

TEMAS ACTUALIZADOS

Hospital Militar Central «Carlos J. Finlay»

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. SITUACIÓN ACTUAL Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Dr. Juan de J. Llibre Rodríguez y Dra. Milagros A. Guerra Hernández

RESUMEN

Se revisaron los conceptos más actuales en relación con la epidemiología y el impacto de la enfermedad de Alzheimer en el nivel mundial. Se describieron los marcadores biológicos potenciales, en particular la atrofia hipocámpal, la presencia de la proteína Tau y el beta-amiloide en líquido cefalorraquídeo, así como el ser portador del genotipo de la apolipoproteína E4 y la alfa 2 macroglobulina. Se propuso una secuencia diagnóstica para el estudio de pacientes con trastornos cognitivos. Se hizo referencia a las estrategias terapéuticas actuales en el tratamiento de las manifestaciones cognitivas y conductuales de esta enfermedad.

Descriptores DeCS: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER/epidemiología; PROTEINA BETA AMILOIDE/líquido cefalorraquídeo; MARCADORES BIOLÓGICOS.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo con características clínicas y patológicas distintivas, si bien existen diferencias individuales en la edad de comienzo, patrón del deterioro cognitivo y en su curso. Su prevalencia se duplica cada 5 años después de los 65 años, constituye del 50 al 60 % de los síndromes demenciales en estudios *posmortem*.¹⁻³

La repercusión de esta enfermedad es tal, que se calcula entre 18 y 22 000 000 de personas, afectadas en el nivel mundial, con una prevalencia media entre el 3 y el 15 % y una incidencia anual entre 0,3 y 0,7 %.

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. En EE. UU. la padecen 4 000 000 de personas, su costo anual es de, aproximadamente, 125 billones de dólares.⁴ Estos datos, conjuntamente con la pérdida de la 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, que permitan el abordaje terapéutico.

El curso natural de la EA, está muy relacionado con los cambios

Tabla 1. Curso natural de la enfermedad de Alzheimer

Patología	Corteza entorrinal	Hipocampo	Neocorteza	
	Síntomas	Ningún	Declinación cognitiva	Deterioro cognitivo Afectación AVD
Estadio	No déficit cognitivo	Deterioro cognitivo ligero	Demencia	Muerte
Años	-20	-15	-5	0
		10		

histopatológicos que ocurren en el cerebro de estos pacientes. Estos cambios neuropatológicos, entre los que se citan: la pérdida de neuronas y sinapsis, la angiopatía amiloidea, la placa senil y el cambio neurofibrilar de Alzheimer y el "AMY plaque" de descubrimiento más reciente;⁵ ocurren o se inician antes del comienzo de la declinación cognitiva propia de la enfermedad y se esquematizan en la tabla 1.

La búsqueda de marcadores biológicos potenciales para el diagnóstico precoz, constituye una de las estrategias actuales, en la E A, 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.

La atrofia hipocampal en la tomografía axial computadorizada de cráneo fue reportada por León y otros en el 80 % de sus pacientes con EA inicial, en comparación

con el 25 %, en sujetos controles.⁶ Por otra parte, diversos investigadores han encontrado niveles elevados de la proteína Tau en LCR aun en aquellos pacientes en estadios tempranos de la EA con puntuaciones superiores a 24 puntos en el miniexamen del estado mental de Folstein.⁷ Las 2 proteínas identificadas como principales constituyentes del cambio neurofibrilar de Alzheimer, son la Tau fosforilada y otra conocida con el nombre de ubiquitina, cuyos niveles elevados en el LCR pudieran ser utilizados como una herramienta adicional en el diagnóstico de la EA. De manera similar se han reportado niveles aumentados de aspartato aminotransferasa (AST) en el LCR.

La proteína B amiloidea constituyente del centro de la placa senil descrita por Glenner y Wong en 1987,⁸ es una proteína de 38-42 aminoácidos, que resulta de una proteólisis anormal, de otra proteína con dominio de transmembrana, la proteína precursora del B amiloide (PPBA), cuya producción aberrante requiere de un daño previo de la membrana celular. El gen para la producción de la PPBA se encuentra en la porción media del brazo largo del cromosoma 21. Su función causal fue reconocida en 1993⁹ y su detección en el LCR y quizás en plasma, abre la posibilidad de su identificación como marcador biológico en el diagnóstico clínico y quizás como

progresión de la enfermedad; a lo cual se añade el desarrollo potencial de terapéuticas inhibitoras de la producción de amiloide.

