas/mes del tiempo que el cuidador destina para vestir, asear, bañar, hacer las transferencias, hacer la higiene y alimentar a estos pacientes.

Memantina es un medicamento de fácil tratamiento y titulación para obtener dosis terapéuticas de 20 mg/día, repartidos en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche. La tasa de reacciones adversas que se observaron en los estudios es muy similar a la de los pacientes que fueron tratados con placebo.

Podemos decir que el mundo Alzheimer está cambiando a gran velocidad, ya que en la última década se ha pasado de no disponer de ninguna estrategia farmacológica a disponer en la actualidad de cuatro fármacos de eficacia comprobada y uno de ellos destinado al tratamiento de su fase avanzada.

¿Por qué tratar con memantina a pacientes avanzados? ¿Justifica el beneficio social tratar a estos pacientes?

Si consideramos el *end-point* del tratamiento con anticolinesterásicos a los pacientes con EA como alargar el tiempo de supervivencia (*time to death*) o retardar el ingreso en institución sociosanitaria (*nursing home admission*), el estudio realizado por O. López⁶ afirma que estos fármacos modifican la historia natural de la EA referente a estos dos objetivos finales.

En consecuencia, si analizamos el perfil de los ancianos en plaza residencial en España y los costes sanitarios de los pacientes diagnosticados de EA en régimen ambulatorio, podemos constatar que:

1. A medida que progresa la enfermedad, los costes directos e indirectos de la EA se incrementan, estimándose dichos costes alrededor de 19.203 euros (3.194.644 pesetas, 1999)⁷ (tablas 1 y 2).
2. El promedio de esperanza de vida de un paciente en estado grave de demencia es aproximadamente de 3 años, durante los cuales o la familia o una residencia deberán asumir todos sus cuidados. En España, según fuentes del Consejo Asesor de Investigacio-

Tabla 1 Coste anual global (pesetas) por paciente, según la puntuación del *Mini-Mental Status Examination* (MMSE)

Costes	MMSE			Media
	> 18	12-18	< 12	
<i>Directos:</i>				
Visitas	92.038	90.381	90.115	90.227
Hospitalización	42.934	32.614	87.107	63.163
Medicación	82.490	93.805	97.820	95.265
Exploraciones	51.962	51.848	39.272	44.804
Material sanitario	12.659	10.726	58.043	36.664
Atención domiciliaria	49.241	237.777	298.141	255.468
Residencias geriátricas	0	193	1.691	1.014
Centro de día	41.760	57.420	123.975	92.655
Transporte	16.505	32.073	54.489	41.820
<i>Subtotal</i>	389.589	606.837	850.653	721.080
<i>Indirectos:</i>				
Horas laborables perdidas *	74.360	70.642	40.154	54.283
Cuidador principal **	1.404.000	1.651.000	2.069.600	1.859.000
Cuidadores no principales **	251.940	394.680	716.300	560.300
<i>Subtotal</i>	1.730.300	2.116.322	2.826.054	2.473.583
Total	2.119.889	2.723.159	3.676.707	3.194.663

* Referidas al cuidador principal y basadas en la distribución de profesión y salario medio por hora (1.215 ptas.), del que se resta el coste asignado por hora de cuidado (500 ptas.).

** Suponiendo un valor de 500 ptas/hora.

Modificación de M. Boada, 2003: calcular 1.300 ptas/hora en la actualidad.

nes Científicas, la cuidadora es una mujer entre 40 y 60 años, y un 40% de ellas están integradas en el mundo laboral. La oferta de plazas residenciales y de centros de día en España no responde a la demanda, aunque las plazas residenciales han crecido alrededor de un 8% globalmente (tabla 3 y figs. 1 y 2).

El cuidador procura muchas horas de cuidados y supervisión a las personas afectadas con demencia. En un estudio publicado por L. Tárrega y J. C. Cejudo obtienen una media de horas de dedicación por parte del cuidador principal que se sitúa alrededor de 105 horas semanales,

Tabla 2 Coste total según coste por hora de cuidador informal por paciente, según la puntuación del *Mini-Mental Status Examination* (MMSE)

Valor de una hora de cuidador informal (ptas.)	MMSE			Media
	> 18	12-18	< 12	
0	515.949	726.879	918.887	813.324
500	2.119.889	2.723.159	3.676.707	3.194.664
1.000	3.723.829	4.719.439	6.434.527	5.576.004

Modificación de M. Boada, 2003: calcular 1.300 ptas/hora en la actualidad.

Tabla 3 Plazas para la tercera edad por Comunidades Autónomas españolas (octubre 2002)

	Residencias	Plazas	Plazas/ 100 habitantes
Cantabria	55	4.682	4,71
Castilla y León	448	24.614	4,51
La Rioja	27	2.286	4,41
Navarra	62	4.214	4,32
Aragón	229	10.979	4,32
Madrid	430	29.745	3,94
Cataluña	988	40.375	3,77
Melilla	2	236	3,70
Castilla-La Mancha	288	12.321	3,59
País Vasco	274	11.702	3,31
Extremadura	123	6.451	3,25
Asturias	181	7.427	3,24
Baleares	45	3.365	2,73
Andalucía	179	27.282	2,62
Ceuta	3	176	2,27
Canarias	60	4.029	2,07
Murcia	36	2.832	1,74
C. Valenciana	189	10.000	1,50
Galicia	92	7.896	1,45
España	3.711	210.612	3,12

con una desviación estándar de 52,3 horas⁸. La supervisión por parte de otro cuidador no principal y no profesional sólo se realiza en alrededor del 39% de los casos, con una media de 14 horas semanales (fig. 3). En este estudio la muestra de la población observada fue de 100 pacientes con EA diagnosticados consecutivamente, así como las características sociodemográficas de su cuidador principal.

El prototipo de cuidador de esta población quedaba agrupado en dos grandes conjuntos, hijo/a y pareja, con una edad media entre 35 y 55 años en el primer caso y entre 65 y 85 años en el segundo caso.

El perfil de este cuidador corresponde a una mujer de 59 años de edad, pareja o hija del enfermo de Alzheimer, jubilada o que comparte su cuidado con el trabajo fuera de casa y que dedica un tiempo medio a la supervisión y cuidado del enfermo de 105 horas semanales.

Tratar la EA en su fase avanzada con memantina y reducir en 52 horas mensuales las horas de cuidador en estos pacientes supone por sí mismo un ahorro en atención directa y en plazas residenciales suficiente como para alentar el tratamiento en esta fase de la enfermedad.

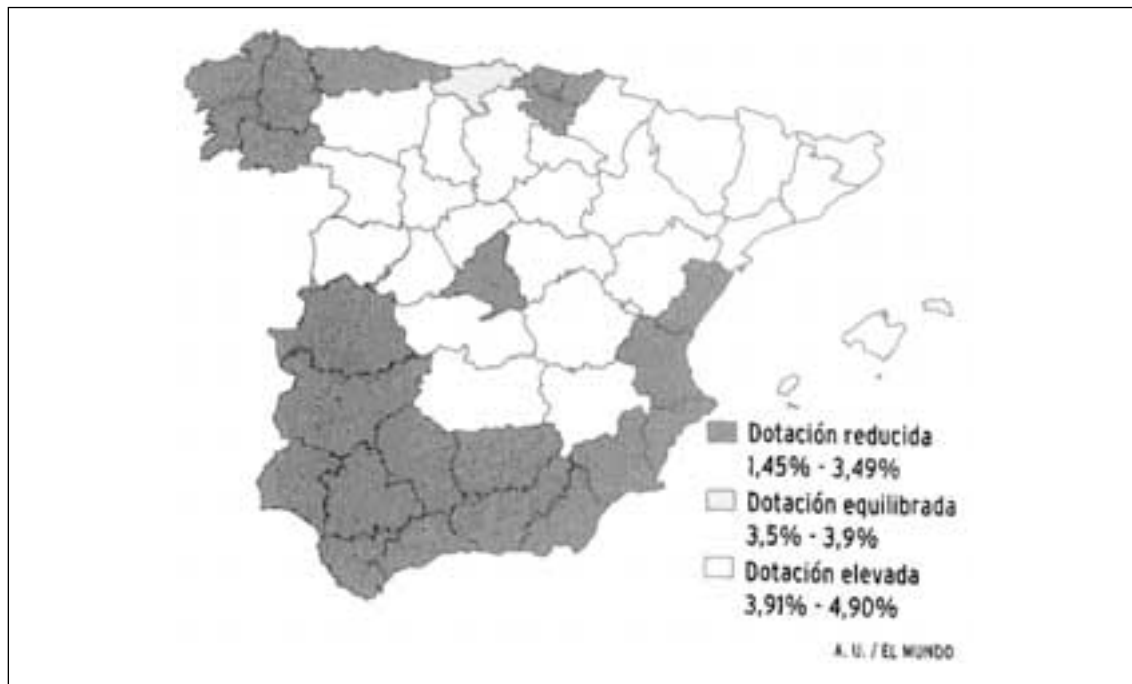


Figura 1 Geografía de la oferta.

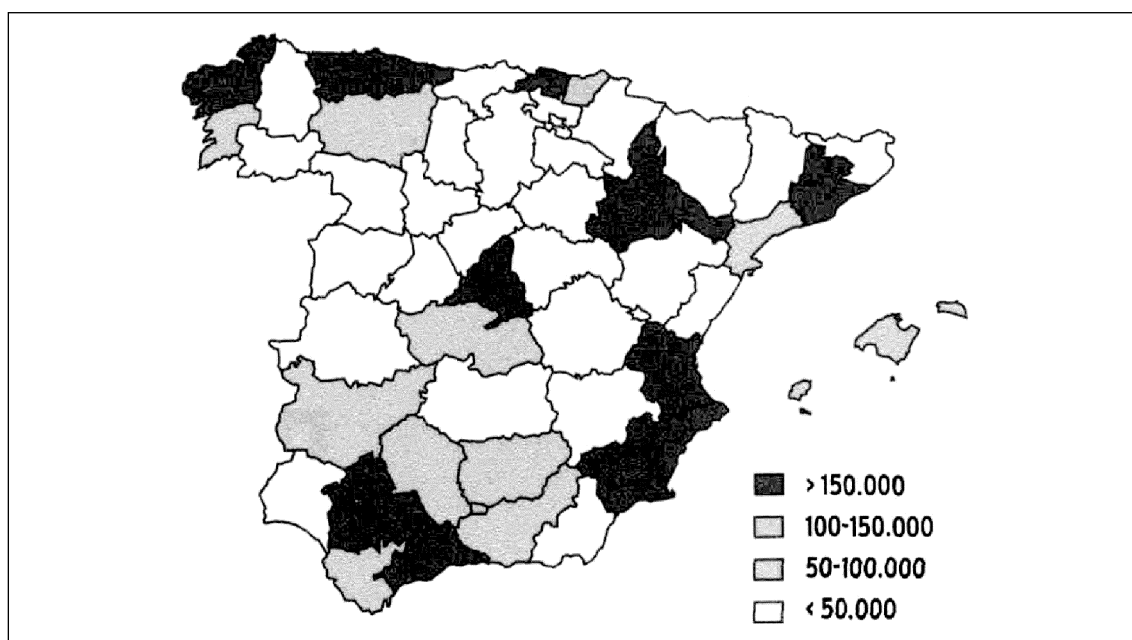


Figura 2 Distribución geográfica de clientes.

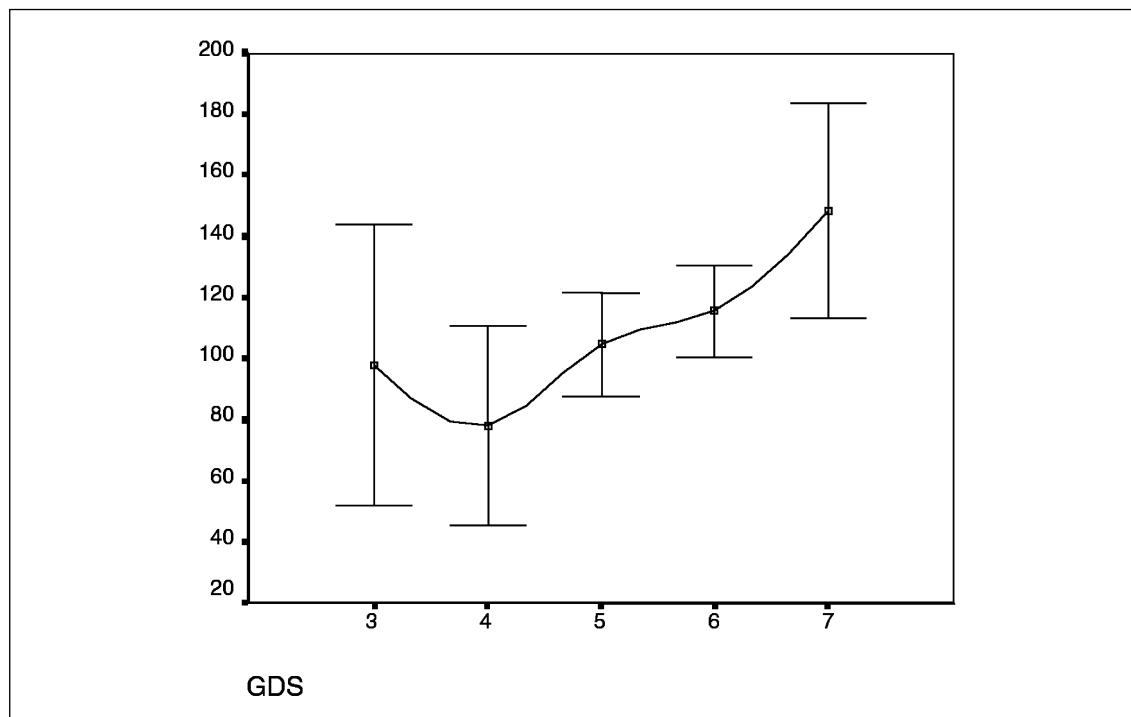


Figura 3 Relación de las horas de supervisión y el grado de deterioro (95% IC horas de supervisión).

Desde aquí planteamos la necesidad de comparar el coste efectividad del tratamiento con memantina en enfermos avanzados en relación a cargas de cuidador, retardo de ingreso institucional y calidad de vida.

Diferentes estudios que han utilizado bases electrónicas como MEDLINE, The Cochrane Library y Embase, para determinar el beneficio clínico de los anticolinesterásicos, han evidenciado algunos efectos clínicos beneficiosos tanto de donepezilo, rivastigmina y galantamina, aunque su traslación en coste-efectividad sobre el impacto económico en diferentes sectores queda aún incierto o no es lo suficientemente robusto. En un futuro⁹ son necesarias investigaciones sobre beneficios reales del tratamiento farmacológico de la EA imputados no tan sólo a los cambios clínicos, sino a la disminución de la carga de los cuidadores y, en términos de política social, sobre su repercusión en los presupuestos que garantizan la dependencia.

Es prioritario para nuestra sociedad demostrar los beneficios de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en los pacientes con demencia, y bajo esta perspectiva conocer los límites de nuestra intervención dentro de los conceptos de buena praxis médica: no malbaratar los recursos existentes, optimizando sus beneficios y distribuirlos de forma equitativa, según las necesidades específicas de cada paciente y su grupo familiar.

Bibliografía

1. Bazo MT: El cuidado en las personas ancianas con enfermedades crónicas: el caso de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1998; 33:49-56.
2. Boada M: Dinámica de los recursos sociosanitarios para la atención al paciente con demencia. *Rev de Neurología* 1995; monográfico abril:40-47.
3. Logdon RG, Gibbons LE, McCurry SM: Quality of life in Alzheimer's disease: patient and caregiver reports. *Gerontologist* 1999; 5:21-32.
4. Vitaliano P, Young H, Russo J: Burden: a review of measures used among caregivers of individuals with dementia. *Gerontologist* 1991; 31(1):67-75.
5. Reisberg B, Ferris SH, de León MJ: The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry* 1982; 139(9):1136-1139.
6. López OL, Becker JT, Wisniewski S: Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:310-314.
7. Boada M, Peña-Casanova J, Bermejo F: Coste de los recursos sanitarios de los pacientes en régimen ambulatorio diagnosticados de enfermedad de Alzheimer en España. *Med Clín* 1999; 113:690-695.
8. Tárraga L, Cejudo JC: El perfil del cuidador del enfermo de Alzheimer. En: Fernández-Ballesteros R, Díez Nicolás J (eds.): *Libro Blanco sobre la enfermedad de Alzheimer y trastornos afines*. Madrid, 2001; vol. I, 4: 121-141.
9. Clegg A, y cols.: Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, and galantamine for Alzheimer's disease. A systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 2002; 18(3):497-507.

Capítulo 21

Terapéuticas emergentes de la enfermedad de Alzheimer: modificación de la biogénesis de amiloide beta

J. M. MARTÍNEZ LAGE
LL. SAMARANCH
F. CABODEVILLA

«As the radius of knowledge gets longer, the circumference of the unknown expands even more.»

ANÓNIMO

«La enfermedad de Alzheimer está en el centro de la revolución de la medicina genética personalizada»¹. A medida que crecen las expectativas de terapéuticas preventivas y curativas, los test genéticos para detectar mutaciones y alelos, junto a la ponderación de otros factores individuales, van cobrando importancia como indicadores del riesgo que cada uno tiene para sufrir la enfermedad. Los datos científicos que informan de cómo la genética influencia el riesgo, junto con otros factores ambientales, son temas de interés para los ciudadanos, los agentes sanitarios y la comunidad médica, los enfermos y sus familias, las industrias farmacéuticas y las administraciones responsables de las políticas de salud de la población.

La causa de la mayoría de las enfermedades humanas reside en la disregulación funcional de las interacciones de proteínas, que es campo de estudio de la proteómica. El conocimiento del papel que las redes de proteínas juegan en una determinada enfermedad permitirá descubrir las verdaderas dianas terapéuticas para atacarlas. Probablemente no va a ser una sola proteína disregulada lo que haya que arreglar, sino que habrá que recomponer redes celulares completas². Contemplando este panorama de la medicina genómica, Rosenberg ha escrito que «ya ha comenzado la era dorada de la neurología»³.

Hay que recordar que, a pesar del progreso científico incesante desde hace más de diez años en el conocimiento del mecanismo molecular del inicio y progresión de esta afección⁴, no se ha alcanzado todavía la demostración completa de una teoría unificadora, global e integrada de lo muchísimo que se sabe sobre la patogenia del proceso⁵. Sin embargo, despreocupándose de lo que es «la causa última» de la enfermedad por su connotación filosófica, reina un optimismo realista en la comunidad científica sobre la posibilidad de prevenir, curar o al menos detener la progresión del Alzheimer. De hecho, en el verano-otoño de 2000 se inició el primer ensayo clínico en fase IIa con la vacuna de amiloide humano sintético AN1792 para ver si impedía que la enfermedad avanzase en enfermos en fase ligera o intermedia⁶. Desafortunadamente el intento resultó fallido, por las complicaciones meningoencefálicas que aparecieron, y se suspendió iniciado el invierno de 2001. Fue un tremendo gol en contra en el partido que el equipo de investigadores de todo el mundo juega con entusiasmo y rivalidad para ganar el trofeo de la victoria sobre el Alzheimer, pero que no hizo mella en su entusiasmo. El optimismo persiste en este juego. No hay más que leer las ponencias de las reuniones celebradas en Filadelfia en noviembre de 2001⁷ y en Orlando en diciembre de 2002⁸ para percatarse de que el triunfo está razonablemente próximo en pocos años, porque es una necesidad imperiosa de la sociedad, que no puede soportar por más tiempo esta tétrica y epidémica enfermedad en un mundo que envejece vertiginosamente. Siempre seguirán escuchándose voces discrepantes, como la de Koudinov, enemigo furibundo de la hipótesis amiloide y de la vacuna terapéutica⁹ y fanático defensor de que la verdadera causa del Alzheimer es la patología del colesterol¹⁰.

Puntos de partida y objetivos de los tratamientos emergentes

La enfermedad de Alzheimer es una proteinopatía muy compleja en la que intervienen preferentemente la proteína precursora de amiloide (APP), su producto (el péptido amiloide beta, A β), las presenilinas 1 y 2 (PS1 y PS2), la proteína asociada a microtúbulos llamada tau (τ) y la apolipoproteína E (apoE)¹¹. Dejando aparte las formas familiares autosómicas dominantes con mutación causal conocida, en el 95% de los casos restantes esta enfermedad es el resultado de una compleja interacción entre múltiples genes predisponentes y factores de riesgo ambientales entremezclados con circunstancias al azar¹². Trojanowski se empeña en defender que, a la vista de que en más del 50% de casos de Alzheimer y de síndrome de Down hay un tercer tipo de amiloide implicado en los cuerpos de Lewy que está formado por fibrillas intraneuronales de α sinucleína, esta enfermedad es «una triple amiloidosis cerebral», ya que son tres diferentes proteínas (τ , α sinucleína o fragmento A β de APP) las que forman fibrillas y se agregan en los ovillos y cuerpos de Lewy intraneuronamente y en las placas extraneuronamente¹³.

