

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Dra. Gilka Rocha Mercado, Dr. Jorge Aguilar Benavides
Médicos Familiares Pol. Central

INTRODUCCION

La demencia se define como un deterioro crónico y progresivo de la función cognitiva, como para interferir con la capacidad de realizar las actividades de la vida diaria, es un trastorno propio de la edad avanzada pero puede afectar a jóvenes y adultos (por lesiones o hipoxia cerebral).

Entre las demencias asociadas a la edad senil, la más frecuente es la enfermedad de Alzheimer, que es una demencia progresiva que tiene el déficit de memoria como uno de sus síntomas más tempranos y pronunciados. Por lo general el paciente empeora progresivamente mostrando problemas perceptivos del lenguaje y emocionales a medida que la enfermedad avanza.

La enfermedad de Alzheimer se ha convertido en un problema social muy grave para millones de familias y para los sistemas nacionales de salud, es causa importante de muerte en los países desarrollados, después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

La enfermedad suele tener duración media aproximada de 10 a 12 años, pero puede variar mucho de un paciente a otro

EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia en la población anciana, representando un 50 al 60 % de las demencias. Se calcula que en el mundo hay 22 millones de personas que la sufren y en 3 décadas existirá el doble. Según la Asociación de Alzheimer internacional, la enfermedad puede comenzar a una edad temprana como los 50 años.

Con una prevalencia 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 solo por la cardiopatía isquémica y el cáncer y la cuarta causa de muerte en los países industrializados.

En Bolivia existen alrededor de 20.000 casos.

ETIOPATOGENIA

La etiología de la enfermedad es desconocida. En función de la edad de aparición de los síntomas se clasifica en

- Forma Presenil o temprana (Inicio precoz), si el comienzo es antes de los 65 años,
- Forma Senil, en su mayor parte esporádica y representa entre el 90 a 95 %, aparece después e los 65 años.

A su vez estas dos formas se clasifican en dos subtipos

- Familiar, si hay historia familiar. En estas formas se han identificado diferentes genes cuyas mutaciones conducen a la acumulación del péptido beta amiloide involucrado en la fisiopatología de la enfermedad
- Esporádica, si no hay antecedentes familiares.

En torno al 10% de los casos la enfermedad es hereditaria con transmisión autonómica dominante.

Los genes descritos como factor causal de la enfermedad de Alzheimer son:

Gen de la Proteína precursora amiloide (PPA) localizado en el cromosoma 21

Gen de la presenilina 1 (PS1) localizado en el cromosoma 14.

Gen de la presenilina 2 (PS2) localizado en el cromosoma 1

De esta forma, algunos de los factores que inciden con mayor frecuencia en el desarrollo de la enfermedad son

- edad : a mayor edad mayor prevalencia
- sexo la enfermedad es algo más frecuente en mujeres
- antecedentes familiares de Alzheimer
- síndrome de Down
- edad materna mayor de 40 años en el momento del nacimiento;
- o la presencia del alelo alipoproteína 4 en el cromosoma 19, es un factor de susceptibilidad de la forma esporádica, asimismo el colesterol juega un papel importante.

NEUROPATOLOGIA

PATOLOGIA MACROSCOPICA

Existen cambios estructurales macroscópicos y bioquímicos:

1.- Atrofia simétrica y difusa

Existe atrofia simétrica y difusa, disminución del peso y volumen cerebral. La atrofia afecta a los lóbulos fronto-temporal, frontales o temporal aisladas, y en menor proporción compromiso parietooccipital. El hipocampo, subiculum, amígdala y áreas de asociación neocorticales muestran las alteraciones más graves. El cerebro con sus componentes celulares sufren pérdida, atrofia y degeneración.

PATOLOGIA MICROSCOPICA

Incluye:

-Placas seniles, difusas y clásicas sonde estructura esferoide que miden de 20 a 100 um.

-Ovillos neurofibrilares que remplazan el citoesqueleto neuronal degenerado ,cuerpos amiláceos esferoides intra-astrocíticos , subpiales y subependimarios.

-Hilos de negrófilo.

-Pérdida neuronal y de sinapsis: La pérdida neuronal afecta principalmente a las capas superficiales de la corteza y representa aproximadamente un 36 % de la poblacional neuronal, pérdida de arborizaciones y espinas dendríticas. Reducción del número de arborizaciones y espinas dendríticas .Reducción del número y funcionalidad de sinapsis corticales. La característica más marcada es el descenso de la actividad colinérgica, las terminaciones presinápticas están afectadas. Las neuronas de proyección que producen transmisores monoamina , neuronas corticales que producen glutamato , GABA , somatostatina , neuropéptido y factor liberador de corticotropina , substancia R , y otros neuromoduladores también se encuentran afectadas.

