

Enfermedad de Alzheimer Diagnóstico y manejo terapéutico

J. Sillero F. de Cañete

Introducción

Aunque sin duda corresponde a ALOIS ALZHEIMER el mérito de haber descrito en 1904 el soporte neuropatológico de esta demencia y con ello justifica cumplidamente el epónimo que la designa, no me resisto a la tentación de citar aquí —tal como LEWIS (1), en *Lancet*— a título de llamativo antecedente la curiosa descripción que se lee en *Los Viajes de Gulliver*, la archifamosa obra de JO-NATHAN SWIFT (2): «no tienen —dice— recuerdo de nada de lo que han aprendi-

Solidaridad y esperanza. Dos palabras exigentes y exigibles que situamos en el frontispicio de este trabajo sobre la ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, un terrible azote en este final de siglo para muchos pacientes y su entorno familiar. Y lo hacemos de la mano de sendas citas tomadas del libro de DIANE FRIEL MCGOWIN *Vivir en el laberinto*, testimonio singular de una paciente dispuesta en todo momento a luchar contra la enfermedad en ella misma y apoyando a otros pacientes igualmente deteriorados.

Dice la escritora:

—«El paciente de Alzheimer no pide más que una mano que estreche la suya, un corazón que le cuide y una mente que piense por él cuando él no pueda hacerlo; alguien que le proteja en su viaje a través de los peligrosos recodos y curvas del laberinto».

—«Sin embargo, no todas estas pérdidas y evoluciones son molestas. A veces disfruto de la dulce fragancia del jazmín nocturno, cuando nadie más lo hace. Soy consciente de que eso significa que la enfermedad está avanzando dentro de mí. Sin embargo, puedo con ello. ¿Alguna vez ha percibido y disfrutado la fragancia del jazmín nocturno?».

Con estas hermosas ideas en mente, revisaremos la situación presente del Alzheimer en sus aspectos más pragmáticos: diagnóstico y tratamiento.

do y observado en su juventud y edad media y aún lo que evocan es imperfecto... al hablar olvidan la denominación común de las cosas y los nombres de las personas... su memoria no les servirá para llevar la sentencia desde el comienzo hasta el final».

La enfermedad de ALZHEIMER (EA) es en el presente la causa más común de demencia. De

acuerdo con MARDEN (3), consideramos como tal «un síndrome adquirido que ocasiona en un paciente consciente un deterioro persistente de varias funciones cognitivas, provocando una interferencia en el ámbito laboral y social». Como previno PLUM hace unos 20 años, es la epidemia que se nos aproxima (o que ya ha llegado): «la epidemia silente», de la que hablan AMADUCCI y FALDINI (4). Parece una maldición de los dioses hacia la raza humana por vivir cada vez más y por envejecer viviendo (5).

Algunos datos de tipo estadístico nos convencen rápidamente de la real amenaza que este proceso representa. Se calcula que en USA hay más de 3 millones de demenciados, de los cuales 2 sufren EA; probablemente el volumen se dispare hasta los 9 millones hacia el 2040 (6). Y es que la incidencia de la EA aumenta netamente con el envejecimiento: si el proceso

Palabras clave: Demencias senil y presenil. Trastornos cognitivos. Déficit de neurotransmisores. Tacrina

Fecha de recepción: Diciembre 1995

afecta al 5% de los sujetos que llegan a los 65 años, alcanza al 25% de los que cumplen 85. Si tenemos en cuenta el constante aumento de la expectativa de vida y el consiguiente envejecimiento poblacional, podremos concluir sin dudas que se trata de una enfermedad de porvenir. Aunque ya en el presente la carga que impone es muy onerosa, al situarse como cuarta causa de muerte sólo aventajada por la enfermedad cardiovascular, cáncer y enfermedad cerebrovascular, y al comportar un coste sanitario impresionante: requiere más labor de enfermería que cualquier otra enfermedad y sólo en EE.UU. obliga a un gasto evaluado entre 25 y 30.000 millones de dólares anualmente (7). Esa importancia cualitativa y cuantitativa de la EA es razonable motivo de la especial y creciente atención que se le dedica tanto en publicaciones como en reuniones médicas, haciendo evidentemente plausible la mesa redonda aquí organizada. Otra y muy relevante razón que determina expectativa a su respecto reside en una mejor comprensión del proceso a nivel celular y molecular, paso decisivo obligado antes de conseguir avances positivos en el tratamiento.

Nuestra tarea se va a ceñir, de acuerdo con el encabezado, al examen de los aspectos de la EA que están más próximos al médico práctico: el diagnóstico de la enfermedad y el enfoque multidisciplinar de su tratamiento.

Elementos para el diagnóstico

De acuerdo con las especificaciones del DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS, THIRD EDITION, REVISED, mejor conocido por sus siglas DSM-III-R, son tres los criterios que convergen al diagnóstico de EA (8):

1. Demencia.
 2. Comienzo insidioso y curso progresivo.
 3. Exclusión de otras causas a través de la historia, examen físico y tests de laboratorio.
- Haremos ahora una glosa ampliada de estos tres aspectos, en concordancia con los puntos establecidos por el grupo de trabajo NINCDS-ADRDA (9).

