

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
GUANTANAMO

**ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.  
ACTUALIZACION.**

*Dra. Aracelis García Pérez<sup>1</sup>, Dra. Rosa Amelia Fuentes Prats<sup>2</sup>, Dra. Maritza Fernández Ortega<sup>1</sup>, Dra. Marlene Torres Quiala<sup>1</sup>, Dra. Sara Pura Terrado Quevedo<sup>3</sup>.*

**RESUMEN**

La necesidad de actualización y utilización de la informática médica, así como la posibilidad de contribuir a la formación cultural integral y al desarrollo de habilidades cognoscitivas, constituye una verdad insoslayable de la educación cubana. A esto se suma el incremento del número de estudiantes en nuestras aulas universitarias en las carreras de Medicina y Enfermería y la escasez de literatura que aborde integralmente el tema de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad neurodegenerativa que constituye la causa más frecuente de demencia en personas ancianas, cuyos estudios epidémicos indican un aumento en su incidencia en los últimos años. Se exponen aspectos actualizados acerca de su prevención, diagnóstico, factores de riesgo, etapas y tratamiento.

**Palabras clave:** ENFERMEDAD DE ALZHEIMER/ epidemiología; ENFERMEDAD DE ALZHEIMER/prevención y control.

**INTRODUCCION**

El 25 de Noviembre 1902, en Alemania, una mujer de 51 años llamada Agustine D. fue llevada a un hospital psiquiátrico por su esposo. Aunque ella no tenía antecedente patológico familiar de psicosis, sí presentaba problemas serios con su memoria. En noviembre 1904, ella estaba recluida en un hospital, y en octubre de 1905 ya adoptaba una posición fetal y había perdido la capacidad para hablar.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> *Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Asistente, Facultad de Ciencias Médicas, Guantánamo.*

<sup>2</sup> *Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Instructor, F. C. M., Guantánamo.*

<sup>3</sup> *Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Asistente, F.C.M., Guantánamo.*

¿Qué tenía esa mujer?, se preguntaba el médico alemán Alois Alzheimer (1864-1915). Después de fallecida Agustine D., Alzheimer obtuvo el cerebro y la médula espinal de ella, los cuales fueron transportados unos 95 km hasta donde estaba el médico. Estos órganos fueron preparados y examinados más de 250 veces. Encontró que el cerebro tenía un aspecto salpicado con masas de color marrón, en forma de placas innumerables, las cuales variaban en masa, tamaño, forma y textura, y que recordaban hilos entrelazados.

Alzheimer y el científico Penisini lograron obtener fotos de estas estructuras conectando una cámara lúcida al microscopio. Por primera vez, Alois compartió los resultados de sus estudios de cinco años con otros científicos, quienes los consideraban sin importancia. Kreplin y Sigmund Freud fueron los únicos que mostraron interés por estas investigaciones; más tarde, Alois Alzheimer estableció un vínculo entre la demencia y las placas encontradas en la necropsia, lo cual constituyó evidencia sólida para establecer una relación entre las alteraciones neuropatológicas y psicológicas. Así quedó establecida la enfermedad de Alzheimer.<sup>1-4</sup>

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia entre las personas ancianas. Se trata de una alteración neurodegenerativa, que suele aparecer a partir de los 65 años, aunque también puede presentarse en más jóvenes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió esta enfermedad como una dolencia degenerativa cerebral primaria, de causa desconocida. Cuando una persona padece la enfermedad de Alzheimer, experimenta cambios microscópicos en el tejido de ciertas partes de su cerebro y una pérdida, progresiva, pero constante, de una sustancia química, vital para el funcionamiento cerebral, llamada acetilcolina. Esta sustancia permite que las células nerviosas se comuniquen entre ellas, a la vez que está implicada en actividades nerviosas superiores, como el aprendizaje, la memoria y el pensamiento.

Los estudios epidémicos indican un aumento de la incidencia de esta enfermedad, diagnosticada por vez primera en 1906. Según estimaciones globales, hay unos 12 millones de afectados en todo el mundo, de los cuales 7 se ubican en sociedades industrializadas, pero esto es sólo el principio: Se calcula que en el año 2040, sólo en Estados Unidos habrá 14 millones de enfermos, a no ser que se encuentre una forma más eficaz de prevención.

China, India y Latinoamérica experimentarán el mayor crecimiento de enfermos de Alzheimer; en estos países se encontrará el 70 por ciento de los afectados de todo el mundo. En realidad, la EA constituye una consecuencia del envejecimiento poblacional. La prevalencia en la población de más de 65 años es del 5-10 por ciento, y esta cifra aumenta hasta el 50 por ciento en los mayores de 85 años. Sin embargo, también se han diagnosticado casos entre personas de menos de 50 años. En España, dentro de 10 años, el 9 % de la población superará los 75 años. En la actualidad, hay 500 000 españoles con enfermedad de Alzheimer. Todos estos datos explican por qué esta enfermedad recibe el apelativo de epidemia del siglo XXI. De hecho, pronto superará

en incidencia a otras enfermedades como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, o el SIDA.