La presencia del alelo de la apolipoproteína E4, tiene un valor predictivo alto, no obstante su ausencia no excluye el diagnóstico de la EA.¹⁰ La mayoría de los pacientes con demencias no Alzheimer, no presentan el alelo de la apo E4. Si bien la presencia de la apo E4 tiene una elevada especificidad y valor predictivo, su utilización para predecir el riesgo futuro de 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, reportada por *Tanzi* y otros provoca en los portadores un riesgo aumentado de enfermedades neurodegenerativas, el 30 % de la po-

blación presenta esta mutación, lo cual la convierte en un factor de riesgo de Alzheimer tardío como la apo E4.¹¹

La mayoría de los marcadores biológicos en la EA se encuentran en el plano de la experimentación por lo que la evaluación clínica continúa siendo la piedra angular en el diagnóstico de la enfermedad (fig. 1).

El examen neurológico en el envejecimiento, en la demencia y en cualquier persona, comprende además de la exploración del estado mental, el examen de los pares craneales, la motilidad, la sensibilidad y reflectividad, así como la marcha. El más importante propósito de la evaluación médica es descartar una causa reversible o potencialmente curable de demencia, así como identificar cualquier condición tratable que cause o agrave ésta. Es el caso de: la hidrocefalia normotensa, el he-

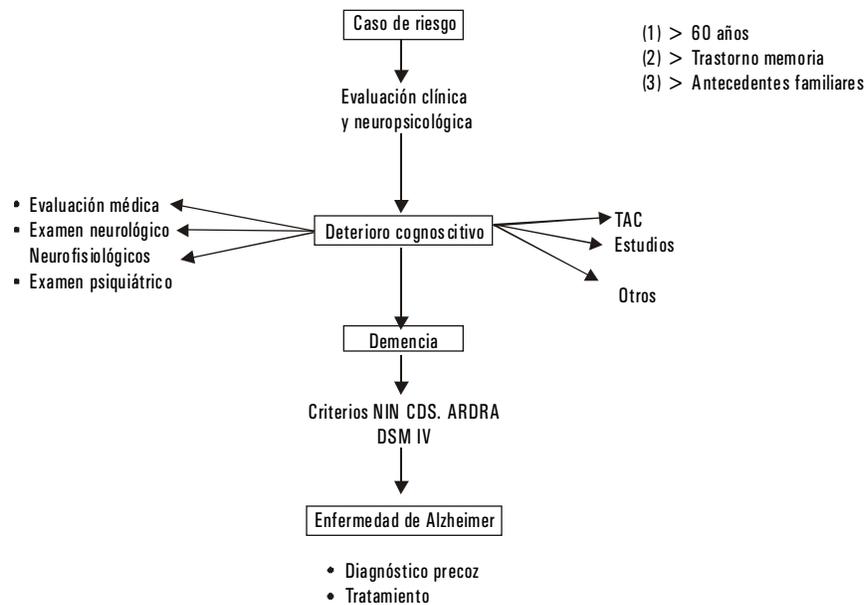


Fig. 1. Secuencia diagnóstica de la enfermedad de Alzheimer.

matoma subdural crónico, los tumores cerebrales, la parálisis general progresiva y otras infecciones crónicas del sistema nervioso central, las causas nutricionales (alcoholismo, pelagra, déficit de vitamina B12), el lupus eritematoso, el hipotiroidismo y el hipertiroidismo y los tóxicos exógenos.

Un panel, en 1996, del Instituto Nacional de Salud Mental NIH,⁴ concluyó que el valor de los siguientes exámenes complementarios es controvertido: resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía con emisión de positrones (PET), punción lumbar (PL), potenciales evocados, biopsia cerebral, marcadores biológicos, estudios genéticos y ultrasonido diagnóstico.