A) La demencia debe ser establecida por el

examen clínico y documentada por tests que evalúan la función cognitiva en sus diversos aspectos, tales como el MINI-MENTAL STATE EXAM (MMSE) (10) o la BLESSED DEMENTIA SCALE. Del estudio precedente se derivará la presencia de deficiencias en dos o más áreas del conocimiento.

B) La EA es un proceso típicamente progresivo, de paulatino empeoramiento (11). Es la pérdida de memoria quizá el dato más precoz, y si se presenta aislada puede ofrecer dificultades su diferenciación de los denominados «olvidos benignos», propios del viejo normal. Más adelante, cuando la enfermedad progresa, se hace evidente la afectación de otras vertientes cognitivas, tales como la orientación, atención, lenguaje, cálculo, praxis, etc. El proceso demenciante es entonces obvio y el paciente tiene crecientes dificultades para el desenvolvimiento social y laboral. Pueden añadirse trastornos del humor, con ansiedad o depresión, ilusiones, alucinaciones, etc., que empeoran notablemente la condición del paciente, lo que COHEN denomina acertadamente «excess disability» (o incapacidad desproporcionada al actual disturbio cognitivo) (11). En las etapas finales, el enfermo se hace totalmente dependiente, incontinente, desconectado, a veces errático y otras confinado al lecho, hasta fallecer, en los más de los casos por un proceso infeccioso complicante, neumonía, por ejemplo (12).

C) Un elemento interesante que ayuda a descartar otros procesos que atentan contra las funciones mentales es el respeto a la consciencia del paciente. Recordemos que el término consciencia incluye dos componentes: uno de apercepción o reconocimiento del yo y del mundo en torno (cortical), y otro de vigilancia con alternativas de vigilia y sueño (subcortical, diencefalo-mesencefálico); pues bien, en etapas avanzadas, ésta y otras demencias pueden deteriorar gravemente la capacidad de reconocimiento, hasta llevar al enfermo a un auténtico estado vegetativo persistente (13).

D) Aunque la EA puede afectar a una amplia gama de edades, entre los 40 y 90 años —y quizá los casos más malignos de nuestra experiencia han sido los más precoces—, lo ha-

bitual es que incida en sujetos de más de 65 años (9).

E) La EA no posee ningún signo clínico o paraclínico patognomónico, por lo que su diagnóstico debe implicar obligadamente la exclusión de cualquier otra causa —a veces curable— de enfermedad demencial (9).

Así, el examen del líquido cefalorraquídeo evaluado por las técnicas estándar es normal (14). Igual ocurre con el trazado electroencefalográfico, que sólo ofrece cuando más cambios inespecíficos del tipo actividad acrecida de ondas lentas (9). En la TAC se evidencia una atrofia cortical —no proporcionada al trastorno cognitivo— (12), que progresa desde luego con la observación repetida. Esta exploración y aún más la RMI pueden poner de manifiesto una lucencia especial de la sustancia blanca periventricular (15), sugerente aunque no exclusiva, no se sabe si subsiguiente a cambios vasculares o a desmielinización (16).

He aquí los estudios complementarios que se estiman imprescindibles para excluir otros tipos de demencias: (17).

1. Recuento hematológico completo.
2. Panel electrolítico (Na, K, Ca, Mg...).
3. Eserutinio metabólico (glicemia, creatinina, NH₃, aminotransferasas, perfil lipídico y proteico, urato...) (18).
4. Estudios de función tiroidea (T₄, TSH).
5. Niveles plasmáticos de folato y B12.
6. Tests para sífilis y, en un contexto adecuado, para VIH.
7. Urinálisis.
8. Electrocardiograma.
9. Radiografía de tórax.
10. A menos que exista seguridad sobre la no existencia de un proceso endocraneal expansivo en marcha, la TAC parece una exploración perfectamente indicada. Puede en adición orientar sobre otras variedades de demencia con algunas posibilidades terapéuticas, que quizá no serían ostensibles sin su concurso: hidrocéfalo normotenso con síndrome de HEYCK, demencia multiinfarto...

F) Hay ciertos datos que tienen valor negativo y que el clínico debe tener en cuenta, ya que su constatación deponen claramente en contra

de EA. Tales son: (9).

1. Un comienzo brusco, incluso apoplético.
2. Presencia de signos de focalidad neurológica del tipo hemiparesia, pérdidas sensitivas, déficits visuales (hemianopsias), ataxia e incoordinación precoz, etc.
3. Un síndrome convulsivo temprano, aparecido muy al comienzo del proceso. No es en cambio excepcional presenciar convulsiones en fases finales de la enfermedad.
4. Lo mismo puede decirse acerca de los trastornos de la marcha.