Teniendo en cuenta que esta enfermedad no sólo afecta a la persona que la padece, sino que repercute en quienes le rodean, y que se registra un incremento en su incidencia en los últimos años, mientras más conozcan acerca de ella los médicos, enfermeras, trabajadores sociales y personal encargado del cuidado del enfermo, más se podrá prevenir o minimizar sus manifestaciones.<sup>4</sup>

## **DESARROLLO**

### **CAUSAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

En la actualidad no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual se desarrollan en el organismo los procesos de la enfermedad. Los investigadores, a pesar de sus múltiples esfuerzos, aún no han encontrado la explicación para el desarrollo anómalo de la proteína amiloide, la productora de los nudos y placas que originan la enfermedad, aunque se manejan varias hipótesis.<sup>2</sup>

**Hipótesis amiloide:** Según esta idea, la proteína precursora de amiloide (conocida por sus siglas en inglés APP) es la que causa la aparición de la placa senil. Este depósito anormal de amiloide sería tóxico para las neuronas e induciría su muerte.

**Hipótesis de la proteína Tau:** Otros autores opinan que la anomalía tiene su origen en la proteína Tau, una sustancia fundamental para crear el esqueleto de la célula (citoesqueleto). La proteína Tau alterada produciría una degeneración neuronal, con estructuras características, los ovillos o nudos neurofibrilares. Según esta hipótesis, los depósitos de amiloide serían una alteración secundaria.

**Hipótesis de la acetilcolina:** El comienzo de la enfermedad, para otros científicos, se sitúa en una disminución de la acetilcolina, especialmente en la región del hipocampo, aunque después se generalizaría en todo el cerebro.

**Hipótesis de la "cascada de amiloide":** más recientemente, se ha planteado como hipótesis de la causa de la enfermedad la aparición de una alteración en los genes que producen la proteína precursora de amiloide, la proteína Tau, la synucleína y la presenilina 1 y 2. Todas estas alteraciones actuarían sobre la proteína beta amiloide, el desencadenante último de la muerte de las neuronas cerebrales. Este proceso dividiría a las enfermedades neurodegenerativas en dos grandes grupos: las causadas por el efecto de la proteína synucleína, y las de la Tau. Las de la synucleína (synucleinopatías) tendrían una representación en la enfermedad de Parkinson; en

cambio, la mutación de la proteína Tau estaría asociada con la enfermedad de Alzheimer, englobada en las denominadas taupatías.<sup>2,3</sup>

**Hipótesis del calcio:** algunas investigaciones se han centrado en los desequilibrios en el nivel de calcio que presentan los enfermos de Alzheimer. El exceso de calcio puede comportar la destrucción de las células nerviosas.

**Hipótesis vírica:** existen incluso trabajos encaminados a demostrar un origen vírico de la enfermedad; la existencia de un agente patógeno externo causaría los cambios en el tejido cerebral, aunque todavía no hay datos que lo demuestren.

### ¿Qué sucede en el cerebro?

La enfermedad de Alzheimer se manifiesta por cambios neuropatológicos en el tejido cerebral. Concretamente, se produce la proteína amiloide en exceso, lo que causa los llamados ovillos o nudos neurofibrilares y placas seniles o neuríticas, en ciertas regiones del cerebro, como la corteza o el hipocampo.

Estos nudos y placas dañan las zonas cerebrales que regulan los procesos de la memoria, el aprendizaje y el razonamiento. Diversas técnicas de imagen pueden servir para determinar la aparición de estos cambios cerebrales y completar el diagnóstico de la enfermedad, que suele realizarse, generalmente, a partir del historial médico del paciente y de los síntomas presentados.

Entre las pruebas más frecuentemente empleadas para observar los cambios en el cerebro se destacan la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (conocida por su acrónimo inglés, PET) y una combinación de ambas.

Con la RM se visualiza la forma y la estructura del cerebro; se utiliza la resonancia magnética para medir el volumen cerebral y, más específicamente, del hipocampo, una zona en la que suelen aparecer los nudos característicos de Alzheimer.