-Depósitos de amiloide en el cerebro, vasos sanguíneos cerebrales y meníngeos, en las capas externas musculares de arterias pequeñas y grandes que dan lugar a angiopatía mieloide.

- Presencia de cuerpos de hirano: Los cuerpos de hirano se encuentran en el estrato lacunar del hipocampo, en el Alzheimer son desplazados hacia el estrato piramidal.

-Gliosis reactiva.

CUADRO CLINICO

El Alzheimer pasa por diferentes fases. La enfermedad se puede dividir en tres etapas:

Inicial: con una sintomatología ligera o leve, el enfermo mantiene su autonomía y solo necesita supervisión cuando se trata de tareas complejas

Intermedia: con síntomas de gravedad moderada, el enfermo depende de un cuidador para realizar las labores cotidianas

Terminal: estado avanzado, el enfermo es completamente dependiente incapaz de realizar actividad cotidianas, caminar se pierde la memoria reciente y posteriormente la remota, el lenguaje pasa de confuso a enmudecer totalmente.

Alteraciones de tipo cognitivo: rendimiento intelectual disminuido, lentitud en realización de trabajos de procesamiento de datos (abstracción, percepción, memoria y memorización)

2.- Relativa conservación verbal, aunque puede existir lentitud en el desarrollo y procesamiento del habla.

3.- Enlentecimiento de diversos patrones de conducta (correr, teclear, reacción a ciertos estímulos sensitivos o sensoriales, dificultad para mantenerse parado con un pie o dificultad para desvestirse

4.- Alteración de la memoria de corto plazo (preservación de la memoria mediata, evocación de recuerdos de largo plazo o sea eventos ocurridos hace años, pero incapacidad para recuerdos inmediatos. Por ejemplo "donde dejé las llaves", "que me dijiste hace rato ", "a donde tenía que ir ", o piensan en algo que tienen que retirar del refrigerados y cuando llegan y lo abren "a que vine", se afecta también la memoria semántica.

5.- Lentitud para ejecutar cualquier tarea que requiera al menos dos áreas cerebrales (motora psicomotora y mental).Dificultad para abordar de forma simultánea dos propósitos , por ejemplo. Hablar por teléfono y comer galleta .Olvido de nombres, objetos y personas .Inseguridad en la postura o en la marcha .Trastornos en el ritmo circadiano sueño vigilia.

Los síntomas más comunes de la enfermedad son alteraciones del estado de ánimo y de la conducta, pérdida de la memoria que puede ser reciente, remota, semántica, dificultades de orientación, problemas del lenguaje y alteraciones cognitivas.

La pérdida de la memoria llega hasta el reconocimiento de familiares o el olvido de habilidades normales para el individuo.

Otros síntomas son cambios en el comportamiento, como arrebatos de violencia. En las fases finales se deteriora la musculatura y la movilidad, pudiendo presentar incontinencia de esfínteres. Existe la triple A: Agnosia, Afasia, Apraxia.

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico específico suele ser difícil de obtener durante la vida del paciente, por lo que es preciso efectuar un estudio anatomopatológico del tejido cerebral. Debido a la ausencia de marcadores específicos, el diagnóstico clínico sigue siendo de exclusión.

Se debe realizar una evaluación física, psiquiátrica y neurológica completa para descartar una causa reversible o potencialmente curable de demencia:

- Examen médico completo
- Pruebas neuropsicológicas
- Exámenes de laboratorio
- Electrocardiograma
- Electroencefalograma
- TAC

Con el propósito de unificar el diagnóstico de síntomas tan diversos, un grupo de trabajo compuesto por la asociación de enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados, y el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y De La Comunicación y las Enfermedades Cerebrovasculares (NINCS-ADRA) han desarrollado criterios para la Enfermedad de Alzheimer definitiva, probable y posible.

ELEMENTOS CLAVES PARA EL DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (NINCS-ADRA)

DIAGNOSTICO PROBABLE DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER REQUIERE:

- 1.- Presencia de un Síndrome Demencial
- 2.- Déficit en 2 o más áreas cognoscitivas.
- 3.- Empeoramiento progresivo de memoria y otra función cognoscitiva.
- 4.- Comienzo entre los 40 y 90 años (usualmente después de los 65 años) Ausencia de enfermedades sistémicas que pudieran causar el síndrome.