G) Con propósitos clasificatorios, conviene tener en cuenta algunos datos adicionales:

1. Incidencia familiar, que aparece en un 5% de los casos, en algunos con una herencia autosómica dominante (12).
2. Un inicio anterior a los 65 años: EA senil, de la que ya hemos subrayado su malignidad evolutiva.
3. La presencia de trisomía 21, que enfatiza la vinculación del ALZHEIMER familiar con este cromosoma (19). Los pacientes con un síndrome de DOWN frecuentemente exhiben síntomas de EA en sus 30s y tienen en el cerebro amiloide y otros cambios patológicos idénticos a los de la EA más clásica (20).
4. Debe además constatar la coexistencia de otros procesos neurológicos relevantes, por ejemplo, enfermedad de PARKINSON. El complejo PARKINSON-demencia es una realidad clínica comprobada en la práctica diaria (21), bien que no pocos piensan que entonces el tipo de demencia es más subcortical que cortical o alzheimeriano propiamente dicho (22).
5. Constatación de ciertos isotipos de apolipoproteína E (ApoE₄).

Al término de nuestra encuesta clínica y paraclínica habremos conseguido un diagnóstico, si se cumplen las especificaciones propuestas, de «EA probable». Para alcanzar el escalón diagnóstico de «EA definida» es necesario añadir los argumentos histopatológicos característicos, a través de la biopsia del tejido cerebral o por el estudio necróptico. Esos datos patológicos incluyen: (23-24-12).

- marañas neurofibrilares;
- placas seniles;

- angiopatía amiloide;
- degeneración granulovacuolar;
- cuerpos de HIRANO y LEWY.

Que en gracia a la brevedad y por rebasar nuestro propósito eludimos comentar.

De estas consideraciones podría inferirse que carecemos de seguridad diagnóstica en la EA. Sin embargo, estudios recientes de TIERNEY et al. (25), JOACHIM et al. (26), y MORRIS et al. (27) han demostrado que los diagnósticos de EA probable sobre bases clínicas se confirman luego histopatológicamente en el 80 a 100% de los casos. Los criterios diagnósticos comentados, derivados de consenso obtenido por el grupo de trabajo NINCDS-ADRDA según se indicó, parecen pues sólidos, salvo quizá en fases muy precoces de la afección.

Plan de tratamiento

Al iniciar el examen de la terapia en la EA, resulta conveniente adelantar algunas precisiones a su respecto: (11).

1. En el momento actual no existe cura para la EA, y el deterioro que implica no puede ser prevenido ni detenido, prosiguiendo su avance inexorable pese a todos los esfuerzos.
2. Con todo, hay que señalar rotundamente la utilidad de los recursos terapéuticos actuales a nuestro alcance, ya que pueden aliviar síntomas y menguar sufrimientos, obtener el mayor rendimiento a las potencialidades restantes y mejorar la inserción social del paciente, colaborando en suma a una vida lo más digna posible.
3. El manejo del paciente con EA no puede ser uniforme, monótono; como que la enfermedad es cambiante entre distintos sujetos y también se modifica considerablemente en un mismo individuo a lo largo de la evolución, nuestros tratamientos deben atemperarse a la situación creada en cada momento.
4. Un tratamiento adecuado para este tipo de demencia no debe mirar solamente al paciente, sino también a su entorno (familiar muy principalmente) para modificarlo en la forma más favorable.
5. El manejo de la EA no solamente recurre

a la farmacoterapia, sino que además, y en un grado ciertamente influyente, ha de utilizar procedimientos conductuales y ambientales en beneficio del paciente.

Con estas ideas en mente, vamos ahora a aludir a tres apartados en la terapia de la EA:

- terapia de los síntomas primarios de la demencia;
- terapia de los síntomas secundarios;
- e intervenciones en la conducta y ambiente.

A) Tratamiento de los síntomas primarios

Se dirige a modificar en la forma más efectiva posible el deterioro cognitivo que caracteriza a la demencia, en particular los problemas de memoria y función intelectual.

En el cerebro del sujeto con EA se producen varios déficits de neurotransmisores, siendo la alteración más conspicua la que se refiere al decaimiento del sistema colinérgico, que se traduce por un marcado descenso en la actividad de la colin-aciltransferasa en las neuronas correspondientes (28). Se sabe además que los fármacos que inhiben la función colinérgica central inducen reducciones en la función mnésica (DRACHMAN) (29). Todo ello ha dado paso a un enfoque terapéutico en la EA que intenta compensar la pérdida de neuronas colinérgicas centrales mediante el uso de inhibidores de la acetil-colinesterasa.

El esfuerzo más serio en este sentido ha sido el desplegado con la aparición del clorhidrato de 1-2-3-4-tetrahidro-9-acridinamina o tacrina (30), ya comercializada en USA con el sugerente nombre de Cognex. Hay que decir que los informes referentes a resultados obtenidos en diversos ensayos realizados con tacrina no han sido ciertamente concordantes, y que a la experiencia de SUMMERS et al. (31) en 1986 bastante favorable han sucedido luego las más negativas de grupos franceses (CHATELLIER et al.) (32) y canadienses (GAUTHIER et al.) (33). Vamos a referirnos aquí a los resultados más recientes, correspondientes al TACRINE COLLABORATIVE STUDY GROUP estadounidense, encabezado por DAVIS (1992) (34).