Con la PET se pueden detectar los primeros cambios en el tejido cerebral, incluso antes de que aparezcan los síntomas visibles (como el deterioro de la memoria). La PET también puede servir para observar cómo responden las distintas áreas del cerebro ante actividades como leer, escribir, hablar o escuchar; por eso resulta tan útil en la investigación del cerebro.<sup>2-4,6</sup>

## **FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Es difícil determinar quién va a desarrollar la enfermedad de Alzheimer, puesto que se trata de una alteración compleja, de causa desconocida, en la que, al parecer,

intervienen múltiples factores. He aquí algunos de los elementos que pueden aumentar las probabilidades de padecer esta enfermedad.<sup>3</sup>

**Edad:** suele afectar a los mayores de 60-65 años, pero también se han dado casos entre menores de 40. La edad media de diagnóstico se sitúa en los 80, puesto que se considera que el mal de Alzheimer es una enfermedad favorecida por la edad.

**Sexo:** las mujeres la padecen con más frecuencia, probablemente, porque viven más tiempo.

**Razas:** afecta por igual a todas las razas.

**Herencia familiar:** la enfermedad de Alzheimer familiar, una variante de la entidad que se transmite genéticamente, supone el 1 % de todos los casos. No obstante, se estima que el 40 % de los pacientes con EA presentan antecedentes familiares. Si existen estos antecedentes en la familia, el riesgo de sufrir la enfermedad es entre 2 y 7 veces superior, respecto a los que no tienen el historial familiar.

**Factor genético:** se conocen algunos de los elementos genéticos que podrían estar relacionados. Varias mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide (APP), o en el de las presenilinas 1 y 2. También, podría asociarse con mutaciones en el gen de la apolipoproteína E (ApoE). Esta proteína está implicada en el transporte y eliminación del colesterol. De todas las formas que presenta el gen de la ApoE, se ha comprobado que la ApoE-4 pudiera ser la más influyente, aunque la enfermedad también aparece en sujetos que no tienen la ApoE-4. Recientemente, un equipo de científicos canadienses de la Universidad de Toronto ha hallado una nueva proteína que podría estar implicada en la EA. La proteína recibe el nombre de nicastrina, inspirado en la ciudad italiana de Nicastro, cuyos residentes participaron en un ensayo sobre esta enfermedad. Según estas investigaciones, la nicastrina activaría la producción del amiloide beta.<sup>2,3</sup>

**Factores medioambientales:** en investigaciones iniciales se había estudiado una posible relación entre la presencia de elevadas concentraciones de aluminio en el tejido cerebral de pacientes con la enfermedad de Alzheimer y el desarrollo de esta enfermedad. Sin embargo, todavía no se ha encontrado ningún dato concluyente sobre esta relación. Otro factor estudiado es el del tabaco, que los últimos estudios han mostrado como un claro factor de riesgo. Al parecer, fumar eleva hasta cuatro veces las probabilidades de sufrir la neurodegeneración. Las dietas grasas parecen, también, favorecer la aparición de la EA, quizá por la supuesta relación con la Apo E-4; se estima que una dieta alta en grasas eleva en unas siete veces la probabilidad de sufrir la enfermedad. Por otra parte, pertenecer a una familia numerosa también parece influir en el riesgo de Alzheimer; según científicos de la Universidad de Washington, cada hermano o hermana aumenta el riesgo en el 8 %.<sup>2,4-8</sup>

## **ETAPAS CLINICAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

El curso de la enfermedad de Alzheimer varía de una persona a otra. Hablar de una clasificación en etapas resulta útil solamente con el fin de aclarar algo más en cuanto a su desarrollo de la misma, propiciar una mejor calidad de vida y adelantarse a lo que va a suceder.

En realidad, no hay un orden ni tiempo preciso de cada una de las etapas, ni en qué preciso momento se pasa de una fase a otra. El tiempo de vida de las personas es también difícil de predecir, ya que esto depende de muchos factores, entre ellos el grado de deterioro que se tenga, así como del cuidado que se proporcione al enfermo.<sup>1-</sup>

4

### **Primera etapa:**

Esta primera etapa tiene una duración aproximada de 2 a 5 años; en ella se observa un paulatino deterioro en la memoria. La persona se olvida de eventos recientes, a pesar de haber transcurrido sólo 10, 15 ó 20 minutos de haber ocurrido.

El paciente puede no recordar que ya comió u olvidar la conversación que tuvo con su hijo minutos antes. Asimismo, la percepción espacial se ve disminuida, lo mismo que la memoria, la cual se afecta en cuanto al tiempo y el espacio.

En la persona empieza a surgir una típica desorientación espacial, al no reconocer bien el lugar donde está. Así, es muy común que la persona no recuerde cómo llegar a las tiendas que siempre ha frecuentado, saber dónde está el banco al que siempre ha ido, qué dirección tomar para ir a la iglesia a la que asiste todos los domingos, o bien, qué camino tomar para regresar y llegar de vuelta a casa. Otros ejemplos son el no recordar la fecha, ni el día ni el mes en que vive, no saber la hora que es o creer que, aunque es de mañana, para él o ella ya es de noche, o viceversa.