El comité recomendó la siguiente evaluación diagnóstica: historia y examen físico cuidadoso, examen neurológico y del estado mental y determinación de la autonomía física, además de individualizar las siguientes pruebas de laboratorio: hemograma, electrolitos, función metabólica y tiroidea, vitamina B12, folato, test para sífilis (y quizás para VIH), orina, ECG y rayos X de tórax.

Otros incluyen la tomografía axial computadorizada de cráneo (TAC), EEG, evaluación neuropsicológica y psiquiátrica y discontinuar medicación innecesaria. La mejor prueba diagnóstica es sin lugar a duda, una cuidadosa historia clínica y un examen físico y psicológico realizado por un médico con conocimientos e interés en las enfermedades demenciales. Las pruebas de laboratorio deben individualizarse basados en la historia clínica del paciente.

El examen psiquiátrico del paciente con demencia comprende la evaluación y tratamiento, de las manifestaciones conductuales reportadas en el 52 % de pacientes con EA en estadios iniciales, la cual se eleva hasta el 80 % en los estadios avanzados.¹² Los síntomas más comunes son:

la agitación, la depresión, la apatía, los trastornos del sueño, ideas paranoides, alucinaciones e ilusiones y la labilidad afectiva.

Otro aspecto importante de la evaluación psiquiátrica es el diagnóstico diferencial entre la depresión, delirium o estado confusional y demencia.

En la evaluación neuropsicológica, las pruebas que han demostrado una mayor sensibilidad en el diagnóstico temprano, son las que exploran:

- Memoria episódica o memoria para sucesos recientes y remotos.
- Lenguaje, particularmente fluencia verbal.
- Funciones ejecutivas.

Los criterios para el diagnóstico de EA de uso más actual son los criterios del *National Institute of Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer Disease and Related Disorders Association*-(NINCDS-ADRDA)¹³ que de forma resumida presentamos a continuación.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER PROBABLE.

1. Demencia establecida por el examen clínico y documentada por el minexamen del estado mental u otras pruebas similares.
2. Evidencia de déficits en 2 o más áreas de la cognición.
3. Deterioro progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas.
4. No hay trastornos de la conciencia.
5. Comienzo entre los 40 y 90 años, más frecuentemente después de los 65.
6. Ausencia de enfermedad sistémica y de otras enfermedades cerebrales que pudieran producir 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 producir demencia, pero que no se considere causa de la misma.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER DEFINIDA

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

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En este artículo nos referiremos sólo a los medicamentos de más amplia y reconocida utilización (fig. 2).

La percepción de que la enfermedad de Alzheimer es una condición médica que

puede ser tratada con objetividad, continúa sin ser familiar a la mayoría de los médicos. Los avances recientes y los medicamentos disponibles, permiten la estabilización y la mejoría del funcionamiento cognitivo, e incluso de manifestaciones conductuales y de las habilidades funcionales del paciente, cuando estos tratamientos se inician en las fases tempranas de la enfermedad. Desafortunadamente transcurrirán años antes que se alcance la cura de la enfermedad.

Los inhibidores de la colinesterasa son en la actualidad las drogas más utilizadas en el tratamiento sintomático de la enfermedad y con mejores resultados. La acetilcolina es sintetizada en las neuronas presinápticas de sus precursores colina acetil colina, por la enzima colina acetiltransferasa (ChAT); cuya actividad se encuentra reducida en los cerebros de pacientes con EA^{14,15} (tabla 2).

La reducción de la actividad de la colina acetiltransferasa y de la síntesis de acetil colina, se correlacionan fuertemente con el deterioro cognitivo en los pacientes.¹⁴