En un estudio doble ciego precedido de una fase cruzada para determinar respuesta y una

etapa intermedia de lavado, la comparación de tacrina en dosis de 40 o de 80 mg con placebo resulta favorable al fármaco activo cuando se computan los resultados en la ALZHEIMER'S DISEASE ASSESSMENT SCALE (ADAS) (35), de manera que permite calcular que un deterioro previsto de 7 puntos en un año puede reducirse en 3 puntos, es decir, como si se consiguiese una ganancia de 5 meses en performance.

Los mismos investigadores moderan cualquier entusiasmo al señalar estas matizaciones:

— que la experiencia se hizo en pacientes con una demencia de grado ligero a moderado y, por tanto, sus resultados no pueden sin más extrapolarse a otros grupos de sujetos con mayor deterioro cognitivo;

— que la duración del tratamiento activo fue corta (6 semanas), lo que no permite substanciar sin más cuál será el grado de respuesta a plazo mucho más largo;

— que incluso la mejoría debe expresarse para que sea significativa en términos de «score» en determinadas escalas, siendo en cambio menos convincentes los resultados del examen neuropsicológico global;

— y que la tolerancia a la tacrina no es demasiado buena: el efecto adverso más común es digestivo (náuseas y vómito), si bien la cefalea también es frecuente; sobre todo, puede resultar llamativo el alza de GPT, que obliga a veces a la reducción posológica (valores entre 3 y 5 veces superiores al normal) e incluso a la suspensión temporal o definitiva (por encima de esos límites).

Con posterioridad a esta aportación, otras han concluido en el mismo sentido, por lo que las resumiremos sucintamente.

También en 1992, FARLOW et al., con el TACRINE STUDY GROUP (36), confirman una diferencia estadísticamente significativa a las 12 semanas en el grupo tratado con tacrina tanto en la escala cognitiva (ADAS) como en la evaluación clínica global e impresión subjetiva del cuidador; las dosis deben ser mayores de 40 mg al día.

Hay dos estudios escandinavos en 1993 (37, 38), de los que uno indica mejores resultados en pacientes con favorable respuesta electroen-

cefalográfica (aumento de ondas alfa y del cociente alfa/theta) y en ciertos neuromediadores o metabolitos en l.c.r. (alza de somatostatina, ac. homovanílico y 5-HIAA).

En 1994, KNAPP et al. (39) publican su protocolo 670-61 confirmatorio de diferencias a favor de tacrina después de 30 semanas de estudio, aunque comprobando que no todos los tratados se benefician de la medicación. Este ensayo y los de los grupos de TACRINA anteriormente comentados inclinaron a la FDA a la comercialización del fármaco.

De acuerdo con ROYUELA y MACÍAS (40), podemos concluir:

— sólo una parte de los enfermos de EA responden a tacrina: probablemente, los que muestran cambios eléctricos y bioquímicos ya señalados, aunque estas constataciones no puedan aplicarse generalizadamente y haya de recurrirse al seguimiento cognitivo;

— no se influyen las alteraciones comportamentales;

— se ignora la eficacia de tacrina a largo plazo y la duración de su efecto beneficioso;

— no sabemos del resultado en las formas más severas de EA;

— no cabe su aplicación profiláctica habida cuenta la hepatotoxicidad, que por lo mismo obliga a una engorrosa vigilancia semanal de aminotransferasas.

De todo ello se infiere que la tetrahydroaminoacridina está lejos del tratamiento ideal, deseable para combatir EA (41). En todo caso, con ser muy interesante la hipótesis colinérgica, no llena todas las expectativas; sabemos hoy que existen por ejemplo notables carencias en somatostatina o catecolaminas. Eso explica que la investigación farmacológica en la EA se encuentre en pleno desarrollo; como muestra de ello, ofrecemos el siguiente resumen de MILLER (42) algo modificado:

— intensificadores colinérgicos:

DuP - 996

HP - 029 (Velnacrina)

— antagonistas del calcio:

Nimodipino

— nootrópicos:

Acetil-carnitina

- Idebenona
- IECA:
 - Captopril
 - Guanfacina
 - SQ - 29852
- Antagonistas de la serotonina:
 - Zacoprida
- Antioxidantes:
 - Tocoferol.

El mesilato de dihidroergotoxina (Hydergina), que en un momento despertó esperanzas, demostró más tarde su ineficacia (42).