Evidentemente, hay que actuar antes de que se produzca la muerte neuronal por apoptosis¹⁴ sobre los escalones patológicos que en diversas y complejas cascadas tienen lugar intraneuronamente, probablemente desencadenadas por acontecimientos extraneuronales¹⁵. Impera la idea de que el acontecimiento inicial de tales cascadas es el anormal procesamiento o la proteólisis patológica de la APP hacia la vía amiloidogénica, que da lugar a una producción excesiva

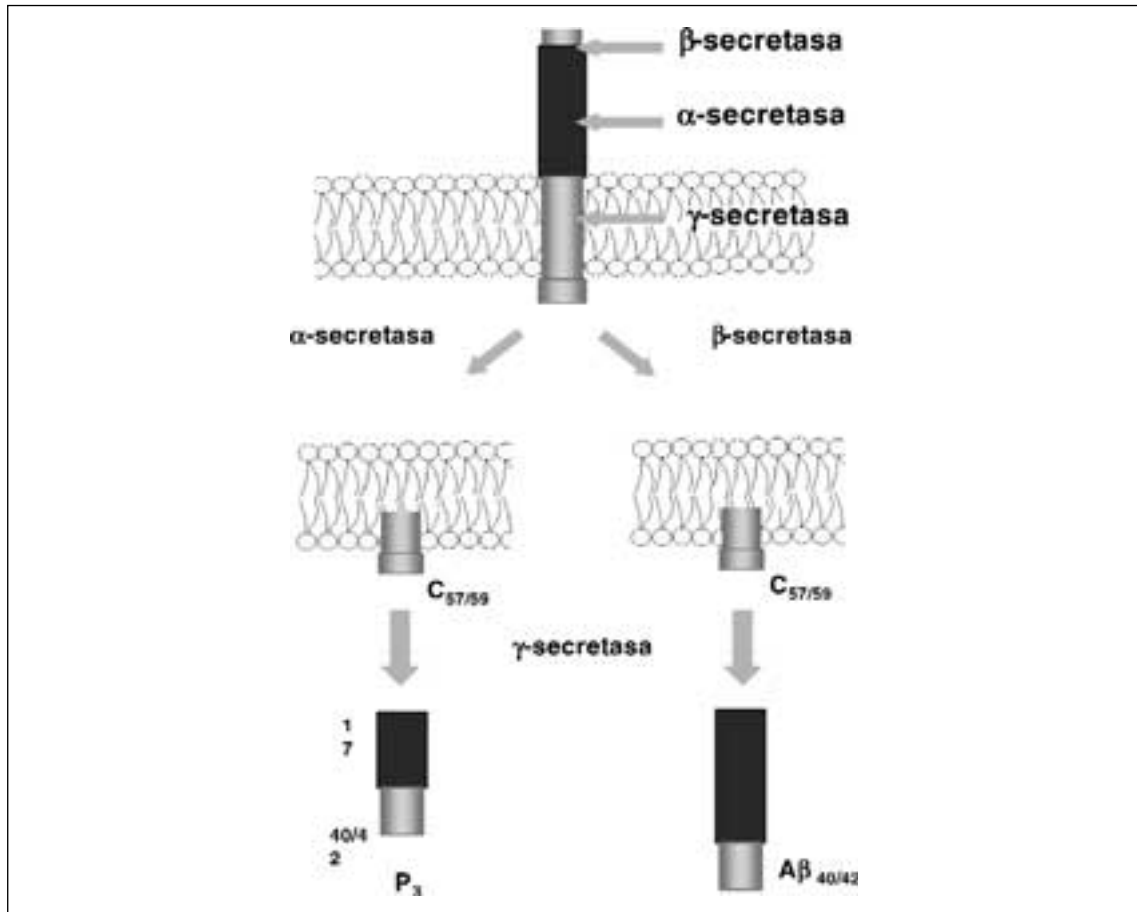


Figura 1 Diagrama esquemático del procesamiento proteolítico de la proteína precursora de amiloide (APP). La columna en malla más oscura corresponde al fragmento Aβ. Los números sobre los fragmentos indican la secuencia de aminoácidos en relación al primero del dominio Aβ. La α-secretasa corta la APP dentro del dominio Aβ, lo que evita la formación de fibrillas de amiloide y forma, por un lado, APP α soluble (sAPP-α), y, por otro, el fragmento intramembrana, ninguno de los dos amiloidogénicos. La β-secretasa corta la proteína precursora formando APP- β soluble (sAPP-β) y otro residuo (Aβ y C99) tampoco amiloidogénicos. Por último, la γ-secretasa corta tanto la sAPP-α como la sAPP-β para formar la p3, C57/59 y los fragmentos amiloidogénicos de Aβ (inspirada en Nussbaum y Ellis¹² y Clarck y Karlawish¹⁵).

de Aβ de 42 aminoácidos intraneuronamente¹⁶ (fig. 1). En definitiva, la situación molecular en el Alzheimer es un exceso de producción de Aβ y un defecto de aclaramiento del mismo en el cerebro. El acúmulo anormal de Aβ₄₂ en el compartimiento somatodendrítico de la neurona produce un desbarajuste en las vías de transporte intracelular, lo que lleva a una menor cantidad presináptica de APP soluble donde es necesaria para la plasticidad y sinaptogénesis. En esta precariedad biológica la sinapsis es más vulnerable a los oligómeros solubles derivados difusibles de la Aβ extraneuronal. De ahí que se esté hablando ya de que la enfermedad de Alzheimer radica en un principio en un fallo sináptico que desemboca en la muerte neuronal¹⁷. Por otra parte,

el acúmulo de A β intraneuronal da lugar, a través de un mecanismo aún no aclarado del todo pero donde actúa la quinasa GSK3, a una fosforilación incrementada de tau con trastorno de la integridad del sistema microtubular que origina los ovillos neurofibrilares. A su vez, los oligómeros extraneuronales solubles de A β pasan a oligómeros insolubles, se agregan, forman protofibrillas y luego fibrillas, apareciendo las placas. Las neuritas degeneradas se integran en las placas y contribuyen con el A β a que aparezca una activación microglial, respuesta inflamatoria y

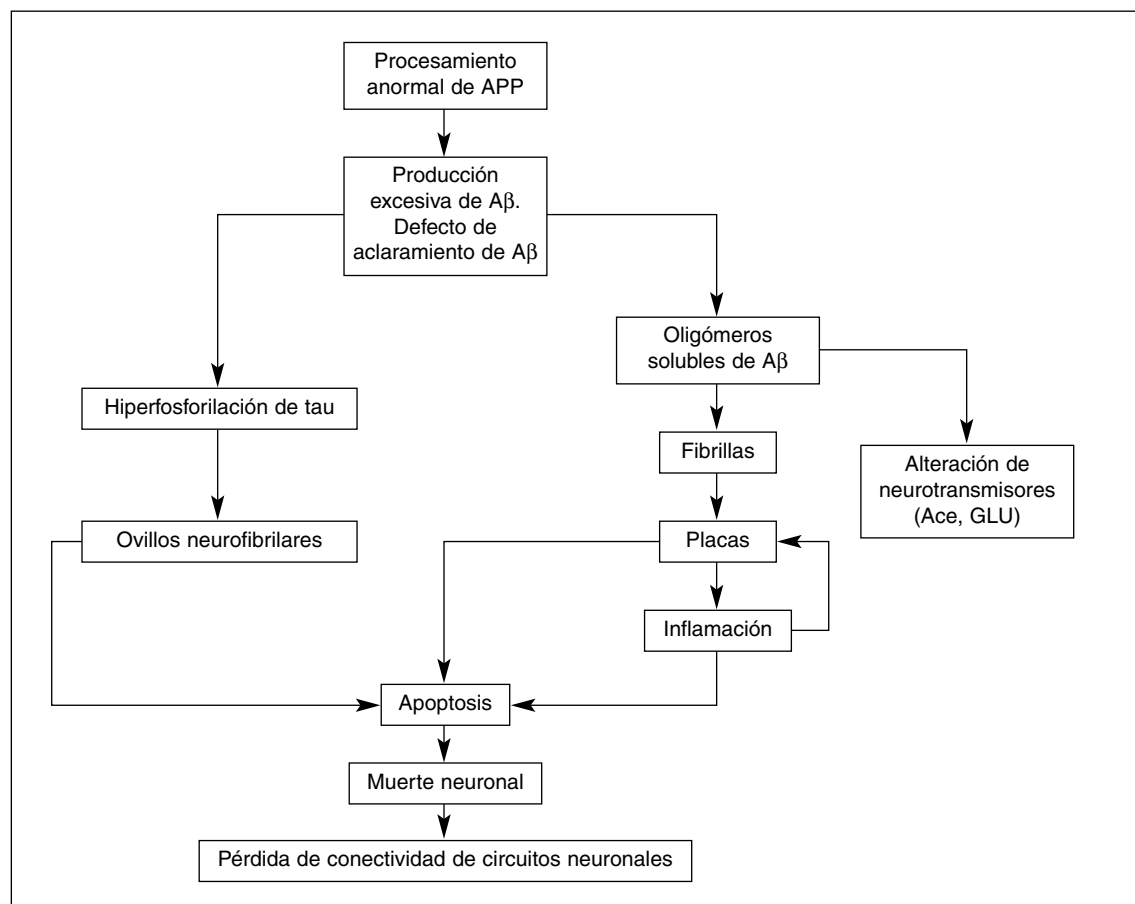


Figura 2 Esquema de acontecimientos patogenéticos en la enfermedad de Alzheimer con fines didácticos. Se parte del hecho inicial del procesamiento anormal de la APP por la β y γ -secretasas (ver fig. 1). El resultado es un desequilibrio dinámico entre la producción, acúmulo y aclaramiento de A β . Ello conduce, por un lado, a la hiperfosforilación de tau y subsiguiente formación de ovillos neurofibrilares, apareciendo neuritas distróficas. Por otro, A β produce derivados difusibles en forma de oligómeros solubles que dañan las sinapsis y conllevan a hipofunción colinérgica e hiperfunción glutamatérgica, base de los tratamientos sintomáticos en curso. Los oligómeros se agregan en protofibrillas y fibrillas, origen de las placas amiloides. Éstas originan una intensa reacción inflamatoria alrededor de las mismas, con activación microglial y reacción astrocítica. Los ovillos, las placas y la neuroinflamación activan las caspasas ejecutoras de apoptosis, concluyendo el proceso con la muerte neuronal de tal estilo y la pérdida de conectividad de circuitos neuronales, base de los síntomas que van apareciendo a lo largo de los años de evolución de la enfermedad. Todos estos pasos constituyen dianas terapéuticas de los tratamientos emergentes (ver texto).

reacción astrocítica alrededor de las placas. Todo ello lleva consigo una disfunción neuronal, unos trastornos neurotransmisores (hipofunción colinérgica e hiperfunción glutamatérgica) y una pérdida de conectividad interneuronal que es el sustrato patológico de los síntomas de la enfermedad. Recientemente se ha comprobado que el A β puede actuar inicialmente desde fuera de la neurona, al ser transportado o difundido al espacio extracelular, y desde ahí dañar la célula¹⁸. El trabajo citado insiste en que, si bien no se puede excluir que el A β intraneuronal contribuya a la patogénesis de la enfermedad, esto no ha sido demostrado de manera convincente *in vivo*, cosa que sí queda probada para el A β extracelular, que sería clave para la neurodegeneración. Venga de donde venga el A β , ese experimento pone de manifiesto la importancia del microambiente tisular cerebral en la agregación de A β en las placas. La alteración de tal microambiente, bien en las vías de drenaje del fluido intersticial cerebral, bien en el transporte de A β desde el cerebro a la sangre o bien en la matriz extracelular cerebral, contribuye a la formación de las placas.

De manera que los tratamientos dirigidos a la patogenia, ya adelantados por Hardy y Selkoe¹⁹, tendrán teóricamente como primer objetivo evitar el exceso de producción de A β , normalizando el procesamiento de la APP, bien promoviendo la vía no amiloidogénica a través de la α secretasa fisiológica, bien inhibiendo la β o γ secretasas patológicas²⁰ (fig. 2). Esta empresa no es fácil en absoluto. Mediante experimentos de proteómica y espectrometría de masas es posible establecer mapas de interacciones proteína-proteína. Se ha elaborado ya una red de 225 proteínas interactuantes implicadas en el procesamiento de APP²¹. Además de los componentes ya conocidos de las secretasas y la nicastrina, han aparecido nuevos componentes de la γ secretasa y otras proteínas periféricas como las cateninas y caderinas, y otras muchas que pueden ser dianas terapéuticas. En total, el estudio ha confirmado 39 de las 49 interacciones de proteína-proteína ya descritas en la literatura y ha revelado nuevas interacciones, por ejemplo entre BACE1 y nicastrina, y nuevos componentes del complejo de presenilinas.

La segunda posibilidad terapéutica radica en tratar de evitar la oligomerización del A β , purgarlo y eliminarlo del cerebro (objetivo de la inmunoterapia⁶), modularlo²² o intentar destruirlo activando los astrocitos²³ o promoviendo la acción de la neprilisina, enzima deficitaria en el cerebro alzheimeriano y capaz de reducir el depósito de A β . En ratones transgénicos la inyección cerebral de gen de la neprilisina mediante vectores apropiados ha conseguido reducir marcadamente la carga de amiloide en sus cerebros²⁴. La tercera vía es poner en marcha un mecanismo antiinflamatorio que reduzca la citopatología del proceso, habida cuenta de que la progresiva acumulación de A β desencadena la respuesta inflamatoria²⁵. La cuarta posibilidad está en modular la homeostasis del colesterol por su acción directa sobre el procesamiento de la APP (estatinas)²⁶. La quinta vía está en eliminar del cerebro los iones metálicos Cu²⁺ y Zn²⁺, que son responsables en parte de la agregación del A β (ensayo con clioquinol)²⁷. Y la sexta, sin que la lista sea exhaustiva, está enfocada a prevenir la sinaptotoxicidad de los oligómeros solubles derivados difusibles de A β con anticuerpos monoclonales específicos. Bajo esta rúbrica están también todas las vitaminas antioxidantes (que han perdido interés últimamente), los agentes pretendidamente neuroprotectores y los factores neurotróficos, alguno de los cuales ha entrado ya en fase I de ensayo de terapia génica²⁸.

Tabla 1 Tratamientos emergentes

Dianas	Efectos
Inhibir la beta y gamma secretasas (DAPT).	«Normalizar» el procesamiento de la APP. Evitar el exceso de producción de A β .
Inmunoterapia (vacunación activa o pasiva).	Limpiar los depósitos de A β .
Normalización del colesterol (estatinas, inhibidores de ACAT). Dietas hipocolesteromiantes.	Reducir la biogénesis de A β . Controlar factores de riesgo cardiocerebrovasculares.
Evitar la apoptosis neuronal (minociclina).	Inhibición de caspasas.
Impedir la unión de metales a A β para evitar su agregación.	Evitar agregación A β .
Agentes quelantes (clioquinol). Administrar neurotrofinas (NGF) para recuperar neuronas colinérgicas disfuncionantes.	Corregir el déficit colinérgico. Promover neurogénesis.
Corregir la resistencia neuronal a la insulina (IGF-I, agonistas de receptores de PPAR γ de la familia de las tiazolidinedionas).	Evitar la fosforilación de tau. Eleva la producción de APP α . Reducir el acúmulo de A β . Combatir la inflamación.
Interferencia de ARN con pequeñas moléculas de ácido nucleico truncado.	Silenciar la expresión de genes mutados causantes de Alzheimer familiar o de otros genes (BACE1).

Por otra parte, la proteína τ va cobrando más y más importancia en la etiopatogenia del Alzheimer²⁹, de manera que para explicarla algunos autores proponen sustituir la denominación de hipótesis amiloide por la de hipótesis de la cascada A β - τ ²⁰. Indudablemente, la taupatía del Alzheimer tiene una interacción funcional de algún tipo con la APP. Ya se dijo que puede ser la interferencia del A β con el transporte axonal³⁰. La hiperfosforilación de τ ha de ser tomada en consideración para eventuales estrategias terapéuticas³¹.

Un panorama tan amplio como el que se ha pergeñado no puede en modo alguno ser revisado aquí siquiera con un mínimo de detalle. Por tanto, la exposición que sigue se limita a resaltar algunos aspectos que los autores estiman son más relevantes al día de hoy (tabla 1).

Posibilidades de los inhibidores de secretasas

Es pertinente repetir que no está absolutamente demostrado el papel de las diferentes formas de A β en el inicio y la progresión de la enfermedad de Alzheimer y que persiste el debate, alimentado por los continuos descubrimientos, sobre la función y el procesamiento de la APP³². Ya se dijo antes lo complejo que es el mapa de interacción proteína-proteína en esta proteólisis. Por ejemplo, tanto la enzima degradante de insulina como la neprilisina y la enzima convertora de endotelina intervienen en el proceso³³.

Las secretasas son un grupo variado de proteinasas que con toda lógica son candidatos para ser manipuladas en la corrección del procesamiento anómalo de APP en el Alzheimer²⁰. Para la α secretasa se busca la manera de estimularla y promover la vía no amiloidogénica del metabolismo de la APP. Se pretende inhibir las otras dos, β y γ secretasas, responsables de la vía amiloidogénica³⁴. Estas denominaciones genéricas con letras griegas persisten, a pesar de que la *alfa* se ha identificado ya como ADAM 9, ADAM10 y ADAM 17, la *beta* como BACE1 y la *gamma* como un complejo formado por presenilina, APH-1, PEN-2, nicastrina³⁵.

La diana más atractiva para inhibir la producción de A β es la BACE, por su estructura ventajosa, pero también es la más difícil de atacar. El primer problema es que el inhibidor pase la barrera hematoencefálica. El segundo es que ha de actuar solo sobre BACE1 y respetar BACE2, que es muy importante para la vascularización²⁰. Los esfingolípidos están elevados en la enfermedad de Alzheimer. La ceramida, su componente central, incrementa los niveles de BACE y, por tanto, de A β (www.alzforum.org 5 de abril de 2003).

La búsqueda de γ inhibidores se ha visto reforzada al estudiar el efecto de compuestos como el DAPT, de la firma Pharmacia Co., que, inhibiendo tal enzima, modifica las concentraciones respectivas de A β en plasma, líquido cefalorraquídeo y cerebro³⁶. Tras tres horas de la administración de tal compuesto, se reduce la concentración de A β en cerebro de ratones transgénicos (Lanz y cols., *Soc Neuroscience* 2002, Abstract 483.6). Así, se podría pensar que el A β licuoral serviría como biomarcador de eficacia de un determinado agente. La hipótesis del «sedimento periférico» de A β está ganando adeptos. Consiste en retirar el A β cerebral de manera indirecta, administrando anticuerpos antiA β en sangre, que al unirse con el A β plasmático hacen bajar su concentración cerebral³⁷ (véase más adelante). El agente que se une al A β plasmático puede no ser un anticuerpo, sino moléculas que realicen tal unión a nivel micromolar, tales como Gelsolin y gangliósido GM1³⁸.

Hasta ahora solamente hay dos tipos de inhibidores de proteinasas que están en uso en la práctica clínica con éxito terapéutico: unos son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) para tratar la hipertensión arterial; otros son los inhibidores de la proteínasa del VIH. Hay datos indicativos de que la ECA puede degradar el A β , retrasar su agregación, inhibir la formación de fibrillas y reducir su citotoxicidad³⁹. Así que los IECA han de usarse con precaución en enfermos con Alzheimer.

La prueba de fuego de todo fármaco potencial radica en los ensayos clínicos correspondientes. Hay algunos inhibidores de secretasas que están ya en este camino, pero los resultados no se conocerán presumiblemente hasta pasados algunos años²⁰. Hoy por hoy no se puede predecir si tales inhibidores, usados de manera aislada o sinérgicamente con otros agentes, van a ser una solución firme para curar la enfermedad de Alzheimer.

Inmunoterapia

Las investigaciones iniciadas en 1998 en modelos murinos transgénicos de enfermedad de Alzheimer han demostrado fehacientemente que la inmunización activa con A β humano sintético de 1-42 aminoácidos o la pasiva con anticuerpos antiA β puede purgar las placas neuríticas

amiloides a través de un mecanismo de activación de la microglía. Los anticuerpos antiA β pueden ser detectados en suero y líquido cefalorraquídeo. No se ha aclarado aún la influencia de tales anticuerpos sobre el desarrollo o la progresión de la enfermedad experimental. Tampoco se conoce todavía en qué condiciones se induce la formación de los anticuerpos ni en qué grado son específicos de este proceso. Sin embargo, hay datos indicativos de que algunos hechos de neuroinflamación juegan un papel beneficioso en esta enfermedad²⁰.

La inmunización de ratones transgénicos que forman placas amiloides en su cerebro ha sido el nuevo camino descubierto por Schenck y su equipo de Elan Pharmaceuticals en 1999⁴ para buscar un tratamiento de la enfermedad de Alzheimer⁴⁰. Ese es su mérito. El ratón transgénico PPA^{V717F} forma en su cerebro placas neuríticas tipo Alzheimer humano, siguiendo circunstancias de edad del animal y selectividad regional cortical por depósito de A β 1-40 y 1-42 aminoácidos. Sobreexpresan la mutación humana del gen de la APP, que sustituye valina por fenilalanina. A la edad de 6-9 meses aparecen placas amiloides en hipocampo, neocórtex y cuerpo calloso⁴¹. Sin embargo, no se ven ovillos neurofibrilares, no hay otro tipo de taupatía ni se aprecia demasiada pérdida neuronal, a diferencia con la enfermedad humana.

Estudios en animales

Tras la inmunización activa con dosis mensuales de A β 1-42 en animales jóvenes que todavía no habían desarrollado placas, se redujo considerablemente la formación de placas en hipocampo en comparación con animales control de 13 meses de edad. Se encontraron altas cantidades de anticuerpos contra A β humano, a lo cual se achacó la disminución de la carga de amiloide⁴². En animales de 11 meses de edad que ya habían producido placas amiloides la inmunización mensual condujo a una reducción de la carga de amiloide tres meses después. Estos resultados llevaron a la conclusión de que un mecanismo inmunitario mediado por anticuerpos había de ser la causa primaria de la disminución de A β .

Más adelante se comprobó que la administración de A β humano por vía nasal, pero no por vía oral, era también efectivo para reducir la carga de amiloide en estos ratones transgénicos^{43,44}. Esta administración nasal consiguió también disminución de la astrogliosis y de la activación microglial, así como infiltración mononuclear cerebral.

Los esperanzadores resultados de la inmunización activa llevaron en seguida a investigar las posibilidades de una inmunización pasiva administrando periféricamente anticuerpos monoclonales contra A β ⁴². Las inyecciones intraperitoneales semanales de estos anticuerpos durante seis meses a ratones transgénicos de 8-12 meses de edad consiguieron que, atravesando la barrera hematoencefálica, se unieran a A β , produjeran una activación fagocítica y un aclaramiento de ese péptido por la activación microglial circundante de las placas⁴³.