Del mismo modo surgen otros detalles, como son una disminución en la concentración y una fatiga cada vez más notoria. Se presentan cambios de humor y síntomas de depresión con apatía; ésta puede ser el primer indicio de la enfermedad, con pérdida de iniciativa y falta de interés. Junto a ello, la persona se comienza a notar inquieta, demuestra agitación y ansiedad. Es muy común que estos últimos síntomas ocurran al atardecer o durante la noche, lo cual es un problema para quienes cuidan de ellos. Y, aunque no se sabe con exactitud la causa de la inquietud o agitación nocturna, se puede ayudar a calmar al paciente y reducir dicha ansiedad, en cierta forma, con los medicamentos.

Por otra parte, el lenguaje, las habilidades motoras y la percepción se conservan. El paciente es capaz de mantener una conversación, comprende bien y utiliza los aspectos sociales de la comunicación (gestos, entonación, expresión y actitudes) en forma aún dentro de lo normal.

## Segunda etapa:

En esta segunda etapa, todos los aspectos de la memoria empiezan progresivamente a fallar. Este estadio tiene una duración aproximada de 2 a 10 años, durante el cual ocurren importantes alteraciones de la función cerebral, con aparición de síntomas más preocupantes o que llaman más la atención. Comienzan a surgir problemas de afasia, apraxia y agnosia.

Por afasia se entiende dificultad en el lenguaje. Al paciente le cuesta trabajo hablar, hace esfuerzos para expresarse y darse a entender. Dice una palabra por otra, un "vaso" puede ser para él o ella una servilleta, o tal vez ese andar inquieto y preguntar por la puerta para poder salir significa "quiero ir al baño", y de este modo alivie la carga o presión que lleva dentro.

La apraxia se refiere a las dificultades que presenta el paciente para llevar a cabo funciones aprendidas. La persona no puede ni sabe cómo vestirse; es muy común que se ponga dos o tres medias en un mismo pie, o tal vez trate de colocarse la camiseta sobre la camisa. En el caso de las mujeres, sucede lo mismo: no logran colocarse las medias, ni la blusa, y pueden ponerse la falda al revés. Durante la alimentación, las personas con este mal no logran utilizar bien los cubiertos, y hacen uso del tenedor, el cuchillo y la cuchara en forma indistinta.

La agnosia consiste en una pérdida de la capacidad para reconocer a las personas con las que convive. Aunque esta pérdida no es total, pues de cierto modo el paciente aún reconoce ambientes familiares y conserva la orientación personal (sabe su nombre, edad, lugar de nacimiento), sus desaciertos son cada vez más frecuentes. Por otra parte, se torna descuidado en su higiene personal. Ya no se arregla como antes, se le nota sucio y descuidado, no se quiere bañar o afirma que ya lo hizo, y se enoja cuando se le recrimina.<sup>4,5</sup>

Aparecen algunos rasgos de tipo psicótico. Imagina que ve personas que no existen, escucha ruidos que nadie oye, o piensa y cree firmemente que alguien va a llegar por él. Empieza a preguntar por personas fallecidas (padre, madre, hermanos) y todas estas imágenes que pasan por su mente, realmente le inquietan. Asimismo, el embotamiento o represión de emociones, aunadas a una apatía cada vez mayor, empiezan a hacerse cada vez más evidentes.

La dependencia respecto a un cuidador es cada vez mayor. Las aficiones que tenía, las actividades sociales, de ocio y de recreo pierden totalmente su valor; se muestra aburrido, flojo, apático o somnoliento. La persona empieza a hacer actos perseverativos que rayan en lo obsesivo. Vagabundea, recorre la casa por todas partes, empieza a esculcar cajones, ordena la ropa o los papeles varias veces al día, su mirada cambia y sus ojos parecen ser dos faros que se mueven, muchas veces, en sentidos contrapuestos.

En esta etapa, resulta obvio que la capacidad para el pensamiento abstracto y la habilidad para llevar a cabo operaciones de cálculo desaparezcan por completo. No puede realizar las más sencillas operaciones, aunque sí, tal vez, recitar de memoria las tablas de multiplicar. Finalmente, en esta segunda fase puede apreciarse cierto grado de Parkinson, ya que es muy común ver movimientos bruscos de manos, brazos o pies, cuando el enfermo está, por ejemplo, sentado y dormitando.

### **Tercera etapa:**

En esta tercera y última etapa, se presenta una amplia y marcada afectación de todas y cada una de las facultades intelectuales. Los síntomas cerebrales se agravan, se acentúa la rigidez muscular, así como la resistencia al cambio postural. Pueden aparecer temblores y hasta crisis epilépticas.