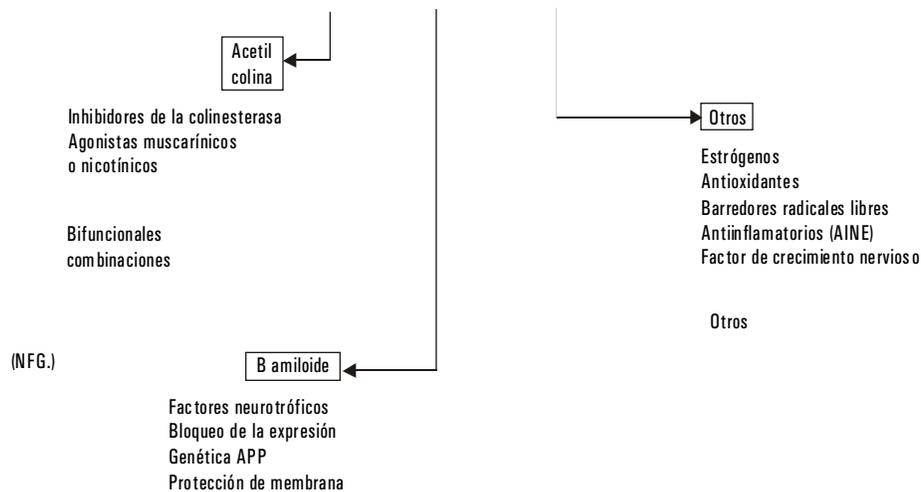


Fig. 2. Estrategias terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer.

TABLA 2. *Inhibidores de la acetil colinesterasa*

Fármaco	Dosis recomendada (mg)	Frecuencia de administración	Efectos adversos
Tacrine	80-160	3-4 v/d	Toxicidad hepática Efectos gastrointestinales Vértigos
Donepezil	5-10	Dosis única	Síntomas gastrointestinales Vértigos
Exelon R	4-12	2 v/d	Síntomas gastrointestinales Vértigos
Metrifonate	30-60	Dosis única	Diarreas, calambres, renitis

Los inhibidores de la acetil colinesterasa (de primera generación: fisostigmina y tacrina; de segunda generación: donepezil, metrifonate, exelon) incrementan la concentración y duración de la acetil colina en la sinapsis neuronal.

La tacrina (tetrahidroaminoacridina o cognex), el primer inhibidor de la colinesterasa, aprobado por la FDA, en 1993 para el tratamiento de la EA, ha demostrado mejoría clínica en el 20 al 30 % de pacientes con formas ligeras a moderadas de la enfermedad. Sin embargo, los efectos colaterales que incluyen hepatotoxicidad y pobre tolerancia gastrointestinal limitan su uso en algunos pacientes. Por otra parte, requiere su administración 4 veces al día comenzando con una dosis mínima de 10 mg cada 6 h, que se incrementa progresivamente cada 4 a 6 sem hasta alcanzar los niveles terapéuticos (120-160 mg/d).

El donepezil (aricept, E2D2D), aprobado para el tratamiento de los estadios iniciales y moderados en un mayor número de países incluidos EE. UU. y Europa, es un inhibidor específico y reversible de la acetil colinesterasa, con un mínimo de efectos indeseables y la ventaja de su utilización en dosis única. Su larga vida media en plasma (aproximadamente de 70 h) per-

mite además que se alcance de forma gradual su concentración estable usualmente en 14-21 d. Después de 6 sem, el porcentaje de inhibición de la acetil colinesterasa en la membrana del eritrocito es de 63,7 y de 77,3 % con 5 y 10 mg/d, respectivamente.^{16,17}

Diversos estudios reportan efectos beneficiosos del empleo de los estrógenos en la memoria de las mujeres posmenopáusicas.¹⁸ Estudios epidemiológicos demuestran que la prevalencia de EA es significativamente menor en mujeres con terapia hormonal sustitutiva, y que aquellas que ingieren sexoesteroides tienen un riesgo menor de desarrollar la enfermedad o la presentan en edad más tardía y con menor severidad.^{19,20} A pesar del efecto neuroprotector de los estrógenos, su uso en la EA se ha visto limitado por los efectos adversos (ejemplos, carcinoma uterino, feminización en hombres, entre otras).

ACCIONES DE LOS ESTRÓGENOS EN EL CEREBRO²⁰

- Influencias en la concentración de la apolipoproteína.
- Incremento en la densidad de los botones sinápticos.
- Incremento del flujo sanguíneo cerebral.
- Previenen la muerte celular.

- Interactúan con el factor de crecimiento nervioso.
- Acción en el sistema colinérgico.
- Prevención del daño neuronal inducido por glucocorticoides.