Se puso en marcha otra variante de inmunización con anticuerpos contra el dominio central de A β de 13-28 aminoácidos^{44,45}. Consiguió reducir el depósito de amiloide, pero el anticuerpo no aparecía en el cerebro junto a A β , sino que estaba en grandes cantidades en el plasma. La conclusión extraída fue que tal anticuerpo rompía el equilibrio de A β entre el cerebro y la periferia.

La reducción en un 50% de la densidad de placas se acompañó de una sensible mejoría en el test de Morris (*water maze*), que mide la memoria espacial del ratón⁴⁶. Con una disminución de sólo un 15% del depósito de amiloide, se vio también mejoría cognitiva/conductual de los animales⁴⁷. Es decir, que los anticuerpos A β pueden mejorar la memoria de los ratones, independientemente de su efecto sobre el depósito de A β ^{48,49}.

No está aclarado definitivamente cómo se degrada la A β tras la inmunización activa o pasiva. Se invocan tres hipótesis, que no son excluyentes entre sí mismas. Por una parte, podría ocurrir que el material que constituye la placa sea recogido por la microglía y subsiguientemente hidrolizado. Por otra, cabe pensar también que la inmunización rompa el equilibrio dinámico existente entre la A β cerebral, licuoral y plasmática. Si el péptido pasa del cerebro al plasma, puede ser degradado en este compartimiento (hipótesis del «sedimento periférico»). Unos autores son partidarios de una degradación central: el anticuerpo se une a la placa e induce su degradación por hidrólisis⁵⁰⁻⁵². Otros postulan una degradación periférica^{53,54}. Cabe, como tercera posibilidad, admitir que los anticuerpos inhiban la fibrillogénesis de A β o adicionalmente su sinaptotoxicidad⁵⁵.

Estudios clínicos

Los ensayos clínicos de fase I con AN1792 (también conocido como AIP-001), antígeno compuesto por el péptido A β humano completo de 1-42 aminoácidos, concluyeron el año 2000 y fueron promovidos por Elan conjuntamente con American Home (Wyeth-Ayer)⁵⁶. Se administró una única dosis a 24 enfermos, que tuvieron buena respuesta y buena tolerancia. Posteriormente, en un ensayo también de fase I, se pasó a estudiar esta vacuna, aplicando dosis múltiples a unos 70 pacientes, comprobándose de nuevo buena seguridad y, en un subgrupo de sujetos, adecuada respuesta inmunológica; el ensayo no trató de medir eficacia.

En el otoño de 2001 comenzó el ensayo de fase IIa multicéntrico, aleatorio frente a placebo y doble ciego para medir la eventual eficacia clínica (función cognitiva, actividades cotidianas, volumetría cerebral y concentración de anticuerpos) de esta vacuna en 375 enfermos en fase ligera o moderada. Trescientos de ellos recibieron el producto activo. Lamentablemente, en enero de 2002 las compañías promotoras (Elan y American Home) se vieron obligadas a interrumpir temporalmente el ensayo porque cuatro enfermos, los cuatro vacunados con una a tres dosis, desarrollaron meningoencefalitis⁵⁷. Estas cuatro primeras complicaciones inflamatorias se observaron en Francia, donde se habían vacunado 97 pacientes en diversos centros participantes. Nueve meses más tarde, en octubre de 2002, el número de sujetos que habiendo recibido la vacuna sufrió meningoencefalitis ascendió a 17, por lo que Elan suspendió el ensayo clínico con la vacuna AN1792 de manera definitiva.

Interpretación de la complicación inflamatoria

Como escriben Dodel y cols.²⁰, cabría pensar en varios agentes y diversos mecanismos para explicar esta desdichada complicación encefálica que sufrió el 5% de los enfermos vacu-

nados. En un principio se habló de una posible contaminación infecciosa a través de la punción lumbar exigida en el protocolo del estudio. También se achacó al adyuvante que contenía la vacuna como vehículo de un virus. Pero ahora no se duda de que la encefalitis posvacunal es el resultado de una reacción autoinmune en respuesta al antígeno administrado.

Los mecanismos de esta reacción autoinmune pueden ser de tipo diverso. Tras la activación del sistema inmune causada por A β , se puede desencadenar una reacción inflamatoria por la estimulación de linfocitos T. Los epítomos de las células T frente a A β residen en la región media del terminal carboxilo^{58,59}. Las líneas celulares T específicas para A β contienen un alto porcentaje de células citotóxicas CD8-positivas capaces de lisar las neuronas que sobreproducen A β ^{60,61}. Los anticuerpos antiA β reconocen los epítomos neuronales y desencadenan una reacción inflamatoria^{62,63}. A su vez, tales anticuerpos no reconocen la APP neuronal^{64,65}. El A β depositado como agregados insolubles necesita para ser eliminado una fagocitosis por parte de la microglía reactiva, lo que causa una activación de la cascada inflamatoria⁶⁶.

A nadie se le oculta la importancia de conocer en profundidad la naturaleza de esta encefalitis posvacunal causada por AN1792 puesto que continúan investigándose nuevas estrategias de vacunación con otros agentes anti A β ⁶⁷.

Datos necrósicos

Acaban de publicarse los resultados del primer estudio neuropatológico llevado a cabo en la Universidad de Southampton de una enferma vacunada con AN1792 dentro del ensayo clínico de fase IIa que desarrolló una encefalitis⁶⁸. Se trataba de una mujer de 72 años con una historia de cinco años que cumplía criterios internacionales diagnósticos de enfermedad de Alzheimer. Se le había prescrito tratamiento con rivastigmina, con lo que mejoró objetivamente en las puntuaciones de diversas escalas, pero volvió a su situación basal diez meses más tarde. Entró en el ensayo con AN1792. Recibió la primera inyección de 50 microgramos en julio de 2000, la cual se repitió a las 4, 12 y 24 semanas, con buena tolerancia. La quinta inyección se aplicó 36 semanas más tarde de la primera, y esta vez el preparado administrado fue una dosis de 80 microgramos de una reformulación del producto que contenía polisorbato (el mismo producto que se administró a los enfermos del ensayo IIa multicéntrico). A las seis semanas de esta quinta inyección, es decir 42 semanas después de iniciar el tratamiento, comenzó a presentar súbitamente mareos, somnolencia, marcha inestable y fiebre. Una resonancia magnética cerebral, realizada dos semanas más tarde del inicio de estos síntomas, reveló imágenes inflamatorias encefálicas difusas. Fue tratada con dexametasona, pero su situación no cambió demasiado, hasta que falleció 10 meses más tarde, en febrero de 2002.

Llamativamente su cerebro tenía muy pocas placas en neocórtex. No las había en el lóbulo temporal (los cerebros de enfermos no inmunizados controles tenían más o menos 100 placas por mm²). Casi no había placas en corteza parietal, frontal y occipital. Se encontraron placas en cerebelo y ganglios basales, zonas en donde sólo aparecen en estadios finales de la enfermedad. En las áreas corticales vacías de placas se apreciaba una densidad de ovillos, hebras de neuropilo y angiopatía amiloide semejante a los controles. Pero faltaban las neuritas distróficas asociadas a

las placas y los acúmulos de astrocitos. También en regiones sin placas se vio inmunorreactividad A β asociada con microglía. Estaba presente una meningoencefalitis con linfocitos T. La sustancia blanca estaba infiltrada por macrófagos. Estos hallazgos, según los autores, eran muy parecidos a los que se ven en ratones transgénicos inmunizados con AN1792 y sugestivos de que la respuesta inmune generada en esta enferma contra el péptido administrado había causado el aclaramiento de las placas.

Nicoll y cols.⁶⁸ interpretan con cautela los resultados necrópsicos observados, descartan que los hechos neuropatológicos se expliquen por una enfermedad de Alzheimer excepcional y se inclinan a pensar que los cambios cerebrales vistos en esta enferma representan una modificación terapéutica de la clásica patología Alzheimer con retirada de A β de su cerebro. Recalcan que lo que se sabía con los ratones inmunizados no permitía predecir lo visto en esta paciente: una meningoencefalitis linfocítica CD4⁺, la persistencia de los ovillos neurofibrilares y las hebras del neuropilo y la extensa infiltración macrofágica de la sustancia blanca.

En un artículo acompañante de la publicación se afirma que es sorprendente el potente efecto de la vacuna para purgar las placas, sin dar demasiada importancia al resto de la observación (persistencia de ovillos, etc.)⁶⁹. El que no se vieran cambios en el número de ovillos neurofibrilares hace añicos la teoría de que reducir las placas llevaría a eliminar los ovillos. Ha habido comentarios abiertamente contrarios al camino de la inmunización, a la vista de estos resultados neuropatológicos⁷⁰.

El autor tiene noticia de que en Barcelona ha fallecido otra enferma vacunada y que su cerebro está siendo estudiado por el doctor Isidro Ferrer (doctora Mercé Boada, comunicación personal).

¿Tiene futuro la inmunoterapia en la enfermedad de Alzheimer?

En el futuro los estudios de neuroimagen de A β pueden permitir tratar mediante inmunización a aquellas personas que, teniendo placas pero poco deterioro cognitivo, es muy probable que vayan a desarrollar la enfermedad. Se trataría de eliminar las placas antes de que conduzcan a la formación de ovillos y a la muerte neuronal. Se menciona también la posibilidad de usar vacunas que no desencadenen una respuesta inflamatoria inmune, y de esta manera evitar los efectos colaterales deletéreos inflamatorios. Esto ya se ha logrado en modelos de ratones⁷¹.

Es probable que prosigan los ensayos clínicos con inmunización para eliminar A β del cerebro de los enfermos con Alzheimer en combinación con fármacos antiinflamatorios²⁰. No se iniciarán sin tener en cuenta el estadio de la enfermedad (mínima existencia de ovillos), su grado de progresión y sin haberse aclarado previamente el mecanismo íntimo de cómo se eliminan las placas amiloideas, lo que exige la publicación de todos los datos que obren en poder de la compañía promotora del ensayo clínico⁷². Cabe pensar en diseñar un medicamento antiinflamatorio que, sin interferir con la eliminación de A β , pueda ser administrado en combinación con una vacunación e impida la respuesta proinflamatoria asociada con la activación microglial^{73,74}. También se van conociendo datos nuevos sobre modificaciones del antígeno inmunizante que carece

de respuesta autoinmune^{75,76}. Es bien patente la necesidad de llevar a cabo una investigación más profunda, cauta y juiciosa, tanto básica y clínica, antes de dar el siguiente paso. Se han encontrado en los sujetos con Alzheimer concentraciones llamativamente bajas de anticuerpos naturales antiA β en plasma y en líquido cefalorraquídeo^{77,78}. Es llamativo que en una búsqueda bibliográfica (www.alzforum.org) sobre novedades farmacológicas en el período transcurrido entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de marzo de 2003 se encuentren, entre 30 referencias, seis dedicadas a diferentes aspectos de la inmunoterapia.

Así pues, la inmunoterapia del Alzheimer ha sufrido un serio revés con el ensayo frustrado de AN1792, pero no ha detenido su progreso. Hay varios agentes para ser administrados por vía activa o pasiva, y la opinión autorizada es que uno o más de los mismos alcanzará la fase de ensayo clínico más bien pronto que tarde²⁰.

Reguladores del colesterol

Son muy notables los progresos que se están haciendo respecto a los mecanismos moleculares que subyacen en la relación entre colesterol y enfermedad de Alzheimer y que apoyan firmemente el papel del colesterol en la generación y depósito de A β ²⁶. Los datos son de orden epidemiológico, biológico y bioquímico.

En la base de esta conexión entre el Alzheimer y el colesterol está la apolipoproteína E (ApoE), que es la proteína principal que transporta el colesterol hasta el cerebro. El factor de riesgo más prevalente de enfermedad de Alzheimer es, bien se sabe, poseer el alelo $\epsilon 4$ del gen APOE. Esta asociación, a nivel de mecanismo, no está todavía definitivamente aclarada. En ratones transgénicos se ha demostrado que la apoE contribuye de modo dependiente de la dosis (hetero u homocigótico) al depósito de A β ⁷⁹. La internalización de A β también se realiza mediante la unión de ApoE a la proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP)⁸⁰. La ApoE también altera la homeostasis de colesterol cerebral. Los sujetos $\epsilon 4/\epsilon 4$ tienen niveles más altos de colesterol plasmático y de 24S-hidroxicolesterol (metabolito mayor del catabolismo del colesterol cerebral) en líquido cefalorraquídeo. Es decir, que el papel de la ApoE en mantener tal homeostasis puede contribuir al mayor riesgo de Alzheimer que está asociado a $\epsilon 4$ ²⁶.

Argumentos epidemiológicos

Las personas con cifras altas de colesterol plasmático tienen mayor susceptibilidad para padecer esta enfermedad en relación con su genotipo APOE $\epsilon 4$, y los pacientes con Alzheimer exhiben mayores niveles de colesterol plasmático total y de colesterol LDL, junto con menores cantidades de colesterol HDL⁸¹⁻⁸³. También se sabe que estos enfermos tienen reducida la actividad de la lecitina colesterol acetil transferasa (LCAT), enzima plasmática clave para eliminar el colesterol de las células periféricas⁸⁴. Es decir, que los enfermos de Alzheimer presentan el mismo perfil lipídico (elevación de colesterol plasmático y de colesterol LDL y disminución de colesterol HDL) que los sujetos que tienen mayor riesgo de padecer aterosclerosis avanzada⁸⁵.

En el año 2000 aparecieron dos publicaciones iniciales, señalando que las estatinas protegen frente a la enfermedad de Alzheimer^{86,87}. Este efecto protector era independiente de que hubiera o no elevación plasmática de lípidos, lo que indicaría que las estatinas podían prevenir la aparición de Alzheimer por un mecanismo desconocido no relacionado directamente con el colesterol⁸⁸ que pudiera ser la activación de la vía α secretasa de procesamiento de APP. La reducción de riesgo que se alcanzaba con lovastatina y pravastatina llegaba al 73%⁸⁹. Estos resultados fueron corroborados más tarde por otros estudios^{90,91}. Se comprobó también que la simvastatina, al cabo de 26 semanas de tratamiento, reduce la concentración de $A\beta_{40}$ en líquido cefalorraquídeo de enfermos con Alzheimer en fase ligera⁹².

Argumentos biológicos y bioquímicos

Los estudios realizados en diversos tipos de animales de experimentación han demostrado una gran relación entre los niveles de colesterol plasmático y la producción de $A\beta$. Las dietas ricas en grasas y colesterol elevan el colesterol plasmático y cerebral en ratones transgénicos que sobreexpresan APP y PS1. Los niveles de colesterol pueden regular el procesamiento de la APP y la generación de $A\beta$. En tales ratones la dieta rica en colesterol aumenta la producción de placas amiloides⁹³. Lo que es llamativo es que los agentes que reducen el colesterol pueden hacer desaparecer el efecto de las dietas ricas en grasas y colesterol sobre la acumulación de $A\beta$ en plasma y los niveles de colesterol en plasma y cerebro⁹⁴.

Hay también una fuerte argumentación bioquímica, *in vitro*, a favor de un papel directo del colesterol intracelular en la producción y depósito de $A\beta$. La APP y el $A\beta$ tienen íntima relación con los lugares donde el colesterol actúa con la esfingomielina y los galactoesfingolípidos⁹⁵. En cultivo de neuronas también se comprobó el papel regulador del colesterol sobre el procesamiento de APP y la biogénesis de $A\beta$ ⁹⁶. Sin embargo, lo que más en concreto regula el procesamiento de APP y la producción de $A\beta$ no es el colesterol total, sino la distribución del colesterol intracelular²⁶. El colesterol celular se almacena bien como colesterol libre en la membrana, bien como colesteryl-ésteres en gotitas en el citoplasma, y es la acil-coenzima A colesterol aciltransferasa (ACAT) la que cataliza la formación de colesteryl-ésteres a partir del colesterol de la membrana y de las largas cadena de ácidos grasos. La ACAT regula la acción de la α , β y γ secretasas, por lo que la distribución anormal del colesterol intracelular va a alterar la actividad de estas tres secretasas y, en consecuencia, el procesamiento de APP. De ahí la importancia que tiene normalizar la homeostasis del colesterol para proteger a las neuronas del proceso alzheimeriano.

El cerebro es el órgano que contiene la máxima cantidad de colesterol en todo el cuerpo humano (aproximadamente un 20%, cuando sólo representa un 2% de la masa corporal)⁹⁷. La mayoría del colesterol cerebral está libre, no esterificado, situado sobre las membranas de mielina, donde su recambio es muy lento y permanece casi inmovilizado²⁶. El resto procede de las neuronas, la glía y las lipoproteínas extracelulares. Todo el colesterol extramielínico participa en la homeostasis cerebral del mismo. Se cree que todo el colesterol cerebral se fabrica *in situ*. No obstante, tanto el colesterol LDL como el VLDL pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

Lo importante, al efecto de esta exposición, es que, en contra de lo que convencionalmente se creía de que la homeostasis del colesterol cerebral no se influye por el colesterol plasmático, hoy parece demostrada la opinión contraria²⁶.

Perspectivas terapéuticas

Hay fundamentos genéticos, epidemiológicos y bioquímicos que avalan el tomar en consideración los fármacos que rebajan el colesterol y las dietas hipocolesterolémicas como medidas prometedoras para prevenir y tratar la enfermedad de Alzheimer. Las estatinas, fármacos relativamente seguros (salvo la cerivastatina, causante de rabdomiólisis y la rara neuropatía originada por estatinas), que se vienen prescribiendo ampliamente para tratar la hipercolesterolemia, son objeto actualmente de ensayos clínicos diversos con simvastatina y atorvastatina.

Acaban de publicarse los resultados del estudio angloescandinavo ASCOT con atorvastatina, el primero que trató de demostrar la eficacia de esta estatina en la prevención primaria de enfermedad coronaria en unos 10.000 sujetos con hipertensión arterial y colesterolemia normal o baja⁹⁷. Las personas que tomaron el fármaco durante más de tres años mostraron una reducción de un 36% del riesgo de sufrir el primer infarto de miocardio, frente a quienes recibieron placebo. También disminuyó la frecuencia de accidentes cerebrovasculares (ictus). Así que el beneficio de las estatinas en la prevención de enfermedad coronaria puede ampliar ahora su campo en los pacientes sometidos a tratamiento hipotensor. Hay autores que llegan a concebir la enfermedad de Alzheimer como un trastorno vascular⁹⁸. Evidentemente, tal idea es una deformación exagerada de la realidad. Pero ya nadie tiene duda de que los factores de riesgo cardiocerebrovascular (aterosclerosis, ictus, diabetes, hiperviscosidad sanguínea, hipotensión, hipertensión, arritmias cardíacas, factores trombogénicos, hiperhomocisteinemia, tabaquismo, etc.) facilitan *per se* la aparición y el fenotipo de Alzheimer. Por tanto, todo lo que sea promover una buena salud cardiocerebrovascular va en beneficio de la protección contra esta enfermedad. Este es otro argumento para el uso de estatinas en prevención primaria de esta afección neurodegenerativa.

Las alternativas para el uso de estatinas hasta el momento son la niacina de absorción prolongada, los inhibidores de la absorción de colesterol, los inhibidores de ACAT y los inhibidores de la proteína que transfiere el colesterol éster²⁶. Los resultados *in vitro* señalan que los inhibidores de ACAT son los agentes más prometedores para regular la biogénesis de A β . El inhibidor CP113,818, de Pfizer, que está en fase III para el tratamiento de la enfermedad vascular periférica, administrado en forma de liberación continuada, disminuye en un 86% los niveles de colesterol éster en ratones transgénicos tras 21 días de tratamiento (www.alzforum.org 3 de enero de 2003). Esta respuesta tan rápida indica que el fármaco penetra en el cerebro.

Las nuevas tecnologías están permitiendo conocer mejor las relaciones entre el colesterol plasmático y el colesterol cerebral. Así que muy probablemente se dilucidará pronto el papel del colesterol en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer y podrán surgir nuevas estrategias de prevención de la misma.

Otras estrategias

Apoptosis y caspasas

Lo que caracteriza a las enfermedades neurodegenerativas es la existencia de muerte neuronal. Ocurre esta pérdida neuronal en procesos aparentemente tan dispares como el ictus, traumatismo cerebral o medular, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer¹⁴. Pero es distinta la muerte neuronal por necrosis, que se ve en la isquemia aguda o en el daño traumático, de la muerte neuronal por apoptosis (suicidio o muerte neuronal programada). La muerte apoptótica se comprueba también en lesiones agudas cerebrales de índole isquémica o traumática, pero es característica, sobre todo, de las enfermedades neurodegenerativas crónicas, constituyendo una diana terapéutica evitar este proceso y sus consecuencias.

La apoptosis se produce porque se inicia una cascada bioquímica que activa las proteasas y destruye las moléculas necesarias para la supervivencia neuronal. Las consecuencias son una condensación del citoplasma, agregación de mitocondrias y ribosomas, condensación del núcleo y agregación de la cromatina. Tras su muerte, la neurona se fragmenta en «cuerpos apoptóticos» y el ADN cromosómico se divide enzimáticamente en porciones intercromosómicas^{14,98}.

La apoptosis es contagiosa (*the kindergarten effect*), de manera que la muerte de una neurona altera la dinámica de la neurona vecina y la conduce también a suicidarse. Este concepto es importante desde el punto de vista terapéutico antiapoptótico, porque un inhibidor de apoptosis no sólo retrasará la muerte de una neurona particular, sino que también puede inhibir los factores difusibles tóxicos inductores de apoptosis en las neuronas vecinas¹⁴.

Los responsables principales de la apoptosis son las proteasas llamadas caspasas (proteasas específicas de aspartato y dependientes de cisteína). De los 14 miembros de la familia de caspasas, 11 están presentes en el hombre. Las caspasas 3, 6 y 7 son efectoras de apoptosis; la 14 está implicada en la maduración de citoquinas⁹⁹.

Posibilidades terapéuticas

La minociclina es una tetraciclina de segunda generación que tiene notables propiedades neuroprotectoras. Inhibe la producción de óxido nítrico a partir de la óxido nítrico sintasa. Se administra por boca, atraviesa la barrera hematoencefálica y es muy bien tolerada. Inhibe la caspasa 1 y la microglia reactiva. Ya está siendo evaluada clínicamente en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Huntington¹⁴. Se están diseñando ensayos clínicos en pacientes con Alzheimer.