El enfermo de Alzheimer no reconoce a sus familiares y llega el momento en que desconoce su propio rostro en el espejo. La personalidad que siempre acompañó a la persona desaparece por completo.

El paciente se muestra profundamente apático, pierde las capacidades automáticas adquiridas, como la de lavarse, vestirse, andar o comer, y presenta una cierta pérdida de respuesta al dolor.

Más adelante, presenta incontinencia urinaria y fecal. En la mayoría de los casos, el paciente finaliza encamado, con alimentación asistida. Por lo común, los enfermos de Alzheimer suelen fallecer por neumonía, infección viral u otro tipo de complicación.<sup>1,4,5</sup>

## **DIAGNOSTICO**

La EA constituye la tercera enfermedad en costos sociales y económicos, superada sólo por la cardiopatía isquémica y el cáncer, y la cuarta causa de muerte en los países industrializados. Estos elementos, conjuntamente con la pérdida de productividad ocupacional en los casos de inicio temprano y su costo humano, han enfocado las estrategias actuales en el diagnóstico precoz y en la búsqueda de predictores de la enfermedad.<sup>5</sup>

En los primeros años del descubrimiento de esta enfermedad los científicos siempre afirmaban que una persona tenía "probablemente" la enfermedad de Alzheimer, ya que en realidad, hasta que no se efectuaba una autopsia del cadáver, no se tenía la seguridad de que el paciente se encontraba afectado por esta entidad. Por eso, normalmente, el médico diagnostica la enfermedad con datos obtenidos sobre sus problemas de memoria y aprendizaje, a través del interrogatorio realizado al paciente y sus familiares. Los análisis de sangre y orina descartan otras posibles enfermedades que causarían demencia y, en algunos casos, también es preciso analizar el LCR. Con

una batería de pruebas neuropsicológicas y, si es preciso, pruebas de imagen, un médico especializado tiene del 80-90 % de probabilidades de diagnosticar correctamente la enfermedad.<sup>5-7</sup>

Sin embargo, los criterios para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer de uso más actual son los criterios del National Institute of Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NI NCDS-ADRDA), los que, de forma resumida, presentamos a continuación.<sup>5</sup>

### **ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PROBABLE**

1. Demencia establecida por el examen clínico y documentada por el mini examen del estado mental u otras pruebas similares.
2. Evidencia de déficit en dos o más áreas de la cognición.
3. Deterioro progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas.
4. No se presentan trastornos de la conciencia.
5. Comienzo entre lo 40-90 años, más frecuentemente después de los 65.
6. Ausencia de enfermedad sistémica y de otras enfermedades cerebrales que pudieran provocar los trastornos mencionados.

### **ENFERMEDAD DE ALZHEIMER POSIBLE**

1. Demencia establecida.
2. Variaciones en el comienzo o en el curso clínico.
3. Presencia de enfermedad sistémica o de otra enfermedad cerebral capaz de provocar demencia, pero que no se considere causa de la misma.

### **ENFERMEDAD DE ALZHEIMER DEFINIDA**

1. Presencia, además del cuadro clínico típico, de prueba histopatológica obtenida por biopsia o autopsia.

Independientemente a todo lo anterior, la depresión o ciertos síntomas depresivos, pueden ser el primer indicio de la enfermedad de Alzheimer. El ámbito de la depresión y las demencias, como el mal de Alzheimer, es un terreno poco delimitado, puesto que se trata de enfermedades que se prestan a la confusión en el diagnóstico. La depresión puede causar estados de confusión, dificultad para concentrarse y prestar

atención, aunque todos estos síntomas mejoran cuando se trata el problema de fondo. Otro de los factores que complica el diagnóstico es la coexistencia de ambas entidades. Pese a que sólo el 10 % de los enfermos de EA padecen depresión mayor, entre el 30 y el 40 % de ellos pueden sufrir depresiones de menor gravedad, o ciertos síntomas depresivos.<sup>5</sup>

En los pacientes con Alzheimer, la detección de una depresión resulta bastante complicada para el facultativo, puesto que se trata de personas incapaces de explicar cómo se sienten. Como signos más claros de que una persona con EA sufre también una depresión, se encuentran: pérdida de apetito, alteraciones del sueño, pérdida de energía e iniciativa, sentimientos de baja autoestima, irritabilidad, ansiedad y baja concentración. Estos síntomas suelen aparecer juntos en una persona con EA, aunque el diagnóstico sólo puede establecerlo el médico especialista con pruebas más exhaustivas. A partir de este diagnóstico puede ser necesario iniciar un tratamiento con antidepresivos.