El fracaso de los sistemas antioxidantes endógenos permite que se formen radicales libres (RL) que producen peroxidación de lípidos de membrana, inactivación de enzimas por oxidación de grupos sulfidriilo, despolimerización de polisacáridos y disrupción de ácidos nucleicos. Se ha propuesto que los RL influyen en el proceso de envejecimiento y que se hallan implicados en la neurodegeneración progresiva que ocurre en la EA.²¹ La vitamina E actuaría oponiéndose a este proceso, por su efecto antioxidante y barredor de radicales libres.

Sand y otros en un ensayo multicéntrico, doble ciego controlado con placebo, en 341 pacientes tratados con el inhibidor de la monoaminoxidasa Selegine (10 mg/d) alfatocoferol (vitamina E 2 000 UI/d o ambos, reportaron un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad.²²

Los valores del factor de crecimiento nervioso y el número total de receptores en cerebro, disminuyen en el envejecimiento y en la EA, lo cual abre una opción terapéutica en la enfermedad.²¹

La propentofilina, un inhibidor específico de la fosfodiesterasa y de la recaptación de adenosina, incrementa los niveles de adenosina y AMPC. Por este mecanismo, disminuye la activación de la microglia y, por tanto, la liberación de radicales libres y citoquinas y a su vez estimula la liberación del factor de crecimiento nervioso mejorando la función de los astrocitos. Datos preliminares señalan su utilidad tanto en la EA como en las demencias vasculares.²³

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES CONDUCTUALES

Por su complejidad, nos hemos apoyado en la Guía Práctica para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer y otras demencias de la vida tardía de la Asociación Americana de Psiquiatría.²⁴

Las intervenciones para las manifestaciones conductuales deben ser guiadas por el grado de distrés y del riesgo de pacientes y cuidadores; si hay poco distrés o peligro, reaseguración y distracción a menudo es lo único que se requiere. 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, puede deberse a un problema médico oculto, discomfort físico, hambre, constipación, medicación inadecuada, cambios en el entorno familiar, etc. Otro principio útil es comenzar y mantener la dosis mínima necesaria, para el alivio o desaparición de los síntomas, recordar la coexistencia de otras patologías 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. Se necesitan más estudios y experiencia clínica para su uso en la población geriátrica y demencial, con medicamentos como la clozapina, el sertindole y la quetiapina.

Las benzodiacepinas pueden tener más alta probabilidad de efectos colaterales y más baja probabilidad de beneficios que los antipsicóticos, sin embargo, pueden ser de ayuda tratando la agitación en aquellos pacientes en que la ansiedad es prominente.

Otros agentes recomendados incluyen la carbamazepina, trazadona, buspirona, inhibidores de la recaptación de serotonina y los betabloqueadores como el propranolol.

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

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 un inhibidor de la recaptación de serotonina como tratamiento inicial, por sus efectos colaterales más leves y su empleo en una sola dosis como la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina se citan entre los más recomendados. Entre los agentes tricíclicos y heterocíclicos, el razonamiento teórico y la experiencia clínica sugieren el evitar agentes con actividad colinérgica prominente, ej. amitriptilina, nortriptilina, trazadona y desipramina.

Los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) deben considerarse sólo

para individuos que no responden o no toleran otros agentes, por sus efectos adversos y el monitoreo extra que requieren.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

Antes de iniciar cualquier medicación asegúrese que la higiene del sueño es apropiada incluyendo, sueño regular, caminatas, siestas limitadas, evitar ingestas de los líquidos por las noches y adecuadas actividades físicas y mentales durante el día. Con este fin se utilizan hidrato de cloral, zolpidem, antipsicóticos a bajas dosis y con menos resultados, benzodiazepinas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración del técnico en Investigaciones Fisiológicas, *José Mario Estévez Carrera*, en la realización del presente trabajo.

SUMMARY

The most updated concepts of Alzheimer disease epidemiology and impact worldwide were reviewed. Potential biological markers were described particularly hippocampal formation atrophy, presence of Tau protein and amyloid beta in cerebrospinal fluid, apolipoprotein E4 genotype carrier and Alpha 2 macroglobulin. A diagnostic sequence was suggested to study patients with cognitive disorders, and also reference was made to present therapeutic strategies in treating cognitive and behavioral manifestations of this disease.