Agentes quelantes de metales

Parece ser que el A β no se agrega espontáneamente, sino que depende de un exceso de metales (Cu, Fe y Zn) en el cerebro, que va aumentando con la edad, lo que provoca la precipitación de la proteína enriquecida en tales metales, formando las placas¹⁰⁰. La combinación anor-

mal de A β con Cu o Fe induce la producción de peróxido de hidrógeno e inicia el sutil proceso de estrés oxidativo. Existen compuestos que se unen a tales metales e inhiben la peroxidación causada por A β y corrigen su agregación. Uno de ellos es el clioquinol, viejo antibiótico ya en desuso por causar mielopatía subaguda con neuritis óptica debida a carencia de B₁₂. Ahora, con suplemento de cianocobalamina, tras comprobarse su efecto beneficioso en ratones transgénicos, se está probando en enfermos de Alzheimer administrado por vía oral.

Neurotrofinas. Neurogénesis

Después del fracaso terapéutico de la administración intraventricular de NGF, ocurrido hace muchos años, y de sus análogos por vía oral (Neurotrofin), los resultados preliminares de un estudio piloto de inyección uni o bilateral en el núcleo basal de Meynert de fibroblastos cutáneos autólogos transfectados con el gen humano NGF son alentadores, aunque la técnica quirúrgica estereotáxica puede tener graves complicaciones hemorrágicas²⁸. Las neuronas colinérgicas fueron alcanzadas por el autoinjerto, cuyas células expresaron NGF. Quizá este protocolo de injerto *ex vivo* sea mejorado con una técnica quirúrgica menos traumática de transferencia del gen *in vivo*.

Los factores de crecimiento son estupendos estímulos para promover neurogénesis en roedores, aunque su aplicación clínica es limitada porque la administración sistémica no permite que lleguen al cerebro en cantidades suficientes. Sobre la base de que los neuropéptidos pueden ser esnifados y pasar al cerebro humano¹⁰¹, se comprobó en ratones que la administración intranasal bien del factor 2 de crecimiento de fibroblastos, bien del factor de crecimiento epidérmico ligado a heparina promueve neurogénesis en la zona subventricular cerebral¹⁰².

Insulina y antidiabéticos

Se están acumulando datos sobre el importante papel que juega la insulina en las regiones cerebrales responsables del aprendizaje y la memoria y, lo que es más importante, sobre sus alteraciones en la enfermedad de Alzheimer, tales como una excesiva regulación de los receptores de insulina y un defecto de la transducción de señal de los mismos¹⁰³. Tanto la insulina como el IGF-I regulan la fosforilación de tau a través de la GSK3¹⁰⁴. A su vez, la insulina eleva la secreción de APP α soluble y reduce la acumulación de A β intraneuronal¹⁰⁵. Más aún, la insulina y el A β comparten un sistema común de degradación y disposición, con la posibilidad de que exista una interferencia recíproca. El enzima que degrada la insulina degrada también el A β y es muy importante para mantener la señalización de insulina¹⁰⁶. De manera que en el Alzheimer puede existir una resistencia a la insulina cerebral y esto, si se puede corregir, da pie para un nuevo camino terapéutico modificador de la biogénesis de A β . Los péptidos parecidos al glucagón (GLP-1) o sus análogos, que refuerzan la proliferación pancreática de las células beta de los islotes, pueden ser agentes apropiados a este fin¹⁰⁷.

El IGF-I, que se incrimina como responsable de la muerte de las neuronas del asta anterior en la esclerosis lateral amiotrófica¹⁰⁸, infundido a ratones viejos transgénicos, normaliza la concentración A β en hipocampo y aumenta su cantidad en el líquido cefalorraquídeo, dato demostrativo de su salida del tejido cerebral hacia este compartimiento licuoral¹⁰⁹. La supresión de IGF-I mediante manipulación genética acarrea una amiloidosis cerebral prematura y pérdida de capacidad de aprendizaje en estos ratones. Así que la administración sistémica de este factor, que es un compuesto sin toxicidad, puede llegar a fase de ensayo clínico por su efecto anti-amiloide. La cuestión será comprobar su eficacia en los enfermos con Alzheimer.

Los receptores γ activados proliferadores de peroxisomas (PPAR- γ) son receptores hormonales nucleares que inducen *de novo* la transcripción del gen y hacen más sensibles las células a la acción de la insulina¹¹⁰. Hay ya dos agonistas de estos receptores, pioglitazona y rosiglitazona, ambos miembros de la familia de tiazolidinedionas (TDZ), que han sido aprobados para el tratamiento de la diabetes tipo II. Los fármacos TZD-PPAR γ tienen efectos antiinflamatorios importantes que inhiben las respuestas proinflamatorias desencadenadas por A β en modelos animales de enfermedad de Alzheimer¹¹¹. En la XXXII Reunión de la Society of Neuroscience, celebrada en Orlando en noviembre de 2002, se presentaron varios trabajos sobre el efecto de estos agonistas de PPAR γ en el Alzheimer, y comienza a diseñarse un protocolo de ensayo clínico de medicamentos TDZ en esta afección¹¹⁰.

Antiinflamatorios

Los intentos con antiinflamatorios cerebrales (AINE, COXIB) prosiguen, aunque los resultados de varios ensayos clínicos, como el ADAPT, no han sido favorables. Se ha iniciado ya en España y Portugal el ensayo con triflusal, fármaco que une a sus propiedades antitrombóticas la capacidad de inhibir la activación de NF-kappaB, lo que le confiere una acción antiinflamatoria. Se van a incluir 564 sujetos con deterioro cognitivo ligero, y la duración de ensayo, conocido con el acrónimo TRIMCI, va a ser de 18 meses. Este fármaco se estudia también en animales transgénicos que expresan la mutación humana del gen APP, tanto para ver si impide la carga de A β como si mejora el aprendizaje de los animales (Teresa Gómez Isla, comunicación personal).

Minimoléculas de ARN

Ha levantado una gran expectativa la demostración de que la inyección intravenosa de millones de diminutas moléculas truncadas de ARN en ratones, con el fin de silenciar la expresión de genes específicos, consigue una importante protección frente a la hepatitis¹¹². Se está usando esta técnica, llamada interferencia de ARN (ARNi), galardonada como el «avance del año» por parte de la revista *Science*, para combatir la infección con VIH. Han comenzado los estudios para ver si este proceder es útil en el tratamiento del Alzheimer familiar causado por mutaciones de los genes de presenilinas, de las mutaciones que originan taupatías e incluso para evitar la hiperfosfo-

rilación de tau en el Alzheimer familiar o esporádico de inicio tardío⁸. Hay que resolver el problema de cómo hacer llegar estas minúsculas moléculas de ARN hasta el cerebro. Una posibilidad es utilizar vectores de lentivirus¹¹³. La aplicación terapéutica de esta tecnología rebasa a las formas monogénicas autosómicas dominantes de diversas enfermedades neurodegenerativas (Huntington, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y Alzheimer). Si de lo que se trata es de silenciar genes, su aplicación en el Alzheimer puede radicar, por ejemplo, en anular el gen de BACE1.

Inhibidores de angiogénesis

Se ha avanzado hace muy poco una hipótesis sobre la patogenia de la enfermedad de Alzheimer que defiende que la célula endotelial vascular tiene un papel central en la destrucción de las neuronas corticales¹¹⁴. Según la misma, esta enfermedad ocurriría porque el endotelio cerebral segrega el sustrato precursor de la placa de A β y un péptido neurotóxico que mata selectivamente las neuronas corticales. Así, grandes poblaciones de células endoteliales son activadas por angiogénesis debido a hipoxia cerebral.

Abundan los estudios epidemiológicos que favorecen la opinión de que el uso prolongado de AINE, estatinas, bloqueadores de receptores histamínicos H2 y bloqueadores de canales de calcio podrían prevenir el Alzheimer, aun cuando persisten las polémicas al respecto. Creen los defensores de esta hipótesis que el presunto beneficio de estos fármacos se debe, sobre todo, a su capacidad de inhibir la angiogénesis. Si el Alzheimer es un trastorno dependiente de angiogénesis exagerada, como ocurre en el cáncer, entonces el desarrollo de agentes antiangiogénesis dirigidos a las células endoteliales cerebrales anormales podrían ser preventivos y efectivos en el tratamiento de esta afección. Los autores sugieren hipótesis de trabajo de laboratorio y clínicos para probar dicha hipótesis.

Conclusión

Queda claro en esta revisión que hay numerosos y prometedores tratamientos emergentes que tratan de prevenir, curar o al menos detener la progresión de la enfermedad una vez diagnosticada. La mayoría de ellos tratan de modificar la biogénesis de A β , dando por buena la hipótesis A β o A β - τ , que aún tiene detractores. La inhibición de secretasas tropieza aún con serias dificultades. La inmunoterapia mantiene las esperanzas. Los agentes reguladores del colesterol se yerguen como firmes tratamientos. La inhibición de caspasas antiapoptóticas, aunque signifique una actuación muy tardía en las cascadas patogenéticas de la enfermedad, sería muy beneficiosa. Si la minociclina tiene éxito en la esclerosis lateral amiotrófica, pasará sin duda a ensayarse en el Alzheimer. Hay expectación por conocer los resultados de los ensayos clínicos con clioquinol. El recurrir a las neurotrofinas como factores promotores de neurogénesis constituye un nuevo camino terapéutico. Corregir la deficiente función de la insulina va cobrando importancia tanto por su modificación de la biogénesis de A β como por la acción antiinflamatoria de los nuevos anti-diabéticos. Por último, la técnica de interferencia de ARN se ve como un desiderátum.

Bibliografía

1. Barber M, Whitehouse P: Susceptibility testing for Alzheimer's disease: race for the future. *Lancet Neurology* 2002; 1:10.
2. Liotta LA, Kohn EC, Petricoin EF: Clinical proteomics. Personalized molecular medicine. *JAMA* 2001; 286:2211-2214.
3. Rosenberg RN: Genomic Neurology: a new beginning. *Arch Neurol* 2001; 58:1739-1741.
4. Martínez Lage JM: La nueva ciencia Alzheimer. *Rev Esp Economía Salud* 2002; 1(supl. 1):8-12.
5. Khachaturian ZS: Epilogue. Toward a comprehensive theory of Alzheimer's disease. Challenges, caveats, and parameters. En: Kachaturian ZS, Mesulam MM (eds.): Alzheimer's disease. A compendium of current theories. *Ann Nueva York Acad Sci* 2000; 924:184-193.
6. Dodel RC, Hampel H, Duc Y: Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2003; 2:215.
7. Varios autores: Emerging Alzheimer's disease therapies: Focusing on the future. *Neurobiol Aging* 2002; 23:985-1105.
8. Strobe G: *Budding RNAi therapies, APP protein interaction impress at CSH Meeting.* www.alzforum.org/new 3 de enero de 2003.
9. Koudinov AR: *Amyloid was never clearly implicated in Alzheimer's disease, so look at Abeta from a different angle.* <http://bmj.com/cgi/eletters316/7129/446>.
10. Koudinov AR, Koudinova NV: *Brain cholesterol pathology is the cause off Alzheimer's disease.* <http://climed.netprints.org/cgi/content/full/2001100005v1>.
11. Ávila J: Las proteínas implicadas en la enfermedad de Alzheimer. En: García A, Gandía L (eds.): *Fronteras de la enfermedad de Alzheimer*. Madrid: Farmaindustria, 2002; 69-78.
12. Nussbaum RL, Ellis CE: Alzheimer's disease and Parkinson' disease. *New Engl J Med* 2003; 348:1356-1364.
13. Trojanowski JQ: Emerging Alzheimer's disease therapies: focusing on the fututre. *Neurobiol Aging* 2002; 23:985-990.
14. Friedlander RM: Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. *N Engl J Med* 2003; 348:1365-1375.
15. Clark CM, Karlawish JHT: Alzheimer's disease: current concepts and emerging diagnosis and therapeutic strategies. *Ann Intern Med* 2003; 138:400-419.
16. Bayer TA, Wirths O, Majtényi K, y cols.: Key factors in Alzheimer's disease: beta-amyloid precursor protein processing, metabolism and intraneuronal transport. *Brain Pathol* 2001; 11:1-11.
17. Selkoe DJ: Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002; 298:789-791.
18. Meyer-Luehmann M, Stalder M, Herzog MC, y cols.: Extracellular amyloid formation and associated pathology in neuronal grafts. *Nature Neuroscience* 2003; 6:370-337.
19. Hardy JA, Selkoe DJ: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the roads to therapeutics. *Science* 2002; 297:353-356.
20. Dewachter I, Leuven FV: Secretases as targets for the treatment of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2002; 1:409.
21. Drewes G, Rowley A: *APP protein interaction map.* www.alzforum.org/new 3 de enero de 2003.
22. Molinoff PB: Abeta modulation: the next generation of AD therapeutics. *Neurobiol Aging* 2000; 21(S1):S136.

23. Wyss-Coray T, Loikie JD, Brionne TC, y cols.: Adult mouse astrocytes degrade amyloid beta *in vitro* and *in situ*.
24. Marr RA, Rockenstein E, Mukherje A, y cols.: Neprilysin gene transfer reduce amyloid pathology in transgenic mice. *J Neuroscience* 2003; 23:1992-1994.
25. Blasko I, Grubeck-Loebenstein B: Role of the immune system in the pathogenesis, prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003; 20:101-113.
26. Puglielli L, Tanzi RE, Kovacs DM: Alzheimer's disease: the cholesterol connection. *Nature Neuroscience* 2003; 6:345-351.
27. Bush AI: Metal complexing agents as therapies for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2002; 23:1031-1038.
28. ADEAR: *A phase I study of ex vivo Nerve Growth Factor gene therapy for Alzheimer's disease. Clinical trials.* Connections 2002; 10:3-4. www.alzheimers.org/pubs/conv103and4.html.
29. Johnson GVW, Bailey CDC: Tau, where are we now? *J Alzheimer's Disease* 2002; 4:375-398.
30. Terwel D, Dewachter I, van Leuven F: Axonal transport, protein tau and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neuro Mol Med* (en prensa).
31. Gold M: Tau therapeutics for Alzheimer's disease: the promise and the challenges. *J Mol Neuroscience* 2002; 19:331-334.
32. Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H: Phases of A beta-deposition in the human brain. *Neurology* 2002; 58:1791-1800.
33. Selkoe DJ: Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature* 1999; 399:223-231.
34. Ghosh AK, Hong L, Tang J: Beta-secretase as a therapeutic target for inhibitor drugs. *Curr Med Chem* 2002; 9:1135-1144.
35. Drewes G: *Presenilin complex grows again.* www.alzforum.org 3 de enero de 2003.
36. Tsai JY, Wolfe MS, Xia W: The search for gamma-secretase and development of inhibitors. *Curr Med Chem* 2002; 9:1087-1096.
37. Frail D: *Getting rid of A beta: Put in perspective.* www.alzforum.org 3 de enero de 2003.
38. Duff K: *Variation of the peripheral sink hypothesis.* www.alzforum.org 3 de enero de 2003.
39. Schenk D, Barbour R, Dunn W, y cols.: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400:173-177.
40. Games D, Adams D, Alessandrini R, y cols.: Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. *Nature* 1995; 373:523-527.
41. Hu J, Igarashi A, Kamata M, Nalagasawa H: Angiotensin-converting enzyme degrades Alzheimer amyloid beta peptide (A beta), retards A beta aggregation, deposition, fibril formation and inhibits cytotoxicity. *J Biol Chem* 2001; 276:47863-47868.
42. Bard F, Cannon C, Barbour R, y cols.: Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat Med* 2000; 6:916-919.
43. Weiner HL, Lemere CA, Maron R, y cols.: Nasal administration of amyloid-beta peptide decreases cerebral amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000; 48:567-79.
44. Lemere C, Maron R, Selkoe DJ, Weiner HL: Nasal vaccination with beta-amyloid peptide for the treatment of Alzheimer's disease. *DNA Cell Biol* 2001; 20:705-711.

45. DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, y cols.: Peripheral anti-A beta antibody alters CNS and plasma A beta clearance and decreases brain A beta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:8850-8855.
46. DeMattos RB, Bales KR, Parsadanian M, y cols.: Plaque-associated disruption of CSF and plasma amyloid-beta (Abeta) equilibrium in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2002; 81: 229-236.
47. Janus C, Pearson J, McLaurin J, y cols.: A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408:979-982.
48. Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, y cols.: A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408:982-985.
49. Koistinaho M, Ort M, Cimadevilla JM, y cols.: Specific spatial learning deficits become severe with age in beta-amyloid precursor protein in transgenic mice that harbor diffuse beta-amyloid deposits but do not form plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:14675-14680.
50. Dodart JC, Bales KR, Gannon KS, y cols.: Immunization reverses memory deficits without reducing brain Abeta burden in Alzheimer's disease model. *Nature Neuroscience* 2002; 5:452-457.
51. Poduslo JF, Curran GL, Berg CT: Macromolecular permeability across the blood-nerve and blood-brain barriers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:5705-5709.
52. Poduslo JF, Curran GL: Amyloid beta peptide as a vaccine for Alzheimer's disease involves receptor-mediated transport at the blood brain barrier. *Neuroreport* 2001; 12:3197-3100.
53. DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, y cols.: Brain to plasma amyloid-beta efflux: a measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science* 2002; 295:2264-2267.
54. Lee VM: Abeta immunization: moving Abeta peptide from brain to blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:8931-8932.
55. Dodel R, Hampel H, Depboylu C, y cols.: Human antibodies against amyloid beta peptide: a potential treatment for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2002; 52:253-256.
56. Solomon B, Koppel R, Frankel D, Hanan-Aharon E: Disaggregation of Alzheimer beta-amyloid by site-directed mAb. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:4109-4112.
57. McLaurin J, Cecal R, Kierstead ME, y cols.: Therapeutically effective antibodies against amyloid-beta peptide target amyloid-beta residues 4-10 and inhibit cytotoxicity and fibrillogenesis. *Nat Med* 2002; 8:1263-1269.
58. Schenk D: Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3:824-828.
59. Senior K: Dosing in phase II trial of Alzheimer's vaccine suspended. *Lancet Neurol* 2002; 1:3.
60. Grubeck-Loebenstien B, Blasko I, Marx FK, Trieb I: Immunization with beta-amyloid: could T-cell activation have a harmful effect? *Trends Neurosci* 2000; 23:114.
61. Monsonogo A: Immunogenic aspects of amyloid beta peptide: implications for pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2002; 23:S111-S112.
62. Marx F, Blasko I, Zisterer K, Grubeck-Loebenstien B: Transfected human B cells: a new model to study the functional and immunostimulatory consequences of APP production. *Exp Gerontol* 1999; 34: 783-795.
63. Trieb K, Ransmayr G, Sgonc R, y cols.: APP peptides stimulate lymphocyte proliferation in normals, but not in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1996; 17:541-547.

64. Ulvestad E, Williams K, Matre R, y cols.: Fc receptors for IgG on cultured human microglia mediate cytotoxicity and phagocytosis of antibody-coated targets. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53:27-36.
65. Rohn TT, Ivins KJ, Bahr BA, y cols.: A monoclonal antibody to amyloid precursor protein induces neuronal apoptosis. *J Neurochem* 2000; 74:2331-2342.
66. Hock C, Konietzko U, Papassotiropoulos A, y cols.: Generation of antibodies specific for beta-amyloid by vaccination of patients with Alzheimer disease. *Nature Med* 2002; 8:1270-1275.
67. Levi G, Minghetti L, Aloisi F: Regulation of prostanoid synthesis in microglial cells and effects of prostaglandin E2 on microglial functions. *Biochimie* 1998; 80:899-904.
68. Nicoll JAR, Wilkimson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO: Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nature Medicine* 2003; 9:448-452.
69. Greenberg SM, Backsai BJ, Hyman BT: News and Views. Alzheimer's disease double-edged vaccine. *Nature Medicine* 2003; 9:389-397.
70. Bradbury J: First autopsy results from Alzheimer vaccine trial released. *Lancet* 2003; 361:1020.
71. Backsai BJ, Kajdasz ST, McLellan ME, y cols.: Non-Fc-mediated mechanisms are involved in clearance of amyloid-beta *in vivo* by immunotherapy. *J Neurosci* 2002; 22:7873-7878.
72. Bishop GM, Robinson SR, Smith MA, y cols.: Call for Elan to publish Alzheimer's disease trial details. *Nature* 2002; 416:677.
73. Akiyama H, Arai T, Tanno E, y cols.: Cell mediators of inflammation in the Alzheimer disease brain. *Alzheimer Dis Ass Disord* 2000; 14:S47-S53.
74. Eikelenboom P, Rozemuller AJ, Hoozemans JJ, y cols.: Neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14:S54-S61.
75. Sigurdsson EM, Scholtzova H, Mehta PD, y cols.: Immunization with a nontoxic/nonfibrillar amyloid-beta homologous peptide reduces Alzheimer's disease-associated pathology in transgenic mice. *Am J Pathol* 2001; 159:439-447.
76. Du Y, Dodel R, Hampel H, y cols.: Reduced levels of amyloid-beta peptide antibody in Alzheimer disease. *Neurology* 2001; 57:801-805.
77. Weksler ME, Relkin N, Turkenich R, y cols.: Patients with Alzheimer disease have lower levels of serum anti-amyloid peptide antibodies than healthy elderly individuals. *Exp Gerontol* 2002; 37:943-948.
78. Hyman BT, Smith C, Buldyrev I, y cols.: Autoantibodies to amyloid-beta and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001; 49:808-810.
79. Bales KR, y cols.: Apolipoprotein E is essential for amyloid deposition in the APP(V717F) transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:15233-15238.
80. Herz J, Beffert U: Apolipoprotein E receptors: linking brain development and Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1:51-58.
81. Jarvik GP, y cols.: Interaction of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, and sex in prediction of Alzheimer disease in a case-control study. *Neurology* 1995; 45:1092-1096.
82. Kuo YM, y cols.: Elevated low-density lipoprotein in Alzheimer's disease correlates brain A 1-42 levels. *Biochem. Biophys Res Commun* 1998; 252:711-715.
83. Knebl J, y cols.: Plasma lipids and cholesterol esterification in Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev* 1994; 73:69-77.