B) Tratamiento de los síntomas secundarios

Además de una pérdida cognitiva concreta, el paciente con EA presenta una serie de síntomas secundarios o concomitantes tales como depresión, delusiones, agitación, vagabundeo, trastornos del sueño, gritos y gemidos, agresividad e incontinencia, todos los cuales empeoran marcadamente el cuadro, creando ese «exceso de incapacidad» de que habla COHEN (11). El ponderar todos estos síntomas y someterlos a tratamiento resulta desde luego más remunerativo que la propia terapia primaria precedentemente comentada; en eso reside su importancia.

El arsenal terapéutico a nuestro alcance, incluye:

1. Neurolépticos

Representan la principal ayuda en los pacientes con EA que exhiben una conducta agitada (agitación psicomotriz), siendo además beneficiosos frente a delusiones y alucinaciones (43). Tenemos personal y favorable experiencia con haloperidol y thioridazina, resultando igualmente efectiva la trifluoperazina. Hay que prestar atención a los efectos colaterales que comportan (hipotensión, extrapiramidalismo, acciones anticolinérgicas), si bien suelen ser escasos a las dosis reducidas que en estos pacientes se usan.

2. Benzodiazepinas

Son aptas en los sujetos con EA que muestran marcada inquietud aunque no estén claramente agitados; reducen la ansiedad (44). Se emplean

las diazepaminas de acción corta (oxacepan, loracepan, alprazolán) sin metabolitos activos, y debe tenerse en cuenta su capacidad para aumentar confusión y amnesia.

El ansiolítico no benzodiazepínico buspirona ha evidenciado en este campo moderada eficacia, aunque menor poder adictivo (45).

3. Propranolol

Útil para el tratamiento de sujetos con conductas agresivas (46), en dosis ampliamente variables entre 80 y 520 mg. Obvio es señalar el haz de efectos secundarios que comporta; a los más conocidos como hipotensión, bradicardia, brocospasmo, enfriamiento de extremidades, etc., hay que subrayar aquí la posibilidad de que induzca o empeore la depresión, alucinaciones y desorientación.

4. Antidepresivos

De vez en cuando, un anciano aparentemente demente nos sorprende gratamente con una curación casi «milagrosa» al aplicarle un antidepresivo: y es que la depresión «desconecta al paciente del mundo que le rodea». Más frecuente es que un estado depresivo reaccional se sume a la EA y la deteriore en mayor o menor grado. El recuerdo a los tri o tetracíclicos (47) (doxepin, maprotilina; ¡ojo a las alucinaciones!), serotoninérgicos (trazodona, fluoxetina) e incluso algún IMAO (deprenil) cobra entonces el rango de medicación de primera línea.

C) Intervenciones no farmacológicas en la EA

La terapia conductual y correctora del ambiente en torno al paciente resulta imprescindible en cualquier enfermo afecto por este tipo de demencia, haciéndose cada vez más compleja conforme el proceso avanza.

1. Terapia conductual

Podemos considerar, entre otros, los siguientes extremos:

- a) Ejercicios de entrenamiento de la memoria (48), bien que sus resultados no hayan sido totalmente conclusivos. En cualquier caso, tales ejercicios deben emplearse con cuidado, ya

que pueden acarrear frustraciones y estados depresivos secundarios.

b) Un catálogo de normas para luchar contra las deficiencias cognitivas (11), eludiéndolas en lo posible: disposiciones para tomar con puntualidad los medicamentos, conductas para evitar la incontinencia (que frecuentemente implica olvidos), fonos que recuerdan al paciente oportunamente los actos de la vida diaria...

c) Estudio-balance de la situación psíquica (49), que nos va a demostrar, junto a los defectos cognitivos, alteraciones emocionales, perturbaciones en el pensamiento, trastornos vegetativos (apetito, sueño) ... todos los cuales han de ser corregidos hasta donde sea posible mediante medicación, psicoterapia o cambios de conducta, las potencialidades reales que aún restan en el enfermo, tales capacidad de ejecución de tareas, de resolución de problemas y de desenvolvimiento social; porque nuestros esfuerzos van a ir justamente dirigidos a prodigar al paciente en estas facetas, que pretendemos así conservar el máximo tiempo posible, a la vez que con esa actividad útil creamos satisfacción y afirmamos su propia personalidad. Puede, a la conclusión de este estudio-balance, llegarse a concretar un *planning* que especifique con detalle la lista de actos de la vida diaria que el enfermo va a realizar y su forma de hacerlo, con referencia a aseo personal, alimentación, actividades lúdicas, etc. (50).

2. Intervención sobre el ambiente

También comprende diversos aspectos de acuerdo con el grado de deterioro del sujeto con EA; pongamos algunos ejemplos:

a) Creación de un entorno que facilite el desenvolvimiento del enfermo en su hábitat ordinario, sea este el medio familiar o institucional, evitando errores, caídas o complicaciones que inhiben su actividad espontánea.

b) Recordatorio (vídeo, p. e.) de sus datos personales y familiares, lo que va a facilitar al enfermo sus contactos con otras personas, especialmente en enfermerías o asilos.

c) Instrucciones a la familia: en ninguna enfermedad más primordialmente que en estas demencias, el enfermo y sus relativos forman una

verdadera unidad, ya que el ambiente facilitador y la comprensión para el enfermo sólo así se alcanzan plenamente (51).