Subject headings: ALZHEIMER DISEASE/epidemiology; AMYLOID BETA PROTEIN/cerebrospinal fluid; BIOLOGICAL MARKERS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cacabelos R. Enfermedad de Alzheimer. Epidemiología y etiopatología. FOMED 1995;3(4):212-20.
2. Llibre Rodríguez J. Epidemiology of dementia and Alzheimer's diseases. Ann Psychiatr Basic Clin Neurosci 1997;7:2-7.
3. De Figueroa JM. Epidemiology of Alzheimer diseases. Research trends in the United States. Intern J Geriatr Psychiatr 1993;8:59-65.

4. Barry R. Alzheimer Disease. En: Comprehensive review of geriatric psychiatry. New York: J American Association for Geriatric Psychiatry, 1996:401-58.
5. Amaducci L. Impact of new therapies on Alzheimer´s disease. Management abstract book. 13th International Conference of Alzheimer´s Disease International. Helsinki 1997.
6. León MJ de, George AE, Golomb J. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal ageing Alzheimer´s disease. *Neurobiol Ageing* 1997;18:1-11.
7. Iqbal K, Grundke I. Elevated levels of Tau and Ubiquitin in brain and cerebrospinal fluid in Alzheimer´s disease. *Int Psychogeriatr* 1997;9(1):289-96.
8. Kazze AM, Eski T, Laphan L, Gabriel K. Clinicopathologic correlates in Alzheimer´s disease: assessment of clinical and pathological diagnostic criteria. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1993;7(3):1-3.
9. Rosemberg R. A casual role for amiloid in Alzheimer´s disease: the end of the beginning. *Neurology* 1993;43:851-6.
10. Roses A, Saunders A. Apolipoprotein E genotyping as a diagnostic adjunct for Alzheimer´s disease. *Int Psychogeriatr* 1997;9(1):277-88.
11. WWW. Science mag. Org. Science vol. 281 24 July 1998.
12. Cummings JL. Non cognitive manifestations of Alzheimer´s disease: effects of cholinergic therapy. Abstract Book. 13th International Conference of Alzheimer´s Disease International. Helsinki. September 1997.
13. Mc Kahnn Y, Drackman D, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer´s disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Dept of Health and Human Services Task Force on Alzheimer´s disease. *Neurology* 1984;34:939-47.
14. Cutler R. NIH Conference: Alzheimer´s disease and Down syndrome: new insights. *Ann Intern Med* 1985;103:566-78.
15. Jané F. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: situación actual y perspectivas. *Rev Neurol (Barc)* 1995;23(119):103-7.
16. Dondy R. Clinical profile of donepezil in the treatment of Alzheimer´s disease. Abstract Book. 13th International Conference of Alzheimer´s Disease International. Helsinki. 1997.
17. Rogers S, Friedhoff L, Donepezil Study Group. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer´s disease: results of the US multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996;29:312-21.
18. Kimura D. Estrogen replacement therapy may protect against intellectual decline in post menopausal women. *Horm Behav* 1995;29:312-21.
19. Tang M, Jacobs D, Stern Y, et al. Effects of destrogens during menopause on risk and age at onset of Alzheimer´s disease. *Lancet* 1996;348:429-32.
20. Amelsvdort T van, Murphy D. Oestrogens and Alzheimer´s disease: the state of the art. *Alzheimer´s review. Magellan Med Commun* 1997;7(2):152-5.
21. Cacabelos R, Caamaño J, Franco A, Fernández Novoa, Alvarez XA. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. *JANO* 1994;67(1105):25-54.
22. O´brier J, Barber B. Recent advances. *IPA Bull* 1997;14(2):16-9.
23. Shubert P, Ogata T, Rudolphi KA. Support of homeostatic glial cell signaling therapeutic approach by propentofiline. *Ann New York Acad Sci* 1997;826:337-46.
24. Alzheimer´s disease. *Am J Psychiatr* 1997(suppl)154:5.

Recibido: 4 de enero de 1999. Aprobado: 11 de marzo de 1999.

Dr. *Juan de J. Libre Rodríguez*. Hospital Militar Central «Carlos J. Finlay». Calle 114 y 31, Marianao, Ciudad de La Habana, Cuba.