84. Hofman A, y cols.: Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study. *Lancet* 1997; 349:151-154.
85. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA: Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356:1627-1631.
86. Wolozin B, Behl C: Mechanisms of neurodegenerative disorders: protein aggregates. *Arch Neurol* 2000; 57:793-796.
87. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D: Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol* 2002; 59:378-384.
88. Rockwood K, y cols.: Use of lipid-lowering agents, indication bias and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002; 59:223-227.
89. Simons M, y cols.: Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: a 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Neurol* 2002; 52:346-350.
90. Refolo LM, y cols.: Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis* 2000; 7:321-331.
91. Refolo LM, y cols.: A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2001; 8:890-899.
92. Fassbender K, y cols.: Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides A 42 and A 40 *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:5856-5861.
93. Ehehalt R, Keller P, Haass C, Thiele C, Simons K: Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta-amyloid precursor protein depends on lipid rafts. *J Cell Biol* 2003; 160:113-123.
94. Frears ER, Stephens DJ, Walters CE, Davies H, Austen BM: The role of cholesterol in the biosynthesis of amyloid. *Neuroreport* 1999; 10:1699-1705.
95. Dietschy JM, Turley SD: Cholesterol metabolism in the brain. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12:105-112.
96. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, y cols.: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or low-than-average cholesterol concentration, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-1158.
97. De la Torre JC: Alzheimer's disease: How does it start? *J Alzheimer's Disease* 2002; 4:497-512.
98. Hengartner MO: The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407:770-776.
99. Liu X, Li P, Widlak P, y cols.: The 40-kDa subunit of DNA fragmentation and chromatin condensation during apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:8461-8466.
100. Bush AI: Metal complexing agents as therapies for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2002; 23:1031-1038.
101. Born J, Lange T, Kern W, y cols.: Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain. *Nature Neuroscience* 2002; 5:514-516.
102. Jin K, Xie L, Childs J, y cols.: Cerebral neurogenesis is induced by intranasal administration of growth factors. *Ann Neurol* 2003; 53:405-409.
103. Ling X, Martins RN, Racchi M, y cols.: Amyloid beta antagonizes insulin promoted secretion of the amyloid beta protein precursor. *J Alzheimer's Disease* 2002; 4:369-374.
104. Lesorts M, Jope RS, Johnson GVW: Insulin transiently increases tau phosphorylation, involvement of glycogen synthase kinase-3beta. *J Neurochemistry* 2000; 72:576-584.

105. Solano DC, Sironi M, Bonfini C, y cols.: Insulin regulates soluble precursor protein release via phosphatidyl inositol 3 kinase-dependent pathway. *FASEB J* 2000; 14:1015-1022.
106. Vekrellis K, Ye Z, Qiu WQ, y cols.: Neurons regulate extracellular levels of amyloid beta protein via proteolysis by insulin, degrading enzyme. *J Neuroscience* 2000; 20:1657-1665.
107. The glucagon-like peptides: a new genre in therapeutic targets for intervention in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Disease* 2002; 4:487-496.
108. Wilczak N, de Vos RAI, de Keyser J: Free insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins 2, 5, and 6 in spinal motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2003; 361:1007-1011.
109. Carro E, Trejo JL, Gómez-Isla T, y cols.: Serum insulin-like factor I regulates brain amyloid-beta levels. *Nature Medicine* 2002; 8:1390-1397.
110. Galea E, Feinstein D: *Probing PPAR gamma agonist: Could diabetes drug treats Alzheimer's disease?* www.alzforum.org Live discussion 16 de diciembre de 2002.
111. Combs CK, Johnson DE, Karlo JC, y cols.: Inflammatory mechanism in Alzheimer's disease: inhibition of beta-amyloid-stimulated proinflammatory responses and neurotoxicity by PPAR gamma agonists. *J Neuroscience* 2000; 20:558-567.
112. Couzin J: Mini RNA molecules shield mouse liver from hepatitis. *Science* 2003; 299:995.
113. Xu Z: *RNAi in neurodegenerative disease. What's the therapeutic potential?* www.alzforum.org Live discussion 17 de febrero de 2003.
114. Vagnucci AH, Li WW: Alzheimer's disease and angiogenesis. *Lancet* 2003; 361:605.

Capítulo 22

Intervenciones cognitivas en la enfermedad de Alzheimer: ¿cuándo, cómo, dónde y a quién?

E. M.^a ARROYO-ANLLÓ

Introducción

El diagnóstico precoz de los trastornos cognoscitivos se ha desarrollado desde hace algunos años, permitiendo también tratamientos precoces, a veces incluso desde los estadios predemenciales, de esos pacientes. Además, el aumento de la incidencia de deterioros cognoscitivos y de patologías degenerativas relacionadas con la edad, como la enfermedad de Alzheimer (EA), ha llevado a un creciente interés por las técnicas cognitivas en el manejo de estas patologías.

En nuestros días es indiscutible el carácter orgánico de las demencias y, en general, de los trastornos cognitivos y comportamentales. Pero a esta organicidad es conveniente añadir factores contextuales que afectan a la revelación, modo de expresión, evolución y que inscriben el curso de dichos trastornos en un contexto de estimulación o en un contexto de desaprendizaje¹. Por tanto, debemos actuar sobre, al menos, dos factores que determinan los síntomas de los trastornos cognitivocomportamentales. Por un lado, actuaríamos sobre las características orgánicas del deterioro mental, a través de los tratamientos farmacológicos, y por otro lado, sobre los factores contextuales a través de los tratamientos no-farmacológicos (intervenciones psicocognitivas). A la asociación de esos tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) se les ha denominado «terapias combinadas» o tratamientos integrales biopsicocognitivos.

Actualmente existen numerosos argumentos a favor de las intervenciones psicocognitivas en pacientes con demencia. Sin embargo, estaríamos equivocados si consideramos que esos argumentos pudiesen utilizarse de manera generalizada y pudiesen conducir a estrategias de intervención generalizables a todos los pacientes. La heterogeneidad de los trastornos cognoscitivos en las demencias conduce a considerar que una estrategia cognitiva no podrá ser aplicada sin reali-

zar previamente un análisis neuropsicológico que permita pensar que el paciente sería sensible a dicha estrategia terapéutica.

Tabla 1 Características de tres tipos de intervención psicoterapéutica

	Animación gerontológica	Reeducación neuropsicológica	Estimulación psicocognitiva o neuropsicológica
Sujetos	<ul style="list-style-type: none"> • Ancianos sin deterioro mental • AAMI • Ancianos con depresión 	<ul style="list-style-type: none"> • MCI y trastornos cognitivos predemenciales • EA y otras demencias de severidad leve 	<ul style="list-style-type: none"> • EA y otras demencias de severidad moderada a severa
N.º de participantes	10-15	1 (sesiones individuales)	6-8
Lugar	<ul style="list-style-type: none"> • Hogares de la tercera edad • Centros sociales • Residencias • Geriátricos 	<ul style="list-style-type: none"> • Centros de día • Clínicas de memoria • Residencias • Hospitales de día 	<ul style="list-style-type: none"> • Residencias • Centros de día
Duración y frecuencia de las sesiones	1-2 horas por sesión 1-2 sesiones por semana	1 hora por sesión 3 sesiones por semana	20-30 minutos por sesión 2-3 sesiones por semana
Duración	8-10 semanas	3 meses (renovables)	3 meses (renovables)
Responsables	Educadores sociales Psicogerontólogos u otro personal sociosanitario entrenado	Equipo multidisciplinar (neuropsicólogo, logopeda...)	Neuropsicólogo, psicólogo clínico, logopeda...
Programas/técnicas	<ul style="list-style-type: none"> • Método de entrenamiento de la memoria (Israel) • Programa de memoria (Montejo) • PAC-Senior y PAC-Eureka • Actividades sociolúdicas y/o recreativas 	<ul style="list-style-type: none"> • Facilitación de la codificación y de la recuperación • Recuperación espaciada • Difuminación de los indicios de recuperación • Procedimentalización de las rutinas en la vida cotidiana • Acondicionamiento del contexto y ayudas externas • Paradigma de aprendizaje con el menor número de errores • Análisis de rupturas conversacionales 	<ul style="list-style-type: none"> • ROT • Terapia de reminiscencias • Terapia comportamental • «Activemos la mente» (Peña-Casanova) • PPI (Boada y Tárraga) • Programa «Gradior» (Franco) • Talleres de Estimulación psico-cognitiva (Arroyo-Anlló)
Objetivos generales	<ul style="list-style-type: none"> • Reforzar capacidades cognitivas • Aumentar autoestima y ánimo • Disminuir aislamiento social 	<ul style="list-style-type: none"> • Optimizar la eficacia de los rendimientos cognitivos • Mejorar la conducta y la calidad de vida 	<ul style="list-style-type: none"> • Mantener conductas independientes • Paliar alteraciones comportamentales

AAMI: Deterioro de memoria asociado a la edad.
MCI: Deterioro cognitivo moderado.

ROT: Terapia de orientación a la realidad.
PPI: Programa integral de psicoestimulación.

No obstante, podemos señalar tres tipos de intervención de los trastornos cognitivos en la vejez, que podríamos denominar de la siguiente forma: animación gerontológica, rehabilitación neuropsicológica y estimulación psicocognitiva.

A continuación presentaremos los principios, indicaciones y límites de esos tres tipos de intervención psicoterapéutica (tabla 1).

Animación gerontológica: «entrenamiento cognitivo»

Las animaciones gerontológicas van destinadas esencialmente a aquellas personas de la tercera edad que no presentan deterioro mental o, al menos, sus quejas mnésicas no se objetivizan en las evaluaciones de sus capacidades de memoria y de otras cognoscitivas. La queja mnésica es cada vez más frecuente con el aumento de la edad (50% de personas mayores de 50 años se quejan de su memoria, y el 70% a los 70 años). Dichas quejas han pasado de ser consideradas en todos los casos como «olvidos benignos» a ser consideradas como «deterioros de memoria asociados a la edad» (AAMI: *Aged Associed Memory Impairment*, o AACD: deterioro cognitivo asociado a la edad, o ARCD: deterioro cognitivo relacionado con la edad), indicadores de eventuales déficit. Debemos tener en cuenta que las deficiencias sensoriales, ciertos productos (por ejemplo, psicotropos) o la asociación de varios, así como ciertos trastornos del humor (depresión, ansiedad...) pueden perturbar la cognición de las personas mayores y son susceptibles también de las «animaciones gerontológicas». Por ello, es necesario realizar evaluaciones neuropsicológicas más detalladas de dichas quejas mnésicas, realizar seguimientos de control y aportar una respuesta terapéutica adaptada tanto a nivel tecnológico (por ejemplo, audífono), a nivel farmacológico (por ejemplo, neuroprotectores, psicoestimulantes...) como a nivel pedagógico, como es el caso de las «animaciones gerontológicas o entrenamientos cognitivos».

Emergieron en los años ochenta² distintos programas de animación gerontológica, debido a las siguientes observaciones:

- a) Disminución de la queja mnésica bajo tratamiento con placebo en ensayos clínicos.
- b) Repercusión negativa de la falta de uso de mecanismos o procesos mnésicos por cese de la actividad sociolaboral.
- c) Interpretación según la cual los trastornos mnésicos no serían más que el síntoma de una crisis de identidad consecuencia de la desaparición de los roles sociales, jubilación y cambio de la imagen de sí mismo.

Estos programas de animación gerontológica o de entrenamiento cognitivo consisten en la aplicación de un conjunto de ejercicios de educación cognitiva o de actividades sociolúdicas. Dichos programas de animación se realizan en un grupo de no más de 10-15 personas mayores, en sesiones de alrededor de 1-2 horas, durante un par de meses o un trimestre, a razón de una o dos sesiones por semana. Esas actividades deberían llevarse a cabo bajo la tutela de psicólogos entrenados en los programas, y pretenden esencialmente llegar a conseguir objetivos a tres niveles diferentes:

- a) A nivel cognoscitivo, estimulando el estado mental de estas personas mayores, para entrenar, potenciar y reforzar las capacidades cognoscitivas ya existentes (atención, almacenamiento y recuerdo de información, cálculo...)
- b) A nivel psicológico, restaurando la confianza en sí mismos, aumentando la autoestima, motivación, dinamismo y ánimo.
- c) A nivel social, creando lazos sociales y relacionales a través de actividades grupales.

Existe un abanico de programas de animaciones gerontológicas o entrenamientos cognitivos que tienen el propósito de «animar» a la realización de distintas actividades. Representa, en cierto modo, un tipo de «gimnasia del cerebro», para ejercitar las capacidades mentales, así como la «gimnasia física» ejercita los músculos. Entre dichos programas podemos destacar el «Programa de memoria del Ayuntamiento de Madrid», de Montejo³, el cual ya se ha extendido a otras provincias españolas; el Método de Entrenamiento de la Memoria de Israel⁴, o el Programa de Activación Cerebral (PAC-Senior o PAC-Eureka)⁵.

El programa de memoria de Montejo tiene como objetivo general mejorar la calidad de vida, mantener la capacidad funcional y conseguir la autonomía e independencia de los sujetos mayores de 65 años con trastornos de memoria. El método de entrenamiento de la memoria de Israel incluye técnicas de memorización y ejercicios de aprendizaje, con el fin de preservar el funcionamiento mental y, así, la autonomía psicológica de las personas de edad. Dicho método ha mostrado tener efectos beneficiosos en las personas con AAMI, tanto en aspectos psicoterapéuticos como en socioterapéuticos. Además, Israel ha comprobado que dicho entrenamiento cognitivo era más eficaz si se combinaba con un tratamiento farmacológico, en particular con Piracetam⁶, y con el extracto de Ginkgo biloba (Egb 761). El PAC-Senior o el PAC-Eureka fue concebido en Francia en 1987 para identificar a los sujetos con quejas de memoria y verificar la eficacia de dicho programa de entrenamiento mental, consistente en ejercicios de atención, memoria, percepción, motivación... llevados a cabo en talleres de dinámica de grupo, donde, sobre todo, se pretende desdramatizar esas dificultades de memoria y aumentar la autoconfianza. Los resultados preliminares parecen demostrar cierta mejoría significativa en aquellos ancianos que recibieron un entrenamiento cognitivo basado en actividades de memoria asociativa, frente a un grupo control⁷.

No obstante, en la actualidad se han realizado pocos estudios sistematizados y controlados sobre la eficacia de estos programas de animación gerontológica o de entrenamiento cognitivo. Podemos destacar el trabajo realizado por Ball y su equipo⁸, que demuestra la eficacia significativa de tres tipos de entrenamiento cognitivo (entrenamiento de memoria, de razonamiento y de velocidad en el procesamiento de la información) sobre las capacidades cognoscitivas en ancianos sin deterioro mental. Sin embargo, otros estudios, como el de Salthouse⁹, muestran que existe poca evidencia de la eficacia del entrenamiento cognitivo sobre el funcionamiento mental en ancianos sin deterioro.

Estos programas de animación gerontológica y otras actividades sociolúdicas (bingo, lectura del periódico, etc.) se están aplicando cada vez más en centros gerontológicos, residencias de personas mayores y en hogares de la tercera edad. Así, el estudio de Wilson y su equipo¹⁰ sugie-

re que actividades como la lectura del periódico están asociadas con un riesgo reducido de demencia de tipo Alzheimer. También estas actividades recreativas se han usado en pacientes con demencia^{11,12} y con demencia dudosa¹³.

Por otro lado, sería deseable que los centros donde se realizan estas animaciones gerontológicas estuviesen llevados por personal sociosanitario entrenado no sólo para poner en marcha estos programas de entrenamiento gerontológico, sino también para que dichos centros sirviesen de «antena» para captar y detectar a las personas mayores con riesgo de sufrir una demencia, y así, derivarlas a servicios clínicos especializados, con el fin de instaurar lo antes posible los tratamientos farmacológicos necesarios y distintas técnicas de intervención neuropsicológica como las que vamos a desarrollar a continuación. Así, han surgido cursos especializados sobre «animaciones en psicogerontología» desde hace alrededor de cinco años, debido a la necesidad de formación de los responsables de estos programas de entrenamiento cognitivo.

Reeducación neuropsicológica

Esta segunda intervención cognitiva, denominada «reeducación neuropsicológica», se fundamenta en los principios de la rehabilitación neuropsicológica y utiliza algunas técnicas específicas desarrolladas para la EA. Los sujetos a los que van destinadas las técnicas de reeducación neuropsicológica son pacientes con EA más bien de intensidad leve o pacientes con «deterioro cognitivo moderado» (MCI), término este último que engloba «trastornos cognitivos predemenciales»^{14,15}, sin identificar, por supuesto, la afección que los ocasiona. Sabemos que antes de que la demencia se evidencie la EA ya se encuentra en el cerebro. Datos neuropatológicos y bioquímicos recientes indican que las lesiones neuronales en estadios predemenciales se encuentran en las estructuras temporales internas, de las que conocemos la función importante que desempeñan en la memorización a corto y largo plazo. Así, podemos sospechar actualmente la presencia de la EA pre-demencial gracias a instrumentos neuropsicológicos específicos, como test de memoria, que permiten controlar el registro de la información y de facilitar la recuperación por indicios semánticos.

Por otro lado, ha surgido un conjunto de técnicas y estrategias cognitivas de reeducación neuropsicológica, basadas en teorías científicas neuropsicológicas. Dichas técnicas no son mutuamente excluyentes y se aplican según las características individuales cognitivas y comportamentales del paciente, ya que su aplicación debe ser personalizada y flexible. El objetivo principal es el de optimizar la eficacia de los rendimientos cognitivos de los enfermos, mejorando su conducta y la calidad de vida de ellos y de sus cuidadores. Estos métodos neuropsicológicos se fundamentan en un análisis detallado de las capacidades mentales y comportamentales, a fin de establecer las estrategias de reeducación neuropsicológica más adecuadas. Por tanto, es necesario previamente realizar una evaluación neuropsicológica por un neuropsicólogo, con el fin de determinar¹⁶:

- Las funciones cognitivas, comportamentales y funcionales deterioradas (memoria, lenguaje, funciones «ejecutivas»...), así como su tipo y grado de alteración.

- Las funciones cognitivas, comportamentales y funcionales preservadas sobre las que se apoyarán las técnicas de reeducación neuropsicológica. Por ejemplo, en la EA podríamos utilizar ciertos procesos mnésicos de memoria procedimental e implícita¹⁷, procesos de la atención sostenida y no dividida¹⁸...
- Las competencias específicas de cada sujeto relacionadas con la actividad profesional anterior, sus aficiones, intereses... en el que era más «experto».
- Las quejas subjetivas del paciente.
- Observación directa y ecológica de las dificultades en las actividades de la vida cotidiana, junto con la familia y/o cuidador principal.

Dicha evaluación neuropsicológica previa a la intervención nos puede ser también útil como «línea de base» para el seguimiento de las intervenciones, en función de medidas repetidas. La reeducación neuropsicológica va a consistir en identificar una «diana» terapéutica entre las dificultades que presenta el paciente, con el fin de optimizar el funcionamiento de dicho enfermo en la vida cotidiana, valiéndose de las funciones cognitivas preservadas. Por ello, este tipo de intervención psicoterapéutica es más recomendable realizarlo de forma individual. Así, desarrollaríamos una «neuropsicología cognoscitiva de la vida cotidiana» desde las teorías de la neuropsicología cognoscitiva clásica.

Entre dichas técnicas de reeducación neuropsicológica podemos destacar las siguientes^{16,19,20}:

- a) *Facilitación de la codificación y de la recuperación de la información*: consiste en almacenar la información utilizando un gran número de tipos de codificación, como la motora, emocional, semántica o multimodal, con el fin de utilizarlas posteriormente en el proceso de recuperación de esa información. Por ejemplo, para aprender mejor las palabras «manzana y pera» podríamos potenciar una codificación de tipo lexicosemántico («frutas»), práxico («pelarlas»), gustativo («comerlas»), etc. Además, el beneficio de dicha codificación sería mayor si el paciente Alzheimer generase por sí mismo esos tipos de codificación y si ellos fuesen usados también en el momento de la recuperación (frutas, se pelan...). Ciertos trabajos han mostrado la utilidad de esta técnica para la facilitación de nombres propios inducida por imagen mental²¹, pero el carácter evolutivo de la EA hace que sea difícil obtener una mejoría del funcionamiento mnésico. También esta técnica se utiliza para el manejo de trastornos práxicos²².
- b) *Recuperación espaciada («spaced retrieval»)*: trata de evocar la información después de intervalos de tiempo cada vez más largos. Cuando existe un fracaso en la recuperación el intervalo de tiempo entre dos recuperaciones es llevado al nivel anterior. Parece ser que este método requiere poco esfuerzo cognitivo, ya que se relaciona con la memoria implícita. La mayoría de las intervenciones utilizando esta técnica de recuperación espaciada han encontrado una mejoría en el aprendizaje de nombres de objetos, asociaciones de nombre-cara y objeto-lugar. Pero estos estudios se han realizado con pocos pacientes, sin asignación arbitraria a varias condiciones experimentales y sin un grupo control, excepto (a nuestro conocimiento) el trabajo de Davis y su equipo²³.