De lo que antecede, puede inferirse que el tratamiento en la EA, aunque no resolutivo, es importante y complejo.

Conclusiones

De acuerdo con ALFARO (52), estimo que como consideración final son válidas las siguientes conclusiones:

1. La enfermedad de Alzheimer es un problema epidemiológico de primera magnitud, verdadera «epidemia silenciosa», tal y como proclaman AMADUCCI y BECK (53), que alcanza ya cotas notables, del orden de 110 nuevos casos por cada 10⁵ habitantes y año.

2. La EA es un proceso distinto del envejecimiento normal, aunque su incidencia aumenta con la edad y algunos rasgos histopatológicos sean coincidentes. Definitivamente, se acuerda que el envejecimiento fisiológico no provoca *per se* deterioro intelectual apreciable ni correspondientemente mengua el consumo cerebral de glucosa medido por PET (54).

3. La etiología de la EA es desconocida. El factor genético es de particular importancia (casos familiares, cambios estructurales a nivel del cromosoma 21), aunque en muchos casos deben añadirse elementos ambientales desencadenantes de tipo tóxico, infeccioso, traumático, etc. (55). El beta-amiloide en placas seniles y en la vecindad de los vasos, así como los cambios en la fosforilación de la proteína Tau anexa al citosqueleto neuronal, centran hoy el interés de los investigadores. Es posible que existan subtipos de EA; cuyos requerimientos terapéuticos pueden ser diferentes (56).

4. En la EA hay sin duda una disminución de la actividad colinérgica central, según se ha demostrado experimentalmente (28). Ello ha dado pie a intentos terapéuticos esperanzadores, aunque de discreto resultado. En cualquier caso, el defecto neurotransmisor no se limita a acetilcolina, sino que trasciende a somatostatina, catecolaminas, serotonina, etc.

5. El diagnóstico de EA se establece en base

a criterios clínicos. Como no existe ningún elemento o dato patognomónico, es tarea inexcusable descartar otros tipos de demencia, eventualmente curables. Así se llega al diagnóstico de «EA probable», que ulteriormente puede elevarse a la categoría de «EA definida» cuando existen argumentos histopatológicos a su favor (9).

6. No existe un tratamiento farmacológico auténticamente eficaz, capaz de frenar la EA. Ello no obstante, nuestra terapia es evidentemente útil y no debe ser omitida por un criterio excesivamente nihilista (57, 58).

7. Los aspectos conductuales y ambientales ajenos a los farmacológicos son muy importantes en el manejo del paciente con EA.

Una reflexión final

Para concluir, citamos aquí algunos párrafos extraídos del importante libro de SHERWIN B. NULAND, «Cómo morimos», relativos a la EA:

«El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer no ofrece ningún consuelo posible. La angustia se puede mitigar con una buena asistencia, grupos de apoyo y la proximidad de los amigos y la familia, pero a fin de cuentas el paciente y las personas que ama deberán recorrer juntos ese tortuoso y sombrío valle en el que todo cambia para siempre. No hay dignidad en esta clase de muerte. Es un acto arbitrario de la naturaleza y una afrenta a la humanidad de sus víctimas. Si podemos extraer alguna lección, es saber que los seres humanos son capaces de profesar el amor y la lealtad que trascienden, no sólo a la degradación física, sino también al agotamiento espiritual de años de pesadumbre». ◀