La búsqueda de marcadores biológicos potenciales para el diagnóstico precoz, constituye una de las estrategias actuales en la EA; entre éstos se citan:

1. Atrofia del hipocampo.
2. La liberación de la proteína Tau por las neuronas lesionadas.
3. El uso de sustratos como energía alternativa.
4. El depósito excesivo de la proteína B amiloide.
5. La presencia del alelo de la apolipoproteína E4.
6. Las mutaciones en los genes del precursor de la proteína amiloide (PPA) y la presenilina 1 y 2.

En la enfermedad, los niveles de la proteína Tau están elevados, sobre todo en estadios iniciales de la enfermedad, con puntuaciones superiores a 24 puntos en el mini examen del estado mental de Folstein. Las dos proteínas identificadas como principales constituyentes del cambio neurofibrilar de Alzheimer, son la Tau fosforilada y otra conocida con el nombre de ubiquitina, (cuyo niveles elevados en el LCR pudieran ser utilizados como una herramienta adicional en el diagnóstico de la EA). De la misma manera, algunos investigadores han encontrado niveles elevados de aspartato amino transferasa (AST) en el LCR.

La proteína B amiloide constituye el centro de la placa senil descrita por Glenner y Wong en 1987; es una proteína de 38 a 42 aminoácidos, que resulta de una proteólisis anormal de otra proteína con dominio transmembrana, la proteína precursora de B amiloide (PPBA), cuya producción aberrante requiere de un daño previo de la membrana celular. El gen para la producción de este PPBA se encuentra en la porción media del brazo largo del cromosoma 21. Su función causal fue reconocida en 1993 y su detección en el LCR, y quizás en el plasma, abre la posibilidad de su identificación como marcador biológico en el diagnóstico clínico y, quizás, como progresión de la

enfermedad; a ello se añade el desarrollo potencial de terapias inhibitoras de la producción de amiloide.<sup>5-11</sup>

La presencia del alelo de la apolipoproteína E4 tiene un valor predictivo alto; no obstante, su ausencia no excluye el diagnóstico de esta enfermedad. La presencia de la Apo E4 tiene elevada especificidad y valor predictivo; sin embargo, su utilización para predecir el riesgo futuro de la EA en individuos asintomáticos no está recomendada en el momento actual.

Una mutación común en el gen que codifica la proteína alfa-2-macroglobulina (alfa 2 M), en el cromosoma 12, señalada por Tanzi y otros, provoca en los portadores un aumento del riesgo de la enfermedad neurodegenerativa; el 30 % de la población presenta esta mutación, lo cual la convierte en un factor de riesgo de Alzheimer tardío como la Apo E4.

En resumen, la mayoría de los marcadores biológicos de la EA se encuentran aún en el plano de la experimentación, por lo que la evaluación clínica continúa siendo la piedra angular en su diagnóstico.<sup>5,10,11</sup>

## **TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

La enfermedad de Alzheimer es una entidad de evolución lenta. Desde que aparecen los primeros síntomas hasta que se inicia una etapa de mayor gravedad pueden pasar entre 5 y 20 años, en dependencia de cada persona. Por el momento no existe ningún tratamiento que revierta el proceso de degeneración que comporta esta enfermedad. Sin embargo, se dispone de algunos fármacos que pueden retrasar, en determinadas etapas, la progresión de la enfermedad.<sup>7</sup>

Son muchos los ensayos clínicos que persiguen alcanzar una terapia definitiva o una vacuna que evite el mal de Alzheimer, aunque esto pertenece al dominio del futuro. De momento, sólo se dispone de tratamientos dirigidos a uno de los orígenes de la enfermedad de Alzheimer. Concretamente, se utilizan los anticolinesterásicos o inhibidores de la acetilcolinesterasa, fármacos que elevan los niveles de acetilcolina en el cerebro. El primero en emplearse fue la tacrina, pero recientemente se han aprobado, en España, el donepezilo y la rivastigmina, ambos indicados en las primeras etapas de la enfermedad. Con estos medicamentos se mejoran las fases iniciales y moderadas de la enfermedad, y se retrasa el deterioro de la memoria y la atención.<sup>4</sup>

## Inhibidores de la Acetil Colinesterasa

Fármaco	Dosis recomendada (mg)	Frecuencia de administración
Tacrine	80-160	3-4 v/d
Donepezil	5-10	Dosis única
Exelon R	4-12	2 v/d
Metrifonate	30-60	Dosis única

Este tipo de tratamiento se combina con otro sintomático, que se administra a medida que el paciente denota diversos síntomas que acompañan al mal de Alzheimer, tales como depresión, estados de agitación, alteraciones del sueño, o complicaciones más tardías del tipo de incontinencia de esfínteres, estreñimiento, infecciones urinarias, úlceras provocadas por la inmovilidad o tromboflebitis.<sup>6</sup>