- c) *Difuminación de los indicios de recuperación («vanishing cues»)*: consiste en la disminución progresiva del número de claves dadas al paciente en el momento de la recuperación. Esta técnica se ha utilizado con éxito en pacientes con EA para el aprendizaje de asociaciones de nombre-profesión, así como para el manejo de trastornos práxicos y de la desorientación espacial²².
- d) *Procedimentalización de las rutinas de la vida cotidiana*: consiste en aprender una secuencia muy estereotipada de una actividad de la vida diaria que presente algún problema, a través de la repetición de la misma secuencia, de forma ritualizada. Varios trabajos, como los de Zanetti²⁴ y Lim²⁵, han evidenciado la utilidad y «probable eficacia» de esta técnica, basándose en la teoría de la memoria procedimental de Schacter²⁶.
- e) *Acondicionamiento del contexto y uso de ayudas externas*: trata de modificar el contexto donde el paciente se desenvuelve, implantando, por ejemplo, etiquetas con los nombres de las habitaciones de su hogar, etc., con el fin de permitirle reconocer espacios familiares y orientarse mejor en su hogar.
- f) *Paradigma de aprendizaje con el menor número de errores («errorless learning»)*: Clare y su equipo han mostrado la eficacia de este tipo de intervención cognitiva en tareas de aprendizaje de asociación «nombre-cara». Dicho aprendizaje se mantenía después de varios meses de práctica, pero no se generalizaba a otros ítems^{27,28}. Se postula que el beneficio de esta técnica podría ser debido a que restablece lentamente relaciones entre las representaciones fonológicas y semánticas, situadas en regiones neocorticales, menos deterioradas en las primeras etapas de la EA.
- g) *Análisis de las rupturas conversacionales (TIB: «Trouble Indicating Behavior»)*: es una técnica de reeducación del lenguaje y de la comunicación que se basa en el análisis de las interrupciones que se producen en una conversación y las estrategias que se ponen en marcha para reestablecerla. Así, el trabajo de Watson y su equipo²⁹ ha demostrado que la estrategia más eficaz de restablecimiento de la conversación con pacientes de EA es que el interlocutor señale al paciente el hecho de no haberle comprendido, a través de la formulación de una hipótesis o de una paráfrase, en vez de requerir informaciones complementarias.

En general, dichas técnicas han sido aplicadas con éxito a pacientes con patologías degenerativas de leve intensidad, siendo particularmente eficaces sobre la calidad de vida del paciente y de su entorno³⁰. Estas intervenciones de reeducación neuropsicológica se hacen cargo de los trastornos del paciente de forma individual y específica, fundamentándose en exigencias teóricas neuropsicológicas, pragmáticas y éticas. No obstante, poseen una serie de limitaciones, como las de exigir un equipo multidisciplinar (neuropsicólogo, psicólogo clínico, logopeda, terapeuta ocupacional...) con una fuerte carga y coste de trabajo para el manejo del paciente, la participación del cuidador para que los resultados de la reeducación neuropsicológica se transfieran a su vida cotidiana y destinada esencialmente a pacientes con MCI o con demencia leve, ya que cuando la demencia evoluciona el tipo de intervención psicoterapéutica más adaptado sería el de «estimulación psicocognoscitiva», que describiremos a continuación.

Estimulación psicocognoscitiva o estimulación neuropsicológica

Hasta hoy en día las estimulaciones cognitivas en grupo han estado dominadas principalmente por tres intervenciones que se desarrollaron durante los años setenta y ochenta: la «terapia de orientación a la realidad» (ROT), la «terapia de reminiscencias» y la «terapia comportamental». Estas intervenciones se inscribían también en el contexto neuropsicológico de esa época, según la cual los pacientes con EA manifestaban un disfuncionamiento cognitivo generalizado y homogéneo. Además, en esa época no existían instrumentos válidos para realizar un diagnóstico precoz y los enfermos que se diagnosticaban presentaban demencias muy avanzadas.

- a) *La terapia de orientación a la realidad (TOR)*: tiene como objetivo la reorientación temporoespacial y restablecer los rasgos de la identidad personal del paciente, a través de la presentación continua de informaciones de orientación y de la utilización de ayudas externas diversas.
- b) *La terapia de reminiscencias*: tiene como objetivo que los pacientes dementes recuperen recuerdos personales antiguos. Esta terapia se desarrolló en un principio para las personas mayores que no sufrían una demencia, con el fin de ofrecerles una ocasión para recordar y organizar los hechos más significativos de su vida.
- c) *La terapia comportamental*: trata de reforzar, mantener o disminuir la frecuencia de aparición de una conducta, modificando las relaciones existentes entre dicha conducta, los hechos precedentes y los consecuentes.

Estos tres métodos se han intentado validar empíricamente y su eficacia se ha discutido en diferentes síntesis^{16,31}. En general, los límites esenciales de estos métodos de estimulación cognitiva son, por una parte, la ausencia de una reflexión teórica sobre la naturaleza de los trastornos que se desean rehabilitar y, por otra parte, la ausencia de individualización de esas terapias. Más específicamente, esas estrategias estimulativas privilegian el análisis funcional y la detección fenomenológica de las conductas, minimizando la reflexión teórica sobre la naturaleza de los déficit cognoscitivos subyacentes a los trastornos. Además, no se ha mostrado la transferencia de los resultados de la estimulación a la vida cotidiana ni el mantenimiento de los resultados a largo plazo¹⁹.

Actualmente existen otros programas de estimulación psicocognoscitiva para los pacientes que sufren una EA, como el programa del manejo cognitivo de las actividades de la vida cotidiana de Adam y cols.³²; Programa Integral de Psicoestimulación (PPI), de Boada y Tárrega³³; el programa «AIRE o GRADIOR», de la Fundación INTRAS³⁴, y el programa «Activemos la mente», de Peña-Casanova³¹. El programa de Adam pretende asentar las actividades cotidianas del paciente, fundamentándose en estrategias neuropsicológicas. El PPI tiene como objetivo el favorecer las capacidades funcionales del enfermo y mantener su autonomía. El programa de la Fundación INTRAS consiste en un entrenamiento cognoscitivo capaz de adaptarse a distintas perturbaciones neuropsicológicas individuales de cada paciente, a través de la utilización del

ordenador. Peña-Casanova fue uno de los primeros autores que presentaron las bases racionales de una estimulación neuropsicológica en su proyecto «Activemos la mente», presentando una estructuración de actividades neurofuncionales adaptadas, incidiendo repetida y plurimodalmente sobre las capacidades cognitivas preservadas.

Por último, hay que mencionar que existen pocos programas de estimulación destinados a pacientes con EA de intensidad moderada a severa. El trabajo con este tipo de enfermos puede parecer sin interés, puesto que los objetivos y las mejoras terapéuticas son limitadas por varios factores. Entre ellos destacamos, por un lado, el carácter evolutivo de la enfermedad y, por otro, su heterogeneidad. El carácter evolutivo de la patología demencial, una fuerte heterogeneidad de los cuadros clínicos en el seno de un grupo de pacientes y la combinación de distintos déficit cognoscitivos con relación a diferentes funciones simultáneamente en el mismo paciente, tienen un gran impacto sobre la puesta en marcha de programas de estimulación cognoscitiva y en la evaluación de su eficacia, así como por la variabilidad de los ritmos de evolución entre los diferentes pacientes e incluso entre las diferentes funciones cognoscitivas en un mismo enfermo.

A continuación describimos una metodología basada en teorías cognitivoconductuales, para llevar a cabo programas de estimulación psicocognoscitiva en enfermos con demencias más avanzadas, donde las intervenciones neuropsicológicas individuales, descritas anteriormente, ya no son eficaces¹⁶. Dicha metodología está basada en la «ritualización», secuencialidad, funcionalidad, globalización, activismo y socialización de las sesiones de cada taller de estimulación: taller de memoria, musicoterapia, taller de automatismos, etc. (ver los programas de esos talleres, así como sus correspondientes fichas de evaluación en la referencia número 16). Los factores comunes de esa metodología que consideramos más adecuados para llevar a cabo cualquier programa o taller de estimulación psicocognoscitiva son los siguientes:

- a) *Creación de grupos de pacientes* que posean dentro de lo posible una relativa homogeneidad de las capacidades preservadas y deterioradas. Sería recomendable que el grupo no fuese superior a seis u ocho enfermos.
- b) *Mantenimiento de dos psicoterapeutas* para un mismo taller. Es necesario que sean como mínimo dos psicoterapeutas y siempre los mismos, ya que en el momento en que exista una «crisis» de cualquier tipo en un paciente, ésta puede ser controlada por uno de los terapeutas, mientras que el otro puede continuar la dinámica del taller.
- c) *Conservar la misma sala* para la realización de las estimulaciones psicocognoscitivas, para ofrecer a los pacientes puntos de referencia que les permitan orientarse progresivamente.
- d) *Disposición del grupo* de enfermos y de los psicoterapeutas en la sala: tratando que sea un semicírculo o una «U» para potenciar la socialización y para una facilitación del control de la sesión del taller por parte de los psicoterapeutas. Los terapeutas deberían estar frente a la luz, en una posición que les permita ser accesibles al material y a cada uno de los pacientes. Se debe también respetar y mantener la disposición elegida por cada uno de los pacientes para la realización del taller, ya que existen amistades o empatías entre los enfermos. Además, el lugar que ocupen en la sala debería ser confortable. Por

- ejemplo, si el paciente padece una hipoacusia, debemos procurar que se siente cerca de la fuente sonora, o si le molesta mucho la luz directa, situarle por delante de ella.
- e) *Fijar los mismos horarios* para cada uno de los talleres a lo largo de la semana, reforzando así los puntos de orientación que se van dando a lo largo del período de estimulación. La duración de las sesiones debería no exceder de los 20-30 minutos.
 - f) *Iniciar y finalizar cada taller con una «señal»* que identifique el taller, una para el inicio de las sesiones y otra para su cierre. Dichas señales deberían ser muy significativas y estar muy relacionadas con el taller. Por ejemplo, un simple saludo para iniciar una sesión del taller de lectura no sería pertinente ni significativo, ya que podría identificarse ese saludo con la apertura de cualquier sesión de otro taller. Así, sería más adecuado como señal de inicio «abrir el libro», y como señal de finalización de la sesión, «cerrar el libro».
 - g) *Control de variables externas perturbadoras* (ruidos, cambios conductuales abruptos...).

Todos estos factores comunes, que consisten, esencialmente, en mantenerlos fijos durante la realización de los programas de estimulación psicocognoscitiva, tienen como fin el proporcionar a los pacientes puntos de referencia y de guía que les permitan una seguridad física y afectiva, inhibiendo o disminuyendo conductas de agitación, irritabilidad, agresividad, deambulación...³⁵. No obstante, ello no significa que exista un control extremo donde no haya lugar para las acciones espontáneas o deseos de los pacientes. El respeto y la defensa de la dignidad humana están antes que todo programa de trabajo.

Conclusión

Los tres tipos de intervención psicoterapéutica para el manejo de los trastornos cognitivos y comportamentales de las demencias que hemos descrito en este capítulo tienen, a nuestro parecer, su propia especificidad en función de a quién van destinados, con qué finalidad, en qué lugar se realizan, supervisados por qué nivel de cualificación de los profesionales... No obstante, lo deseable sería una institución que diese cabida a todas estas intervenciones neuropsicológicas, en un estructura flexible donde el anciano con quejas de memoria pueda tener una asistencia más especializada en el momento en que sus quejas se transformen en verdaderos trastornos cognitivos y desemboquen en una demencia. Dicha asistencia sociosanitaria debería no sólo cubrir las necesidades cognitivas y conductuales, sino también las farmacológicas, psicosociales, sociojurídicas..., intentando no la superposición de ellas, sino la buena coordinación de toda la cadena asistencial. De esta manera, también se evitaría la segregación social de los pacientes que sufren una demencia, sin relegarlos ni descalificarlos de los circuitos sociales. Así, existen iniciativas innovadoras en Estados Unidos, donde los establecimientos gerontológicos se insertan en la sociedad, a través de programas donde los pacientes dementes interactúan con niños preescolares, mostrando su función pedagógica, por supuesto dentro de un contexto muy bien estructurado.

En la actualidad existen datos suficientes que indican que la intervención psicoterapéutica cognitiva puede ser eficaz en pacientes con EA, con independencia de la severidad de la demencia, a pesar de las imperfecciones metodológicas. Pero son necesarias todavía más investigaciones para intentar comprender los mecanismos subyacentes a la eficacia y al fracaso de las técnicas cognitivas utilizadas, con el fin de poder determinar qué pacientes responderán mejor a uno u otro tipo de intervención o técnica psicoterapéutica. Por ello, las evaluaciones neuropsicológicas previas a las intervenciones deberían centrarse también en examinar las actividades cotidianas del paciente de forma ecológica, para intentar prolongar su autonomía personal.

Por otro lado, cualquiera de las intervenciones cognitivas descritas suponen, por supuesto, la colaboración activa del cuidador principal. El cuidador principal deberá, sobre todo, jugar una función de intermediario para la puesta en marcha a domicilio de las estrategias aprendidas en las sesiones de las intervenciones.

Por último, se está dando mucha importancia al «estilo de vida» de una persona en la protección contra la EA y otras demencias. Así, se postula que el pesimismo es un factor de riesgo sensiblemente más importante que otros factores como la tensión arterial o el colesterol³⁶. Pero seguramente es más probable modificar el nivel de colesterol que el nivel de ánimo. Es inútil decir que ignoramos la fisiología del optimismo y sus consecuencias, aunque podemos suponer la intervención de factores genéticos en la aptitud del «buen humor», así como en la longevidad (los pesimistas tienen un riesgo mayor de mortalidad)... ¿Podrían estar implicados los mismos sistemas genéticos tanto en el buen humor como en la longevidad? Ello conlleva grandes problemas metodológicos, ya que *Caenorhabditis elegans* exhibe bien su longevidad, pero no su alegría de vivir... Así que será mejor que procuremos ser felices y estar alegres que tristes, pero... ¿podemos hacer algo al respecto?

Bibliografía

1. Arroyo-Anlló EM: Centros terapéuticos de demencia. *Revista de Gerontología* 1999; 9(2):108-112.
2. De Rotrou J, Cimetière C, Frambourt A: La stimulation cognitive, approches clinique et expérimentales. En: Gély-Nargeot MC, Ritchie K, Touchon J (eds.): *Actualités sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés*. Marsella, 1998; 573-583.
3. Montejo P, Montenegro M, Reinoso AI, de Andrés ME, Claver MD: *Programa de memoria*. Madrid: Ayuntamiento de Madrid, Área de Salud, Consumo, Unidad de Memoria, 1997.
4. Israël L: *Entraîner sa mémoire. Guide à l'intention des moniteurs*. París: Ed. du Centre de Psychologie Appliquée, 1988.
5. De Rotrou J, Adjémian A, Ouahnnon P, Kurz H, Moulin F, Forette F: Le PAC Eureka. En: Michel B, de Rotrou J, Verdureau F (eds.): *La Stimulation Cognitive*. Marsella: Solal, 1996; 163-189.
6. Israël L, Myslinski M, Dubois G, Melac M: Combined therapies in family practice and hospitals. A controlled clinical study of a population of 162 patients with criteria of age-related memory. *Presse Med* 1997; 26:1186-1191.
7. De Rotrou J: *La Tête en pleine forme: Tout ce qu'il faut pour améliorer vos capacités mentales*. París: Ed. Robert Laffont, 2002.

8. Ball K, Berch DB, Helmers KF, Jobe JB, Leveck MD, Marsiske M, Morris JN, Rebok GW, Smith DM, Tennstedt SL, Unverzagt FW, Wy SL: Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2271-2281.
9. Salthouse TA, Berish DE, Miles JD: The role of cognitive stimulation on the relations between age and cognitive functioning. *Psychol Aging* 2002; 17:548-557.
10. Wilson RS, Mendes de León CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias J, Evans DA, Bennett DA: Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287:742-748.
11. Buettner L, Kolanowski A: Practice guidelines for recreation therapy in the care of people with dementia. *Geriatr Nurs* 2002; 24:18-23.
12. Sobel BP: Bingo vs. Physical intervention in stimulating short-term cognition in Alzheimer's disease patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2001; 16:115-120.
13. Ishizaki J, Meguro K, Ohe K, Kimura E, Tsuchiya E, Ishii H, Sekita L, Yamadori A: Therapeutic psychosocial intervention for elderly subjects with very mild Alzheimer disease in a community: the tajiri project. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16:261-269.
14. Sarazin M, Dubois B: Mild cognitive impairment or pre-demential Alzheimer's disease? *Rev Neurol* 2002; 158:S30-S34.
15. Saykin AJ, Wishart HA: Mild cognitive impairment: conceptual issues and structural and functional brain correlates. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003; 8:12-30.
16. Arroyo-Anlló EM: *Estimulación psicocognoscitiva en las demencias. Programas de talleres de estimulación*. Barcelona: Ed. Prous Science, 2002.
17. Arroyo-Anlló EM, Neau JP, Aireault A, Ingrand P, Gil R: Pictorial and lexical priming: patterns of implicit memory in Alzheimer's and Parkinson's disease patients. *The European Journal of Cognitive Psychology* 2003 (en prensa).
18. Perry RJ, Hodges JR: Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain* 1999; 122:383-404.
19. Juillerat AC, van der Linden M, Adam S, Seron X: La prise en charge des patients Alzheimer au stade débutant. En: Seron X, van der Linden M (eds.): *Traité de neuropsychologie clinique*. Marsella: Solal, 2000; 269-289.
20. Burgener SC, Twigg P: Interventions for persons with irreversible dementia. *Annu Rev Nurs Res* 2002; 20:89-124.
21. Coyette F, van der Linden M: La rééducation des troubles de la mémoire: les stratégies de facilitation. En: Azouvi Ph, Perrier D, van der Linden (eds.): *La rééducation en neuropsychologie: études de cas*. Marsella: Solal, 1999; 89-101.
22. Ylief M: Le traitement en milieu institutionnel. En: Seron X, van der Linden M (eds.): *Traité de neuropsychologie clinique*. Marsella: Solal, 2000; 291-302.
23. Davis RB, Massman PJ, Doody RS: Cognitive intervention in Alzheimer disease: a randomized placebo controlled study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2001; 15:1-9.
24. Zanetti O, Zanieri G, de Giovanni G, de Vreese L, Pezzini A, Metitieri T, Trabucchi M: Effectiveness of procedural memory stimulation in mild Alzheimer's disease patients: a controlled study. *Neuropsychological Rehabilitation* 2001; 11:263-272.
25. Lim YM: Nursing intervention for grooming of elders with mild cognitive impairments in Korea. *Geriatr Nurs* 2003, 24:11-15.

26. Arroyo-Anlló EM, Gil R, Esperet E, Ingrand P, Barraquer i Bordás L: Memoria procedimental, patologías neurológicas. *Revista de Neurología* 1999; 29(12):1246-1267.
27. Clare L, Wilson B, Carter G, Roth I, Adams M: Long-term maintenance of treatment gains of Alzheimer type: a single case study. *Neuropsychological Rehabilitation* 2001; 11:477-494.
28. Clare L, Wilson B, Carter G, Roth I, Hodges JR: Relearning face-name associations in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2002; 16:538-547.
29. Watson CM, Chenery HJ, Carter MS: An analysis of trouble and repair in the natural conversations of people with dementia of the Alzheimer's type. *Aphasiology* 1999; 13:195-218.
30. Le Bras C, Amevige J, Samid M, Just A: Stimulation cognitive et rééducation neuropsychologique chez les déments. *La Revue du Généraliste et de la Gériatrie* 2001; 73:135-139.
31. Peña-Casanova J: *Intervención cognitiva en la enfermedad de Alzheimer. Fundamentos, principios generales*. Barcelona: Ed. Fundación La Caixa, 1999.
32. Adam S, van der Linden M, Juillerat AC, Salmon E: The cognitive management of daily life activities in patients with mild to moderate Alzheimer's disease in a day care centre: a case report. *Neuropsychological Rehabilitation* 2000; 10:485-509.
33. Boada Rovira M, Tàrraga Mestre L: El tratamiento longitudinal de la enfermedad de Alzheimer. *Continua Neurológica* 1998; 1:82-106.
34. Franco MA, Orihuela T, Bueno Y, Cid T: *Programa Gradior. Programa de evaluación, rehabilitación cognitiva por ordenador*. Valladolid: Edintras, 2000.
35. Arroyo-Anlló EM, Torres Pereira J, Castañeda Alegre JC: Agitación/agresividad en la demencia de tipo Alzheimer. *Revista Española de Geriatria, Gerontología* 2001; 36:163-169.
36. Pope SK, Shue VM, Beck C: Will a healthy lifestyle help prevent Alzheimer's disease? *Annu Rev Public Health* 2003; 24:111-132.

Capítulo 23

Análisis sociosanitario y cálculo de costes de la enfermedad de Alzheimer. Estudios en La Rioja

M. OTAL CASTÁN
F. ANTOÑANZAS VILLAR
J. R. ARA CALLIZO

Un aspecto fundamental en la atención de la enfermedad de Alzheimer (EA) es el reto que supone, como carga, para la familia que atiende a uno de sus miembros afectados y, como una amenaza, para el sistema de salud.

La magnitud y la relevancia de la EA como problema económico y sociosanitario procede de los cambios demográficos habidos en las últimas décadas, ante todo por la disminución del índice de natalidad y el gran aumento de la supervivencia. El consecuente envejecimiento de la población es la causa principal del aumento de las patologías crónicas y de situaciones de dependencia psicofísica que generan. Porque no se ha cumplido la «teoría de la compresión de la morbilidad» de Fries¹, sino que, por el contrario, el envejecimiento implica una expansión en la morbilidad y en la dependencia de las personas.

La EA supone un problema para el sistema de atención sociosanitario por tratarse de una enfermedad en relación directa con el envejecimiento. El importante incremento del grupo de población de los ancianos es lo que ha disparado las incertidumbres para el futuro. Ante el crecimiento de las enfermedades crónicas del anciano, es evidente su repercusión en el consumo sanitario y en la atención social.

El envejecimiento demográfico

Conocer los cambios demográficos habidos en las últimas décadas nos permite comprender mejor la situación ante la que estamos y el futuro previsible con las tendencias actuales.

La ONU² estima la población mundial de más de 60 años en un 1/10 del total, y para el 2050 sería de 1/5. En muchos países desarrollados pasaría del actual 1/5 a 1/2 en iguales períodos. También hace una previsión para los mayores de 80 años, que de suponer actualmente el 11% de los mayores de 60, alcanzarían el 19% en el 2050. En esa fecha, con las tendencias actuales, el índice entre los mayores de 65 años y los menores de 15 sería de 2/1 en los países desarrollados.