J. Sillero F. de Cañete, *Médico Internista*

Referencias bibliográficas

1. LEWIS, JM.: «Jonathan Swift and Alzheimer's disease». *Lancet*, 342:504.
2. SWIFT, J.: *Los viajes de Gulliver*. III parte, capítulo 10.
3. MARSDEN, CD.: «The diagnosis of dementia». In: AD. Isaacs and F. Post (eds.). *Studies in Geriatric Psychiatry*. John Wiley, 95-118. Chichester, 1978.
4. AMADUCCI, L.; FALCINI, M.: *Diseases in the elderly*. Dementia: a silent epidemic. Mapfre Medicina, 1995. Vol. 6 (Supl. II): 29-35.
5. BERMEO, F.; AGARIN, N.: *Demencia. Inicio de una década, ¿los años de progreso?* Edit MCR. Barcelona, 1991.
6. WENDY, M.: «The economic impact of Alzheimer's disease». *Neurology*, 1993, 43 (Supl. 4): S6-S10.
7. CIVIL, RH.; WHITEHOUSE, PJ.: «Alzheimer's disease». In: *Current Neurology*. SH Appel (ed.). Vol. 8, págs. 223-251. Year Book Pub. Chicago, 1988.
8. DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS, THIRD EDITION, REVISED.: *Am. Psychiatr. As.* Washington, DC, 1987.
9. MCKHANN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M. et al.: «Criteria for clinical diagnosis of Alzheimer's disease». Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under auspices of the Department of Health and Human Services in Alzheimer's Disease. *Neurology*, 1984. 34:939-944.
10. FOLSTEIN, M.; FOLSTEIN, S.; 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.
11. COHEN, GD.: «Management of Alzheimer's disease». *Adv. Int. Med.*, 1995. 40:31-67.
12. STRITTMATTER, WJ.; APPEL, SH.: «Alzheimer's disease». *Year Book Med.*, 1992. XIII-XXVII.
13. SILLERO, F. DE CAÑETE, J.M.: «Estado vegetativo persistente». *Inst. Est. Cien. Col. Estudio*. Jaén, 1994.
14. PALMER, AM.: «Monoamine metabolite concentrations in lumbar cerebrospinal fluid of patients with histologically verified Alzheimer's dementia». *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1984. 47:481-484.
15. BRADLEY, WG.; WALLUCH, V.; BRANT-ZAWADZKI, M. et al.: «Patchy paraventricular white matter lesions in the elderly: A common observation during NMR imaging». *Noninvasive Med. Imaging*, 1984. 1:35-41.
16. GUPTA, SR.; NAHEEDY, MH.; YOUNG, JC. et al.: «Paraventricular white matter changes and dementia: clinical, neuropsychological, radiological and pathological correlation». *Arch. Neurol.*, 1988. 45:637-641.
17. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT STATEMENT: *Differential Diagnosis of Dementia Disorders*. Bethesda, Md. NIH, 1987.
18. BLASS, JP.; PLUM, F.: «Metabolic encephalopathies in older adults». R. Katzman; RD. Terry (eds.). *The Neurology of Aging*. FA: Davis, págs. 189-221. Philadelphia, 1983.
19. ST GEORGE HYSLOP, PH.; TANZI, RE.; POLINSKY, RJ. et al.: «The genetical defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21». *Science* 1987. 235:885-890.
20. BALL, MJ.; SCHAPIRO, MB.; RAPAPORT, S.J.: «Neuropathological relationships between Down syndrome and dementia senile of the Alzheimer type». In: Epstein CJ. (ed.). *The Neurobiology of Down Syndrome*, págs. 45-59. Raven Press. New York, 1986.
21. LEIVA, C.: «Demencia subcortical». En: *Demencias*. J. Matías-Guiu, P. Casquero, JF. Horga y R. Blasco (eds.), págs. 39-45. Editorial MCR. Barcelona, 1987.
22. BROWN, RG.; MARSDEN, CD.: «How common is dementia in Parkinson disease?». *Lancet*, 1986. 2:1.262-1.265.
23. KIDD, M.: «Alzheimer's disease - a electron microscopical study». *Brain*, 1964. 87:307-320.
24. GONATAS, NK.; ANDERSON, W.; EVANGELISTA, I.: «The contribution of altered synapsis in the senile plaque: An electron microscope study in Alzheimer's dementia». *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 1967. 26:25-39.
25. TIERNEY, MC.; FISHER, RH.; LEWIS, AJ. et al.: «The NINCDS-ADRDA Work Group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease. A clinicopathological study of 57 cases». *Neurology*, 1988. 38:359-364.
26. JOACHIM, CL.; MORRIS, JH.; SELKOE, DJ.: «Clinically diagnosed Alzheimer's disease: Autopsy results in 150 cases». *Ann. Neurol.*, 1988. 24:50-56.
27. MORRIS, JC.; MCKELI, DN.; FULING, K., et al.: «Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease». *Ann. Neurol.*, 1988. 24:17-22.
28. SIMS, NR.; BOWEN, DM.: «Changes in choline acetyltransferase and in acetylcholine synthesis». In: B. Reisberg (ed.). *Alzheimer's disease*, págs. 88-92. Free Press. New York, 1983.
29. DRACHMAN, DA.; LEVITT, JB.: «Human memory and the cholinergic system: a relationship to aging?». *Arch. Neurol.*, 1974. 30:113-121.
30. DAWSON, RH.: «Tacrine slows the rate of ageing of sarin-inhibited acetyl cholinesterase». *Neurosci. Lett.*, 1989. 100:227-230.