### Terapias en el horizonte: ¿Habrà una vacuna para la enfermedad de Alzheimer?

Una de las investigaciones más esperanzadoras que se están realizando en la actualidad sobre la EA se basa en la obtención de una vacuna que prevenga la enfermedad. En el último congreso mundial sobre Alzheimer, celebrado en Washington, se presentaron los primeros resultados del primer estudio con humanos de una futura vacuna. Tras varios experimentos realizados con ratones, algunos investigadores estadounidenses han desarrollado una vacuna basada en la proteína beta amiloide, al parecer implicada en la aparición de las placas seniles, que destruyen las neuronas. Los ensayos todavía están en fase I, lo que significa que, de momento, están comprobando la seguridad y tolerancia del tratamiento en humanos y, según los últimos datos, se tolera bien en los 24 pacientes que la han recibido. Aún deben pasar por la fase II, que mide la eficacia según la dosis y durará unos tres años, y la fase III, que compara los resultados de la administración de vacuna con la administración de placebo o sustancia inocua, lo que requerirá otros dos o tres años. De momento, la vacuna es una prometedora, pero lejana posibilidad.<sup>7</sup>

Otra de las líneas de trabajo experimental es manipular los receptores de la NMDA, un neurotransmisor cerebral implicado en el proceso de la memoria y del aprendizaje, aunque aún es pronto para determinar la eficacia de esta vía de actuación. De forma similar, se está investigando cómo influyen ciertos factores de riesgo cardiovascular en la aparición del mal de Alzheimer y, consecuentemente, cómo la prevención de estos factores podría influir en el retraso del proceso de deterioro cognitivo. Entre los factores de riesgo cardiovascular estudiados se encuentran los altos niveles de homocisteína y de colesterol.

## **TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES CONDUCTUALES**

Las intervenciones para las manifestaciones conductuales deben ser guiadas por el grado de dificultad y el riesgo de pacientes y cuidadores; si hay poca dificultad o peligro, a menudo lo único que se requiere es tranquilidad y distracción. Si el paciente u otros están en peligro se necesita tratamiento farmacológico. La primera prioridad en estos casos es una correcta evaluación médica, ya que la agitación, la ansiedad, el insomnio, la agresividad y la confusión, entre otros, pueden deberse a un problema médico oculto, malestar físico, hambre, constipación, medicación inadecuada, cambios en el entorno familiar, etc. Otro principio útil es comenzar y mantener las dosis necesarias para el alivio o desaparición de los síntomas, recordar la coexistencia de otras enfermedades crónicas y medicaciones en el anciano y los efectos colaterales e interacciones de los medicamentos empleados.

Los antipsicóticos más utilizados incluyen la tioridazina, el haloperidol, la clorpromacina y los agentes más recientes como la clozapina y la risperidona. Otros agentes recomendados incluyen la carbamacepina, la trazadona, la buspirona, inhibidores de la recaptación de serotonina, y los beta-bloqueadores, como el propanolol.<sup>9</sup>

## **TRATAMIENTO DE LA DEPRESION**

Los antidepresivos se usan para mejorar la apatía, el status funcional y cognitivo, así como la calidad de vida en el paciente deprimido. Muchos clínicos eligen inhibidores de la recaptación de la serotonina como la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina. Entre los agentes tricíclicos y heterocíclicos se sugiere evitar el empleo de agentes con actividad colinérgica prominente, como amitriptilina, nortriptilina, trazodona y desipramina. Los inhibidores de la monoaminoxidasa deben considerarse sólo cuando no haya respuesta a otro tratamiento.<sup>12</sup>

## **TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO**

Antes de iniciar cualquier medicación hay que asegurarse de que la higiene del sueño es apropiada. Con este fin se utilizan el hidrato de cloral, el zolpidem, antipsicóticos a bajas dosis y, con menos resultados, las benzodiacepinas.<sup>13,14,15</sup>

En los estadios iniciales de la enfermedad pudieran utilizarse puntos acupunturales contra la pérdida de la memoria, como:

VG 20: A mitad de la distancia entre el ápice de ambos pabellones auriculares, a nivel de la fontanela superior.

C6: En el lado radial del tendón del músculo flexor cubital del carpo, 0,5 cun por encima del pliegue de la muñeca.

E36: Por fuera y por debajo de la tuberosidad tibial, a 3 cun por debajo de E35.