En el Informe 2000 del IMSERSO se estimó una población total en nuestro país de 39.852.651 habitantes y una proporción de 16,3% de mayores de 65 años, es decir, 6.503.395 personas³. Para La Rioja se cuantificó, para una población de 263.644, un porcentaje de 18,6% mayores de 65, es decir 49.115 personas. En 1998 la población española que superaba los 65 años era el 16,1%, habiendo evolucionado desde un 7,2% en 1950 y un 9,7% en 1970. Con un crecimiento de población total de 1970 a 1998 del 0,52%, el grupo de ancianos creció en ese período más del 3%. A la vez que en 1970 la expectativa de vida era de 69,2 años para los hombres y de 74,8 para las mujeres, pasando en 1997 a 74 y 81,5 años respectivamente, y en La Rioja es de 75,55 y 80,03 años (Instituto Nacional de Estadística, 1998). En este momento ya se habría alcanzado a nivel nacional el 17,1% de la población anciana, y estaríamos próximos a los siete millones de personas de más de 65 años⁴.

La tasa de nacimientos en el 2000 para España fue de 9,91 por cada 1.000 habitantes, y la de defunciones de 8,33; esto supone un saldo vegetativo (diferencia entre el número de nacimientos y el de defunciones por mil habitantes) de 0,2⁴. Para La Rioja el saldo vegetativo fue negativo, con una tasa de defunciones de 9,42 y de nacimientos de 8,69. En España, en el año 2000, el número medio de hijos por mujer era de 1,23 (el más bajo en la Unión Europea, que de promedio alcanzó un 1,45). Para La Rioja la media fue de 1,14. Se estima que el grado de estabilidad en la descendencia de una población está en torno a 2,1 hijos por mujer.

Resalta con claridad la dimensión del envejecimiento de nuestra población, cómo destaca ante países de nuestro entorno y cómo las perspectivas son de una tendencia imparable a empeorar. Si es así para España, en La Rioja se superan los peores promedios y tendencias. En La Rioja el patrón de envejecimiento es acusado desde hace más de diez años. En 1992 la tasa de natalidad fue de 8,58‰, y la de mortalidad de 9,21‰⁵. En 1991 la población total era de 263.434, y los mayores de 65 años representaban el 16,48%. Lo más llamativo es que, entre 1991 y 1999, los mayores de 65 años aumentaron un 2,9%, mientras que los de más de 80 años lo hicieron en un 24,8%. Porque, creciendo la población senil, es el grupo de «los viejos entre los viejos» (de más de 80 años) el que tiene un crecimiento más rápido⁶.

Ante la vejez hoy estamos en una conquista de nuestro tiempo y también con un serio problema de futuro. Cuando la población activa no pueda ser soporte de la inactiva, estaremos ante una inflexión dramática. La ONU prevé que en el 2050 la población mundial de menores de 15 años igualará a la de más de 60. Con el actual ritmo y tendencias en defunciones y nacimientos, y de no haber correcciones, España empezaría a perder población absoluta en torno al 2010. Una vez más, en La Rioja, y ya en 1991, el grupo de edad entre 0-15 años (16,6%) es superado por el de más de 65 años (17,5%)⁷.

En definitiva, estamos ante una crisis por sobrevejecimiento de la población y por los cada vez mayores costes de salud. Esta alarma demográfica está en auge y de moda en todos los medios de comunicación, sobre todo por cuatro aspectos principales⁸: la amenaza de que el crecimiento de la población se haga negativo; que las menguadas generaciones de jóvenes no podrán reemplazar a las jubiladas; el crecimiento insostenible de los jubilados, y la necesidad de mano de obra extranjera (migraciones de reemplazo).

La EA es un problema de salud pública, entre otros aspectos por los costes en cuidados, costes económicos y ocultos o de sufrimiento. Esta realidad, en el reto de su magnitud, sólo evolucionará a peor, por dos razones fundamentales: el progresivo envejecimiento de la población y el aumento en la duración de la supervivencia de los pacientes con EA.

Desgraciadamente, las previsiones efectuadas en décadas pasadas se han cumplido, y la realidad presente alcanza unas dimensiones desafiantes para el sistema de salud y de apoyo social públicos, así como para la familia, que asume la carga mayor, en lo económico y de sufrimiento, cuando uno de sus miembros padece la enfermedad de Alzheimer.

Es un reto presente ante el que abordamos acciones contra los múltiples efectos de una enfermedad (coste sanitario, coste en el ámbito familiar, sufrimiento del paciente y su familia), de la cual ignoramos su etiopatogenia y, por tanto, su tratamiento. Porque estamos ante una enfermedad crónica de larga supervivencia y con alto grado de incapacidad y necesidad de apoyo familiar en su domicilio. La demencia es una realidad compleja con una persona que la sufre y una familia impactada, pues golpea al cerebro del paciente y al corazón de su familia.

Los cuidadores en la enfermedad de Alzheimer

Durante mucho tiempo los profesionales que atendían a una persona con EA se ocupaban de la enfermedad y de la persona que la padecía, pero difícilmente se alcanzaba a ver el espacio humano en el que estaba el paciente. Es por esto que ha costado tanto reconocer la importancia de las personas que, próximos al enfermo, sufren su enfermedad y son su principal soporte. Ninguna estrategia terapéutica se concibe sin actuar en consecuencia de esta consideración.

Una de las características fundamentales de la EA, en su evolución crónica y progresiva, es la pérdida de capacidad funcional con creación de dependencia y necesidades de apoyo familiar en su domicilio. La demencia es una realidad compleja que comprende a una persona que la sufre y a una familia impactada. La familia, en nuestro medio, todavía es soporte y marco de referencia social básico del anciano.

Entran las familias, ante el cuidado de una persona con EA, en un territorio desconocido. Unos actúan como un reto, otros como una obligación ante una persona con EA. Las principales reacciones que se dan en la familia y en el cuidador principal ante una persona con EA son de sorpresa, perplejidad y angustia; miedo e impotencia; soledad, cansancio y aislamiento; dificultades económicas y legales; tensión familiar y sentimientos de culpabilidad. Cuando nos halla-

mos ante una familia con un paciente con EA se debe trabajar en ayudar a encontrar y establecer un nuevo modelo de normalidad. La carga puede ser muy pesada, la información insuficiente y las dudas excesivas⁹. Todo ocurre en una gran diversidad de factores individuales, familiares, sociales y de situación.

La familia constituye el principal sistema de prestación de cuidados crónicos, como ocurre a lo largo de la demencia. El 70% de los que sufren EA es atendido en su domicilio, principalmente por su esposa o por una hija, y más del 50% de los cuidadores viven con el paciente durante toda su enfermedad¹⁰. La familia inicia el proceso diagnóstico y de atención y soporta el 80-90% de los costes de la EA de su familiar.

La familia es el auténtico colchón en la demanda de cuidados y servicios sanitarios¹¹, pero, en contrapartida, sufre la carga emocional y de trabajo que representa este cuidado¹². En España la familia es actualmente el elemento subsidiario más importante para la asistencia social del anciano¹³, y más del 80% de las personas con demencia están a cargo de su pareja o hijos¹⁴. El sector formal de cuidadores pagados es un mero apéndice, tanto por su bajo impacto social como por su escasa demanda. En nuestra sociedad todavía está interiorizado que el cuidado de las personas mayores es parte de los deberes de la familia.

Relación de cuidados es la que tiene lugar entre la persona aquejada de una enfermedad que produce limitaciones en su autonomía y la que le ayuda a superar dichas limitaciones. **Cuidador principal** es la persona que asume la mayor parte de la responsabilidad en el cuidado del sujeto con demencia u otra patología que genere dependencia. **Carga** es el conjunto de problemas físicos, mentales y socioeconómicos que experimentan los cuidadores de pacientes con enfermedades crónicas y que puede afectar a sus actividades de ocio, relaciones sociales, amistades, intimidad, libertad y equilibrio emocional. Son los efectos negativos de la relación de cuidados sobre los familiares. Hay una sobrecarga subjetiva (o reacción emocional del cuidador), y otra objetiva (cambios comportamentales y de autonomía del paciente, con los problemas prácticos consecuentes)¹⁵. Pero ni todos los cuidadores se estresan ni todos lo hacen por la misma causa, pues la misma circunstancia no estresa por igual a todos.

La EA produce un impacto en el entorno familiar, sobre todo en el cuidador principal, que modificará su calidad de vida¹⁶. Es en este contexto donde surge el concepto de carga del cuidador, que incluye aspectos físicos, emocionales y económicos derivados de la atención de pacientes con discapacidad¹⁷. Gran número de estudios ponen de manifiesto que cuidar a un paciente con EA implica un conjunto de riesgos para la salud física y mental de los cuidadores, siendo una fuente importante de estrés^{18,19}. Se trata de un grupo de población que presenta niveles de ansiedad y depresión superiores a la población general, con un consumo de psicofármacos mayor²⁰, y presentan una peor salud autopercebida²¹. Se experimenta una carga mayor al cuidar pacientes con demencia que si padecen otras enfermedades físicas^{22,23} o si se atiende a un discapacitado físico²⁴. Los motivos serían la necesidad de introducir mayores cambios en el estilo de vida, la alteración en las relaciones interpersonales cuidador-enfermo, el deterioro en el nivel de intimidad y la disminución en la gratificación por parte del receptor de cuidados²². Está constatada la mayor prevalencia de trastornos depresivos²² y la mayor limitación social²⁵ entre los cuidadores de ancianos enfermos psíquicos.

Economía y enfermedad de Alzheimer

Ante el proceso del envejecimiento la sociedad adopta una actitud ambivalente, mientras aprecia el éxito del aumento del tiempo en la expectativa de vida, no se aborda tanto el desafío de cómo atender a los ancianos enfermos y discapacitados.

Los cambios demográficos por el envejecimiento tienen consecuencias en todos los ámbitos de la sociedad, familia, empleo, pensiones y, por supuesto, sanidad. La sociedad cada vez manifiesta un mayor interés por la salud, ante la mayor supervivencia y la calidad de vida que se la exige. La preocupación social por la EA procede, de una parte, por su repercusión económica y, de otra, por su capacidad generadora de discapacidad, pues la demencia es la condición mórbida crónica más incapacitante entre los ancianos²⁶.

Los servicios de salud se enfrentan en los últimos años a retos como la complejidad de sus prestaciones y organización, los recursos limitados, la rapidez de la innovación, el envejecimiento de la población, las presiones sociales y de los profesionales de la salud en la demanda de servicios y el desconocimiento de los efectos que tiene en los costes y en el nivel de salud exigido por la sociedad.

Los sistemas de salud son organizaciones cuya misión es contribuir a mejorar la salud del individuo y de la sociedad. A un coste máximo que será el que la sociedad esté dispuesta a pagar, es decir, se establece un límite a los recursos dedicados a la salud, porque esos recursos son limitados.

Pero en el marco actual se plantean cambios en la atención sanitaria, cuyas causas principales son el envejecimiento de la población, el desarrollo de la costosa tecnología médica y, en nuestro país, la universalización de la asistencia sanitaria.

Es en este panorama, de amenaza sobre el gasto sanitario, donde se plantean políticas de contención y, en consecuencia, emerge la actividad científica en investigación de formas alternativas de proveer atención a la salud. El paisaje es de encrucijada entre gestión sanitaria y práctica clínica.

El objetivo de los servicios de salud será el maximizar el impacto sobre la salud de la población con los recursos que la sociedad pone a su disposición. Y se deduce que es ético ser eficiente (conseguir la mejor relación posible entre los recursos consumidos y los resultados obtenidos). Y no es ético ser ineficiente (dedicar recursos sociales en actividades que no producen beneficio o ese beneficio es menor que si esos recursos se dedicasen a otras actividades). El objetivo ético es maximizar los beneficios de salud a partir de los recursos disponibles.

La equidad supone un acceso igual y por sus necesidades de cualquier ciudadano a la tecnología efectiva (igual acceso por igual necesidad). Ante recursos escasos, las opciones destinatarias compiten entre sí. Y los servicios de salud deben proveer su atención con criterios de eficiencia y equidad.

Así se configura el campo de investigación de evaluación económica para la toma de decisiones en la asignación de recursos, porque el análisis económico está íntimamente relacionado con la elección. Elección entre opciones con repercusión en la salud y en los recursos. **La evaluación económica (EE)** se define como el análisis comparativo de las acciones alternativas tanto

en términos de costes como de beneficios. La EE es el nombre genérico que se da a un conjunto de procedimientos o técnicas de análisis dirigidos a evaluar el impacto que tienen las opciones o los cursos de acción alternativos sobre el bienestar de la sociedad²⁷. Los efectos de las opciones evaluadas se denominan normalmente costes y beneficios, de acuerdo a su relación con el bienestar; un efecto que mejora el bienestar es un beneficio, mientras que otro que lo reduce o empeora es un coste.

La EE ante los recursos limitados, es trascendente, con opciones en búsqueda de mayor eficiencia social (efectividad en relación a los recursos que requieren). La razón de ser de la EE es la limitación de los recursos. Se evalúa cualquier decisión que implique una elección entre dos o más y con repercusión sobre la salud y los recursos. Se puede equiparar EE a medición de la eficiencia. Un objetivo del gestor sanitario será maximizar la eficiencia social (obtención de un beneficio de salud a un coste razonable y conocido).

La EE considera los efectos sobre recursos (costes) y efectos sobre la salud (beneficios) como dos caras de la misma moneda. La EE supone que la decisión se toma al conocer la relación coste/beneficio y que el análisis económico está íntimamente relacionado con la elección.

Los estudios de costes de enfermedad no constituyen auténticos estudios de EE, limitándose a describir la cuantificación de los costes atribuibles a una enfermedad determinada y por un tiempo dado.

Una enfermedad tiene una serie de efectos sobre el bienestar de las personas afectadas y de la sociedad en su conjunto, que pueden clasificarse en diversas categorías²⁷:

- Efectos directos sobre la salud, en forma de muertes prematuras (o pérdida de años de vida) y de reducción de la calidad de vida.
- Efectos sobre la utilización de recursos para la provisión de bienes y servicios sanitarios y sociales o de otro tipo (como educación especial) destinados a prevenir y tratar la enfermedad o paliar sus efectos.
- Efectos indirectos sobre la capacidad productiva y, eventualmente, sobre la producción derivada de los cambios en el estado de salud.
- Efectos sobre el consumo de bienes y servicios sanitarios y no sanitarios no relacionados directamente con la enfermedad concreta; por ejemplo, la variación en el consumo derivado de una menor supervivencia.
- Pago de subsidios para compensar las consecuencias negativas de la enfermedad sobre la situación económica del enfermo o de la unidad económica a la que pertenece.
- Efectos intangibles sobre el bienestar de personas distintas al propio enfermo.

Los estudios de coste económico o socioeconómico de la enfermedad intentan cuantificar algunos de dichos efectos. La cuantificación de los efectos sobre los recursos se hace normalmente en términos monetarios.

Los estudios de coste de la enfermedad consisten en una estimación cuantificada y valorada en unidades monetarias de un conjunto de efectos de una enfermedad sobre los recursos y sobre otras variables que tienen un efecto presumible sobre el bienestar de los individuos y de la

sociedad. Las categorías de costes consideradas en el análisis, así como los métodos de valoración y agregación y el marco temporal, son aspectos cruciales de una estimación de los efectos económicos de la enfermedad.

No constituyen una auténtica evaluación económica, en la medida que no se comparan tecnologías y tampoco se analizan efectos sobre el estado de salud.

Es importante distinguir dos enfoques de la estimación del coste de la enfermedad, realmente distintos, tanto en el objetivo y delimitación del fenómeno analizado como en la metodología y fuentes de datos utilizados.

Coste de enfermedad basado en la prevalencia

El enfoque de prevalencia intenta estimar los efectos globales de la enfermedad que tienen lugar en un período de tiempo dado, por ejemplo un año; en un ámbito geográfico dado, por ejemplo un país; basándose en datos agregados, por ejemplo las estadísticas de utilización de servicios hospitalarios. Se trata de un enfoque que podría calificarse de contable y macroeconómico o sectorial. El gasto sanitario que determina una enfermedad crónica depende esencialmente de su prevalencia.

Coste de enfermedad basado en la incidencia

El enfoque de incidencia intenta contabilizar todos los efectos a lo largo del tiempo que genera la incidencia de un caso de la enfermedad (o el conjunto de casos nuevos de dicha enfermedad aparecidos en un período de tiempo dado). Este enfoque requiere un análisis detallado del curso de la enfermedad, que podría calificarse de microeconómico y epidemiológico.

Tipos de costes por enfermedad

Normalmente se suelen estimar las siguientes clases de efectos:

- *Costes directos*. Los costes directos sanitarios y no sanitarios de la enfermedad, es decir el valor de los recursos sociales que se pierden para otros usos alternativos posibles como consecuencia de la enfermedad.
- *Costes indirectos*. Los costes indirectos, que consisten en la pérdida de productividad debida a la mortalidad prematura y a la incapacidad laboral atribuible a la enfermedad.
- *Costes intangibles*. Los costes intangibles (o psicosociales) engloban aquellos efectos de la enfermedad que suponen una pérdida de bienestar para la sociedad, pero que no se consideran susceptibles de ser valorados en unidades monetarias. Suponen coste, pero no gasto, es decir, no ocasionan desembolso.

Los costes de la enfermedad constituyen un valor informativo de los recursos utilizados por una enfermedad, desde la perspectiva de poder utilizar estos recursos para otros fines. Son estu-

dios descriptivos, aunque para su elaboración es necesario un análisis en profundidad de numerosas variables sociosanitarias.

Los objetivos en los estudios de costes de la enfermedad son medir el impacto económico de la enfermedad para alertar a las administraciones como gestoras, y proporcionar una línea de partida de estimación de costes con miras al establecimiento de políticas sanitarias.

La EA es una costosa enfermedad en términos de recursos materiales usados en su atención, pero también en términos de sufrimiento de los enfermos y de sus familias. Los costes son relativamente reducidos desde la perspectiva sanitaria y muy elevados desde el contexto familiar y social. En España, a diferencia de los países nórdicos, el gasto se modera por la colaboración de los cuidadores informales o no pagados.

En grado leve, el coste es discreto y debido al diagnóstico y terapia farmacológica, y se incrementa de forma importante en los grados moderado (por el cuidado informal, el formal y el centro de día) y severo (sobre todo por la institucionalización).

Los costes farmacéuticos son relativamente bajos. Los de atención y cuidado suponen la carga mayor económica, es decir, el cuidado es la fuerza mayor del coste.

Los cuidados informales representan el 70-90% del total de costes en el domicilio y debe ser incorporado a la evaluación económica. Sea un cuidado pagado o no. Parece claro un coste de oportunidad, por lo que dedica y deja de hacerlo, en tiempo y recursos, en otras cosas. Se calcula como si ese trabajo lo hiciese un trabajador remunerado. Incluyendo el valor del tiempo perdido.

No suelen cuantificarse en los estudios los costes por pérdida de productividad y mortalidad prematura. Cuando se ha hecho, el importe total aumenta sustancialmente.

El mayor coste se produce en las fases moderadas y, sobre todo, severas de la enfermedad, por los elevados costes de la institucionalización²⁸. La institucionalización multiplica por dos o tres el coste de la atención en la EA²⁹. Aunque todos los estudios asumen que el cuidado en el domicilio es más barato y adecuado, también los hay en que si cuantifican los costes de toda la dedicación familiar, para la afectación moderada y severa, superaría al coste en residencia³⁰.

El coste total de la demencia se estima en el 3,5-5,6% de los costes totales de la salud^{31,32}. En Suecia se cuantifica en el 19%³³. En general, en cuanto a la estructura del gasto, los resultados son similares en los diversos estudios³⁴. En datos de Estados Unidos de 1994²⁸ el coste para la EA fue de 100.000 millones de dólares. Sólo superada por las enfermedades vasculares y el cáncer.

No son numerosos **los estudios de costes en EA** y vamos a revisar a continuación los más relevantes.

- Hu³⁵, en 1986, publica un estudio basado en prevalencia y sobre 44 pacientes, 25 institucionalizados y 19 residentes en la comunidad. En el primer grupo estimó los costes en las residencias de los cuidados informales y los servicios sociales; en el segundo grupo, el coste de cuidados formales e informales. Eran pacientes con EA y demencias relacionadas, como la demencia vascular.
- El estudio de Hay y Ernst³⁶, en 1986, estuvo basado en incidencia. Usó datos de otras fuentes y sólo demencia tipo EA. En 1994 actualizan²⁸ sus datos e incluyen el coste de la mortalidad prematura. Cuantifican también el coste del diagnóstico.

- Rice y cols.³⁷, en 1993, cuantifican costes sobre datos de 94 casos de EA en residencias y 93 en domicilios, basándose en prevalencia.
- Weinberger³⁸, en un estudio de 1993, estima el coste del cuidado para personas con demencia y residentes en la comunidad, sobre una muestra de 141 cuidadores.
- El estudio de Stommel³⁹, en 1989, cuantifica el coste para las familias en el cuidado en el domicilio, incluyendo el de tipo informal, sin incluir los costes por hospitalización e institucionalización.
- Souêtre⁴⁰, para Francia en 1991, valora el impacto de la severidad sobre el coste. Se basa en la prevalencia y en una muestra de 51 casos de EA.
- Wimo³³ determina los costes para Suecia en 1991. Estudio basado en prevalencia y sobre revisión de otros estudios, incluyendo costes directos y por pérdida de ingresos.
- Ostbye³¹ determina, para Canadá y en 1991, los costes de demencia en la comunidad y los institucionalizados, basándose en el *Canadian Study of Health & Aging*; incluye cuidados informales en la comunidad. Cuantifica el coste total para el país, sin determinar por persona.
- Gray⁴¹ basa su estudio de coste anual para los pacientes en Gran Bretaña y por EA, en 1993, para cuidados formales e informales y por una revisión de estudios publicados.
- En nuestro país el estudio de Boada y cols.⁴² se realizó entre pacientes no institucionalizados, incluyendo costes sanitarios y sociales. En el de Gutiérrez se estima para el País Vasco y desde información de bases de datos⁴³.