31. SUMMERS, WK.; MAJOVSKI, LV.; MARSH, GM., et al.: «Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type». *N. Engl. J. Med.*, 1986. 315:1.241-1.245.
32. CHATELLIER, G.; LACOMBLEZ, L.: «Tacrine (tetrahydroaminoacridine, THA) and lecithin in senile dementia of Alzheimer type: a multicentric trial». *BMJ*, 1990. 300:495-499.
33. GAUTHER, S.; BOUGHARD, R.; LA MONTAGNE, A., et al.: «Tetrahydroaminoacridine - lecithin combination treatment in patients with intermediate-stage Alzheimer's disease: results of a Canadian double-blind, cross-over, multicenter study». *N. Engl. J. Med.*, 1990. 322:1.272-1.276.
34. DAVIS, KL.; TAL, LJ.; GAMZU, ER., et al.; and THE TACRINE COLLABORATIVE STUDY GROUP: «A double-blind placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease». *N. Engl. J. Med.*, 1992. 1.253-1.259.
35. ROSEN, WG.; MOHS, RC.; DAVIS, KL.: «A new rating scale for Alzheimer's disease». *Am. J. Psychiatry*, 1984. 141:1.356-1.364.
36. FARLOW, M.; GRACON, SI.; HERSHEY, LA., et al.: «A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease». *JAMA*, 1992. 268:2.523-2.529.
37. ALHAINEN, K.; RIEKKINEN, PJ.: «Discrimination of Alzheimer patients responding to cholinesterase inhibitor therapy». *Acta Neurol. Scand.*, 1993. Suppl. 149:16-21.
38. AMBERLA, K.; NORDBERG, A.; VITTANEN, M., et al.: «Long-term treatment with tacrine (THA) in Alzheimer's disease - evaluation of neuropsychological data». *Acta Neurol. Scand.*, 1993. Suppl. 149:55-57.
39. KNAPP, MI.; KNOPMAN, DS.; SOLOMON, PR., et al.: «A 30 week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease». *JAMA*, 1994. 271:985-991.
40. ROYUELA RICO, A.; MACÍAS FERNÁNDEZ, JA.: «Perspectivas colinérgicas en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: tacrina». *Rev. Clin. Esp.*, 1995. 195:473-478.
41. EAGGER, SA.; LEVY, R.; SAHAKIAN, BJ.: «Tacrine in Alzheimer's disease». *Lancet*, 1991. 337:989-992.
42. MILLER, SW.; MAHONEY, JM.; JANN, MW.: «Therapeutic frontiers in Alzheimer's disease». *Pharmacotherapy*, 1992. 12:217-231.
43. SCHNEIDER, LS.; SOBIN, PB.: «Non-neuroleptic treatment of behavioural symptoms and agitation in Alzheimer's disease and other dementia». *Psychopharmacol. Bull.*, 1992. 28:71-79.
44. STERN, GM.: «New drug interventions in Alzheimer's disease». *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.*, 1992. 5:100-103.
45. SAKAUYE, KM.; CAMERON, JC.; FORD, PA.: «Effects of buspirone in agitation associated with dementia». *Am. J. Geriatr. Psychiatry*.
46. GREENDYKE, RM.; SCHUSTER, DB.; WOOTON, JA.: «Propranolol in the treatment of assaultive patients with organic brain disease». *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1984. 4:282-285.
47. FRIEDMAN, R.; CRYFE, CL.; TAL, DT., et al.: «The noisy elderly patient: Prevalence, assessment, and response to antidepressant doxepin». *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 1992. 5:187-191.
48. ZART, SH.; COLE, KD.; GUIDER, RL.: «Memory training strategies and subjective complaints of memory in aged». *Gerontologist.*, 1981. 21:158-164.
49. BAUM, C.; EDWARDS, DF.; MORROW-HOWELL, N.: «Identification and measurement of productive behaviors in senile dementia of the Alzheimer type». *Gerontologist*, 1993. 33:403-408.
50. TERI, L.; LOGSDON, R.: «Identifying pleasant activities for Alzheimer's disease patients: The Pleasant Events Schedule-AD». *Gerontologist.*, 1991. 31:124-127.
51. COHEN, GD.: *The Brain in Human Aging*. Springer. New York, 1988.
52. ALFARO, A.: «Enfermedad de Alzheimer». Conclusiones en: *Demencias*. J. Matías-Guiu, P. Casquero, JF. Horga y R. Blasco (ed.), págs. 203-207. Editorial MCR. Barcelona, 1987.
53. BECK, JC.; BENSON, DF.; SCHEIBEL, AB., et al.: «Dementia in the elderly: the silent epidemic». *Ann. Intern. Med.*, 1982. 97:231-241.
54. DE LEÓN, MJ.; FERRIS, SH.; GEORGOE, AE., et al.: «Computed tomography and positron emission transaxial tomography evaluations of normal aging and Alzheimer's disease». *J. Cereb. Blood Flow. Met.*, 1983. 3:391-394.
55. WHITEHOUSE, PJ.: «Understanding the etiology of Alzheimer's disease. Current approaches». In: JT. Hutton (ed.). *Dementia Neurologic Clinics 4-2*, págs. 427-437. Saunders. Philadelphia, 1986.
56. MAYeux, R.; STERN, Y.; SPANTON, S.: «Heterogeneity in dementia of Alzheimer type: evidence of subgroups». *Neurology*, 1985. 35:453-461.
57. CIMÉNEZ ROLDÁN, S.: «Enfermedad de Alzheimer». *Rev. Clin. Esp.*, 1995. 195:445-447.
58. CASSEL, CK.; KANE, M.: «Ethical considerations». In: LF. Jarvik, CH. Winograd. *Treatments for Alzheimer Patient*. Springer. New York, 1988.