R7: en la depresión entre el tercio anterior y medio del pie.<sup>12</sup>

Actualmente se utiliza con especial eficacia la galactamina, una droga que se extraía inicialmente de la campanilla de invierno, pero la escasa cantidad que se extraía de ésta condujo a su obtención actual a partir de una variedad de Narciso, la cual ayuda al cerebro a evitar la disminución del neurotransmisor acetilcolina. Los estudios realizados muestran que 9 de cada 10 pacientes tratados con este producto responden bien a su uso. Aunque es un gran adelanto de la ciencia, no constituye una cura para la enfermedad, ya que como entidad progresiva llega un momento en que la galactamina no es eficaz para la disminución de los síntomas.

## **CONCLUSIONES**

- La enfermedad de Alzheimer es una alteración neurodegenerativa cerebral primaria de causa desconocida, de evolución lenta.
- El curso de la enfermedad varía en las diferentes personas, por lo que las etapas clínicas descritas sólo son útiles para contextualizar parcialmente su desarrollo.
- Hacer un diagnóstico precoz debe ser el comienzo y no el fin de la enfermedad.
- No existe ningún tratamiento eficaz contra la enfermedad, aunque la ciencia avanza en su búsqueda.

## **RECOMENDACIONES**

- No abandonar jamás al paciente, el que requiere paciencia en su cuidado.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Shenk D. The Forgetting Alzheimer's: Portrait of an Epidemic, 1<sup>st</sup> ed. New York: Editorial Double Day: 2001;50-58, 84-86,127-134.
2. Cocabelos R. Enfermedad de Alzheimer. Epidemiología y etiopatología. FOMECD 1995; 3(4); 212-20.

3. Libre Rodríguez J. Epidemiology of dementia and Alzheimer's diseases. *Ann Psychiatr Basic Clia Neurosci* 1997;7:2-7.
4. Liang Z, Valla J, S de Sefidvash H, Rogers J, Long Island R. El centro de investigación de Alzheimer. Instituto de Investigación de Salud del Sol. Ciudad del Sol. Arizona, EUA. *Neurochem J* 2002;80(5):807-14.
5. Fortaleza, OV. Diagnosis and Treatment of the illness of Alzheimer's [artículo en línea]. 2002;7(1):38-41<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-79722001000200007&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-79722001000200007&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)> [consulta: 14 octubre 2002].
6. Organización Panamericana de la Salud. La Enfermedad de Alzheimer en el año 2000. *Rev Panam Salud Pública* [artículo en línea] 2001;10(4): 268-276. <[http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1020-9892001001000012&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-9892001001000012&lng=en&nrm=iso&tlng=es)> [consulta: 22 diciembre 2002].
7. Libre Rodríguez J, Guerra Hernández MA. Enfermedad de Alzheimer. Situación actual y Estrategias terapéuticas. *Rev Cubana Med* 1999; 38(2):134-42.
8. Oksegard AR, Engedalk, *et al.* Aspectos genéticos de la Enfermedad de Alzheimer. Artículo 2002; 122(5)530-1.
9. Álvarez AM, Ávila R, Carvalho I, Albuquerque M. Alzheimer's disease neuropsychological rehabilitation. *Rev Psiquiatr Clín Sao Paulo* [artículo en línea] 2001; 28(6):286-287<<http://www.henet.USp.br> /> [consulta: 11 noviembre 2002].
10. Igbal K, Grundke I. Elevated levels of tau and ubiquitin in brain and cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *Neurobiol Ageing* 1997; 9(1): 289-96.
11. Leoh MJ de George AE, Golomb J. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal ageing Alzheimer's disease. *Neurobiol Ageing* 1997; 18:1-11.
12. Krivoy A, Krivoy J, Krivoy M, Krivoy F. Nuevos horizontes neuroquirúrgicos en la terapéutica de demencias. *Centro Méd* [artículo en línea] 2001; 46(2):102-107<[http://www.actaawho.com.br/tire\\_duvidas/default.asp?ed\\_id=5&con\\_id=5](http://www.actaawho.com.br/tire_duvidas/default.asp?ed_id=5&con_id=5)> [consulta: 22 diciembre 2002].
13. Botánguez M. Tratamiento farmacológico de la Enfermedad de Alzheimer. Evidencia aten. Primaria [artículo en línea] 2001; 4(5):145 <<http://www.scielo.br/scielo.php?>> [consulta: 28 enero 2002].
14. Aguino Machuca LL, Araujo Macachuachi MK, Muñoz García MJ. Nivel de conocimiento del familiar responsable sobre la enfermedad de Alzheimer y su relación en la atención brindada a su paciente en Lima Metropolitana. Lima [artículo en línea] 1997; SN <<http://www.CFm.org.br/revista/bio9v1/simp03.htm>> [consulta: 12 enero 2002].
15. Schubert P, Ogata T, Rudolphi KA. Support of homeostatic glial cell signaling therapeutic approach by. Ptopentotiline. *Ann New York Acad Sci* 1997; 826; 337-46.