Cuando se averigua, en todos los estudios es notable la diferencia de coste según los grados de afectación en la EA. Se evidencia en un estudio español⁴² y en otros que también lo han analizado^{29,44,45}.

Entre las enfermedades neurológicas más prevalentes, en el trabajo de Gray y cols.⁴¹, se comparan en el Reino Unido los costes anuales en millones de libras en 1991 y entre la EA (1.039), el ictus (791), la epilepsia (130), la esclerosis múltiple (34) y la migraña (26). La diabetes suponía 623 millones de libras esterlinas. Conocida la repercusión de la EA sobre la economía en general y los sistemas de salud en particular, se cuestiona también la importancia de la enfermedad de Alzheimer entre otras enfermedades muy costosas y prevalentes. Hasta ahora se acepta que ocupaba el tercer lugar en la escala de gasto sanitario, después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer²⁸. En 1987 la Oficina de Evaluación Tecnológica de Estados Unidos ya llamó la atención sobre la importancia económica de la EA y que su impacto podía superar al del gasto por enfermedades cardiovasculares y el cáncer⁴⁶. Lowin, en 2001, en una revisión de la literatura⁴⁷, compara, para el Reino Unido y en millones de libras, el coste por EA (7.060), por enfermedades cardíacas (4.050), por cáncer (1.600) y por el ictus (3.200). Y lo que comprobó también fue que la inversión en investigación para la EA suponía el 57% de la del ictus, el 10% de la realizada en cardiopatías y el 30% de la dedicada al cáncer. Deberán confirmarse estos datos por otros estudios, para esperar cambios de actitud y conceder a la EA el impacto presente que ya tiene sobre la sociedad.

Análisis sociosanitario y cálculo de costes de la enfermedad de Alzheimer en La Rioja

Es en este marco donde situamos el estudio de la repercusión económica y social de la enfermedad de Alzheimer en la Comunidad Autónoma de La Rioja. Hemos querido situar la problemática de esta enfermedad en la relación del envejecimiento de las personas con la demencia y del envejecimiento poblacional con la enfermedad de Alzheimer y el consecuente riesgo para el sistema sociosanitario y las familias.

Es un estudio descriptivo sobre costes basados en la prevalencia y sobre la carga familiar no económica de la enfermedad de Alzheimer en la Comunidad Autónoma de La Rioja, en el año 2000.

La muestra fue de 180 personas con EA; de ellas, 120 que vivían en la comunidad y 60 en residencia. De los residentes en la comunidad, 60 procedían de la ciudad de Logroño y otros 60 vivían en el medio rural. En cada uno de todos los grupos la mitad estaban afectados en grado leve-moderado y la otra mitad en severo.

Principales resultados sociosanitarios

En Atención Primaria

En la atención médica en el seguimiento hubo más número de visitas dedicado en los pacientes afectados en grado leve-moderado (8,8) que en los pacientes en grado severo (16,3).

En atención especializada

El 70% se diagnosticó en grado moderado. De los 60 casos diagnosticados, fueron tratados farmacológicamente 46 (el 30% con calcioantagonistas y a un tercio de los casos que podía tomar IACE no se le indicaron). Recibieron información suficiente el 29,7% de las familias.

En residencia asistida

El motivo principal de institucionalización fue el vivir solo, seguido de la mala salud del cuidador. En un 61% su referencia principal era un familiar en primer grado y la familia pagaba el importe de su institucionalización en el 83,4% de los casos. En el 74% del que recibía visitas, éstas eran sus familiares directos.

En atención hospitalaria por comorbilidad

Presentaron delirio el 33,3% de los casos con EA y el 10% de los casos control y sin demencia. La estancia media fue de 11,5 días para los casos con EA leve-moderada, de 22,2 para los de grado severo y de 10,4 días en los controles sin EA.

Atención no médica de los pacientes que viven en la comunidad

Vivían con sus familiares en primer grado el 84,3%, y el cuidador principal era un familiar directo en el 88,7%. Presentaban alteraciones de conducta el 61,7%, y acudían a un centro de día el 13%. Recibían ayuda formal el 36,5%, con una media semanal de 12,45 horas. La ayuda media informal fue de 14,8 horas por día. Realizaron cambios en el trabajo el 41,7% de los cuidadores que trabajaban.

Medida de la carga familiar no económica

El 64,3% de los cuidadores principales era mujer. De entre los cuidadores, definían su salud subjetiva como buena en el 57,4% y regular el 27%; la salud comparada era peor para el 35,7% e igual en el 52,2% de los cuidadores. Tenían relación con grupos de autoapoyo el 9,6% y con la asociación específica para la EA el 21,75%. El 49,6% de los cuidadores valoraba que el cuidado de su familiar había repercutido en su salud física, y el 75,7% en la psíquica. Se había resentido su relación con la familia y/o amigos en el 48,7%, y el 67,8% de los cuidadores refería no haber recibido información suficiente. Además, el 65,2% había quedado sin su tiempo libre.

La carga media global en el test de la carga del cuidador de Zarit fue de 26,33 o ligeramente moderada, con una mayor carga percibida en los de medio urbano que en el rural y sin relación con el grado de enfermedad. En relación con la carga global, el 60,3% de los cuidadores encuestados la expresa como mucha.

Tabla 1 Relación directa de algunas variables con el grado de enfermedad

Variable	Significación estadística
MMSE en residencia	$p < 0,001$
Índice Katz en residencia	$p < 0,001$
Gasto ortopedia en residencia	$p = 0,01$
Funcionalidad básica en hospitalizados	$p < 0,001$
Estancia hospitalaria	$p = 0,045$
Edad paciente en comunidad	$p = 0,002$
Índice Katz en comunidad	$p < 0,001$
Ayuda formal en domicilio	$p = 0,013$
Ayuda informal en domicilio	$p = 0,005$
Cambios en trabajo del cuidador	$p = 0,011$
Gasto en farmacia y ortopedia en comunidad	$p < 0,001$
Visitas a Urgencias desde la comunidad	$p = 0,04$
Pérdida tiempo libre	$p < 0,001$
Carga global de Zarit	$p = 0,01$

En la tabla 1 se resumen los principales datos de algunas variables en relación directa con el grado de enfermedad, y en la tabla 2 el papel de la familia en la atención de las personas con EA.

Tabla 2 Papel de las familias en la atención de la enfermedad de Alzheimer

Variable	Valor
Cuidado previo a institucionalización	60,8%
En institución reciben visitas de familia	74,0%
Pago residencia	83,4%
Vivían en comunidad con familia	84,3%
Eran sus cuidadores en comunidad	88,7%
Cambios en trabajo de los que trabajaban	41,7%
Cuidador principal familiar mujer	64,3%
Repercusión en salud física cuidador	49,6%
Repercusión en salud psíquica	75,7%
Resentidas sus relaciones	48,7%
No tiene tiempo libre	65,2%
Escala de Zarit	Ligera-moderada
Carga global de Zarit	60,4% mucha
Tiempo diario en cuidado informal	14,8 horas

Resultados de los costes de la enfermedad de Alzheimer en La Rioja

De los costes del diagnóstico de la EA

Para una media de 335,80 euros, resultó un 15,6% más costoso en el medio rural (347,70) que el urbano (301,70).

Del coste por diagnóstico/seguimiento médico y por hospitalización del paciente en la comunidad

De un total común anual de 794,50 euros, el coste incremental en hospitalización por padecer EA fue de 622,52 euros. Por grados, 493,75 euros en el leve-moderado y 1.173,93 en el severo. Por hábitat, 767,58 euros en el urbano y 811,65 en el rural.

De los costes asistenciales en residencia asistida

Para una media sin diferenciar de 13.962,55 euros, el grado severo supuso sólo un 1,8% más costoso que el grado leve-moderado.

De los costes sociosanitarios anuales en los pacientes en la comunidad

En el grado leve-moderado alcanza los 15.115,22 euros y 19.188,98 en el severo, lo que supone el 27% más. Para ese apartado el concepto del cuidado informal supuso el 74,7% del total. Sin apenas diferencia de gasto al considerarlo por hábitat. El gasto en farmacia era el 5,8% del coste total de este apartado.

Coste de la EA por componentes de gasto y hábitat

No hubo diferencias importantes entre los componentes que más coste suponían (tabla 3).

Tabla 3 Coste de la enfermedad de Alzheimer por sus componentes de gasto y hábitat (en euros)

Concepto	Urbano	Rural	Total
Diagnóstico	301,70	348,70	335,80
Diagnóstico (1) y seguimiento en año	145,06	189,13	171,98
Hospitalización	622,52	622,52	622,52
Residencia	13.962,00	13.962,00	13.962,00
Sociosanitarios en Comunidad	16.626,56	17.337,84	No
(1) Se aplica 1/10 del total por ser coste al año.			

Coste de la EA por sus componentes de gasto y grado de afectación

Aumenta para el grado severo en todos sus componentes (tabla 4). En la tabla 5 se recogen algunos estudios que relacionan la evolución de grado de afectación con el coste de la enfermedad.

Tabla 4 Coste de la enfermedad de Alzheimer por sus componentes de gasto y grado de afectación (en euros)

Concepto	Leve-moderado	Severo
Diagnóstico (1) y seguimiento	148,60	195,99
Hospitalización	345,15	977,94
Residencia	13.838,80	14.085,99
Sociosanitario en comunidad	15.115,22	19.118,98
(1) Se aplica 1/10 del total por ser coste al año.		

Tabla 5 Relación entre severidad y coste anual de la EA

Autor y referencia	Grado leve	Grado moderado	Grado severo
Boada ⁴²	2.119.889 pesetas	2.723.159 pesetas	3.676.707 pesetas
Leon ²⁹	18.408 \$	30.096 \$	36.132 \$
Souêtre ⁴⁵	26.464 libras	41.000 libras	54.372 libras
Hux ⁴⁴	9.451 \$ canadienses	16.054 \$ canadienses	36.794 \$ canadienses
Kronborg ⁵⁰	93.000 DKK (1)	138.000 DKK	206.000 DKK
(1) Coronas danesas.			

Coste anual de la EA en la Comunidad autónoma de La Rioja por paciente y grado y para toda la población

Los datos a los que se ha llegado en nuestro estudio, para el coste de caso de EA, y diferenciando por grados, así como el importe para todos los casos de la población estudiada, quedan reflejados en la tabla 6. Sabiendo que son valores ponderados, desglosados de los costes totales, los sanitarios son el 20,31%, el 29,72% los de institucionalización y los imputados a los gastos en la comunidad y no sanitarios suponen el 49,96%. En el grado LM esos mismos conceptos son de 18,49%, 20,77% y 60,72%, respectivamente. En el grado S el capítulo sanitario es el 21,53%, el institucional 41,77% y el de la comunidad 36,69%. Al pasar de grado LM a S los costes sanitarios aumentan 31,69%, los correspondientes a la institucionalización 127,52% y los correspondientes a la comunidad no sanitarios disminuyen el 31,64%. Para un coste total, sin diferencia de grado, de 19.773,86 euros al año por paciente, el grado S supera al LM en 13,13%.

Tabla 6 Coste total de la enfermedad de Alzheimer por paciente y año (en euros)

	Sin diferenciar por grado de EA	Leve-moderado	Severo
Costes sanitarios	794,50 (4,81%)	493,70 (3,23%)	1.173,90 (6,8%)
Residencia (ponderación por el número de pacientes ingresados en residencias)	5.876,84 (35,50%)	3.764,15 (24,66%)	8.564,28 (49,61%)
En comunidad (ponderación por el número de pacientes que viven en domicilio)	9.880,67 (59,69%)	11.003,88 (72,10%)	7.522,08 (43,58%)
Coste total	16.552,01	15.261,78	17.260,29

Así, el coste por paciente, en nuestro estudio, se estimó en:

- Sin diferencia de grado: 16.552,01 euros o 2.754.088,90 pesetas.
- En el grado LM: 15.261,78 euros o 2.539.407,50 pesetas.
- En el grado S: 17.260,29 euros o 2.871.939,60 pesetas.

Tabla 7 Coste de la enfermedad de Alzheimer en La Rioja (en euros)

Concepto de coste				
Coste por paciente	Coste total	Coste por habitante	Porcentaje sobre PIB	Porcentaje gasto salud
16.552,01	34.957.845	132,60	0,74%	0,81%

Los costes totales de la enfermedad de Alzheimer en la Comunidad Autónoma de La Rioja, considerando al total de pacientes, ascenderían a 34.957.845 euros anuales en el 2000. Conforme a la epidemiología de la enfermedad, y aplicando las proporciones debidas, los costes correspondientes a los pacientes de grado LM ascienden a unos 19,5 millones de euros, y los de los pacientes S, a unos 15,5 millones de euros.

Sobre el PIB en La Rioja para el año 2000, de 787.000 millones de pesetas⁴⁸, el coste de la EA supuso el 0,74%.

Dado que el coste sanitario fue el 4,81% del total, ese capítulo económico alcanzaría los 1.681.472,3 euros en La Rioja. Lo que representó el 0,81% de los 206,69 millones de euros del gasto de funcionamiento de los servicios sanitarios en La Rioja en el año 2000⁴⁹.

Para los 263.644 ciudadanos en La Rioja, en el año 2000, el reparto de lo que supone el coste de la EA por ciudadano, con los datos obtenidos, es de 132,6 euros (22.062 pesetas) al año (tabla 7).

En la tabla 8 se presentan algunos estudios de coste por paciente y por habitante, incluyendo nuestros datos.

Tabla 8 Coste económico de la enfermedad de Alzheimer en cuatro países, en dólares americanos de 1993 y en un año⁵¹, comparando con nuestro estudio

País	Año	Coste por paciente	Coste por habitante
Estados Unidos	1991	46.700	300
Canadá	1991	13.200	140
Suecia	1991	22.200	400
Reino Unido	1995	6.660	50
España - La Rioja (1)	2000	16.552	132,6
(1) En euros.			

Bibliografía

1. Fries JF: Aging, natural death, and the compression of morbidity. *N Engl J Med* 1980; 303:130-135.
2. *The ageing of the world's population*. Division Department of Economic and Social Affairs, United Nations Secretariat. <http://www.un.org/esa/socdev/ageing/agewpop.htm>. Consultado el 17 de febrero de 2002.
3. IMSERSO: *Mayores: Datos estadísticos*. http://www.seg-social.es/imserso/mayores/docs/i0_maydest0esp.hatm. Consultado el 30 de septiembre de 2002.
4. INE: <http://www.ine.es/escifesp/escif01.html>. Consultado el 30 de septiembre de 2002.
5. Ramalle Gómara E, González Martínez MA, Lezaun Larumbe ME: Evolución de los indicadores demográficos en La Rioja. *Bol Epid Rioja* 1995; 83:511-515.
6. Riggs JE: Changing demographics and neurologic disease in the elderly. *Neurol Clin* 1996; 14:477-486.
7. Gil de Gómez Barragán MJ, Ferrús Ciriza J, Fernández Suárez F, y cols.: *Salud percibida y capacidad funcional de las personas de 65 y más años de La Rioja, 1995* (no publicado).
8. Vinuesa J: ¿Alarmismo demográfico? *Revista de Libros* 2002; 63:28-33.
9. Burns R, Eisdorfer C, Gwyther L, y cols.: Caring for the caregiver. *Patient Care* 1996; 30:108-128.
10. National Alliance for Caregiving & AARP: *Family caregiving in the US: Findings from a national survey*. Bethesda, NAC, 1997.
11. Mohide EA: Informal care of community-dwelling patients with Alzheimer's disease: Focus on the family caregiver. *Neurology* 1993; 43(supl.):S16-S19.
12. Chenoweth B, Spencer B: Dementia: The experience of family caregivers. *Gerontologist* 1986; 26:267-272.
13. Abellán García A (coord.): *Envejecimiento en España. Manual estadístico sobre el envejecimiento de la población*. Fundación Caja de Madrid, 1996.
14. Serra-Mestres J, López-Pousa S, Boada M, Alberca R: *Modelos de asistencia sociosanitaria para enfermos con demencia*. Barcelona: Prous Science, 1997.
15. Grad J, d'Alarcon, Sainsbury P: *An evaluation of the effects of caring for the aged at home. Psychiatric Disorders in the aged*. WPA Symposium, Manchester, 1965.
16. Pearlín LI, Mullan JT, Semple SJ, Skaff MM: Caregiving and stress process: an overview of concepts and their measures. *Gerontologist* 1990; 30:583-594.
17. George LK, Gowther LP: Caregiver well-being: a multidimensional examination of family caregivers of demented adults. *Gerontologist* 1986; 31:65-75.
18. Morris RG, Morris LW, Britton PG: Factors affecting the emotional wellbeing of the caregivers of dementia sufferers. *Br J Psychiatry* 1988; 62:173-179.
19. Muñoz-Cruzado P, Barba M: Necesidades y riesgos de los cuidadores de ancianos dementes. *Geriatrka* 1993; 9:407-410.
20. Schulz R, O'Brien AT, Bookwala J, Fleissner K: Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: prevalence, correlates, and causes. *Gerontologist* 1995; 35:771-791.
21. Pratt CC, Schmall VL, Wright S, Cleland M: Burden and coping strategies of caregivers to Alzheimer's patients: Special issue: the family and health care. *Family relations. J Appl Fam Child Studies* 1985; 34: 355-364.
22. Livingston G, Manela M, Katona C: Depression and other psychiatric morbidity in carers of elderly people living at home. *Br Med J* 1996; 312(20):153-156.

23. Philip I, McKee KL, Meldrum P, y cols.: Community care for demented and no demented elderly people: a comparison study of financial burden, service use, and unmet needs in family supporters. *Br Med J* 1995; 310(10):1503-1506.
24. Grafström M, Winblad B: Family burden in the care of the demented and nondemented elderly: a longitudinal study. *Alzh Dis Assoc Disord* 1995; 9:78-86.
25. Reese DR, Gross AM, Smalley DL, Messer SC: Caregivers of Alzheimer's Disease and stroke patients: immunological and psychological considerations. *Gerontologist* 1994; 34:534-540.
26. Simons LA, McCallum J, Friedlander Y, Simons J: Healthy ageing is associated with reduced and delayed disability. *Age & Ageing* 2000; 29:143-148.
27. Badía X, Rovira J: *Evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Luzán 5, S. A. Ediciones, 1994.
28. Ernst RL, Hay JW: The US economic and social costs of Alzheimer's disease revisited. *Am J Public Health* 1994; 84:1261-1264.
29. Leon J, Cheng CK, Neumann PJ: Alzheimer's disease care: costs and potential savings. *Health Aff* 1998; 17:206-216.
30. Chiu L, Tang KY, Liu YH, y cols.: Cost comparisons between family-based care and nursing home care for dementia. *J Adv Nurs* 1999; 29(4):1005-1012.
31. Ostbye T, Croose E: Net economic costs of dementia in Canada. *Can Med Assoc J* 1994; 151(10):1457-1464.
32. Koopsmanschap MA, Polder JJ, Meerding WJ, Bonneux L, van der Mas PJ: Costs of Dementia in the Netherlands. En: Wimo A, Jönsson B, Karlsson G, Winblad B (eds.): *Health Economics of Dementia*. Chichester: John Wiley & Sons, 1998; 207-216.
33. Wimo A, Karlsson G, Sandman PO, Corder L, Winblad B: Costs of illness due to dementia in Sweden. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996; 12:857-861.
34. Max W: Cost of illness of dementia. En: Wimo A, Jönsson B, Karlsson G, Winblad B (eds.): *Health Economics of Dementia*. Chichester: John Wiley & Sons, 1998; 197-206.
35. Hu T, Huang L, Catwright W: Evaluation of the costs of caring for the senile demented elderly: a pilot study. *Gerontologist* 1986; 26:158-163.
36. Hay JW, Ernst RL: The economic costs of Alzheimer's disease. *Am J Public Health* 1987; 77:1169-1175.
37. Rice DP, Fox PJ, Max W, y cols.: The economic burden of Alzheimer's disease care. *Health Affairs* 1993; 12:165-176.
38. Weinberger M, Gold DT, Divine GV, y cols.: Expenditures in caring for patients with dementia who live at home. *Am J Public Health* 1993; 83:338-341.
39. Stommel M, Collins CE, Given BA: The costs of family contributions of the care of persons with dementia. *Gerontologist* 1994; 34:199-205.
40. Souëtre EJ, Quing W, Vigoureux I, y cols.: Economic analysis of Alzheimer's disease in outpatients: impact of symptom severity. *International Psychogeriatrics* 1995; 7:115-122.
41. Gray A, Fenn P: Alzheimer's disease: the burden of the illness in England. *Health Trends* 1993; 25:31-37.
42. Boada M, Peña-Casanova J, Bermejo E, y cols.: Coste de los recursos sanitarios de los pacientes en régimen ambulatorio diagnosticados de enfermedad de Alzheimer en España. *Med Clín* 1999; 113:690-695.
43. Gutiérrez Iglesias MA: Impacto de los fármacos anticolinesterásicos en los costes de la enfermedad de Alzheimer y análisis de costes en el País Vasco. *Neurología* 2000; 15(supl. 4):52-59.

44. Hux MJ, O'Brien BJ, Iskedjian M, y cols.: Relation between severity of Alzheimer's disease and costs of caring. *Can Med Assoc J* 1998; 159:457-565.
45. Souëtre E, Thwaites RM, Yearley HL: Economic impact of Alzheimer's disease in the United Kingdom: cost of care and disease severity for non-institutionalised patients with Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1999; 174:51-55.
46. Office of Technology Assessment: *Losing a million minds; confronting the tragedy of Alzheimer's disease and other dementias*. Washington DC: Government Printing Office, 1987. Pub. núm. OTA-BA-323.
47. Lowin A, Knapp M, McCrone P: Alzheimer's disease in the UK: comparative evidence on cost of illness and volume of health services research funding. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 12:1143-1148.
48. INE: *Contabilidad Nacional*.
49. *La Rioja 2000 en cifras*. Gobierno de La Rioja. Consejería de Hacienda y Economía.
50. Kronborg C, Sogaard J, Hansen E, y cols.: The cost of dementia in Denmark: the Odense Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10:295-304.
51. Wimo A, Ljunggren G, Winblad B: Costs of dementia care: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 841-856.