HALLAZGOS QUE APOYAN EL PROBABLE DIAGNOSTICO DE EA INCLUYEN

- 1.- Afasia, apraxia, agnosia (incluidas disfunción viso espacial) progresivas
- 2.- Alteración de las actividades de la vida diaria y cambios conductuales.
- 3.- Historia familiar positiva.
- 4.- Hallazgos LCR, EEG, TAC no reveladores o inespecíficos.

RASGOS CONSISTENTES CON EL DIAGNOSTICO PROBABLE EA

- 1.- Periodos de estabilización de los síntomas en el curso de la progresión de la enfermedad.
- 2.- Síntomas psiquiátricos y vegetativos asociados (depresión insomnio, delirios, alucinaciones, problemas de control comportamental, alteración del sueño y pérdida de peso).
- 3.- Otras anormalidades neurológicas de la enfermedad avanzada (aumento del tono muscular, mioclonus o trastornos de la marcha).
- 4.- Convulsiones de la enfermedad avanzada.
- 5.- TAC normal para la edad.

PROBABLE EA INCIERTO

- 1.- Comienzo súbito, apopléjico.
- 2.- Hallazgos neurológicos focales en el curso temprano.
- 3.- Convulsiones o trastornos de la marcha en el curso temprano.

DIAGNOSTICO CLINICO POSIBLE DE EA

- 1.- Puede realizarse con base de un síndrome demencial cuando:
 - a. Otros trastornos neurológicos, psiquiátricos o sistémicos suficientes para causar demencia estén ausentes.
 - b. Hay rasgos atípicos en el comienzo, en el comienzo, presentación o curso clínico.
- 2.- Puede hacerse en presencia del segundo trastorno que puede causar demencia pero esta no es la única etiología probable de demencia

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Depresión
 Toma de medicamentos
 Demencia Vascular
 Enfermedad de Parkinson y atrofas multisistémicas
 Enfermedad con Cuerpos de Lewy
 Demencia frontotemporal o con cuerpos argirófilos.

EVOLUCION Y PRONÓSTICO

El resultado es desalentador, el trastorno generalmente progresa en forma permanente, es común que se presente incapacidad total y la muerte , normalmente sucede en un lapso de 10 a 15 años por lo general a causa de una infección o insuficiencia de otros sistemas corporales.

TRATAMIENTO

La enfermedad sigue siendo incurable y objeto de investigación. El manejo de las demencias es complejo: idealmente comprende una aproximación multidisciplinaria para su evaluación, tratamiento, y educación.

El manejo no farmacológico de , los pacientes es deseable siempre que sea posible .La mejoría en la socialización, a través de los programas de cuidado diurno y las medidas de higiene de sueño, pueden minimizar la necesidad de intervenciones farmacológicas .Otros factores tales como prevención de discapacidades y maximizar las habilidades y el conocimiento de los cuidadores . En los últimos años se han producido avances en el conocimiento de la patogénesis de esta enfermedad y el tipo de terapia utilizada, se busca retrasar el comienzo, enlentecer el progreso y mejorar su sintomatología.

Además de los fármacos que actúan de forma directa sobre el sistema colinérgico, se están utilizando tratamientos relacionados con el sistema glutamatérgico y otros fármacos cuyo mecanismo de acción en esta patología no se conoce claramente, pero que parecen prometedores.

Se puede intentar con los medicamentos anticolinesterásicos por su acción inhibitoria de la colinesterasa, que es la enzima capaz de catabolizar, la acetilcolina , enzima que falta en el alzheimer, importante para tener memoria y comportamiento normales .

El donepezilo y rivastigmina y galantamina mejoran la memoria y función cognitiva, combaten la apatía, da iniciativa y capacidad funcional, mejorar ideas alucinantes y delirantes.

Los síntomas no cognoscitivos son una fuente mayor de dificultades para los cuidadores Los síntomas no cognoscitivos son una fuente mayor de dificultades para los cuidadores .Estos se tratan con agentes psicotrópicos convencionales como neurolépticos, antidepresivos y ansiolíticos .Las bajas dosis de neurolépticos son el tratamiento de elección para pacientes agitados.

MEDICAMENTO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Donepezilo	Mejora la función cognitiva ,buena tolerancia	Nauseas, vómitos, diarreas leves y transitorias
Rivastigmina	Mejora la función cognitiva	Nauseas frecuentes
Galantamina	Mejora la función cognitiva	Nauseas y vómitos
Tacrina	Mejora la función cognitiva	Hepatotoxicidad, diarrea anorexia y dolor abdominal
AINES	Buena Tolerancia	Potenciación de los efectos secundarios por tratamientos largos a altas dosis
Vitamina E Aspirina,Diclofenac-Misoprostol	No hay evidencias de efectividad	Evidencias por demostrar
Selegilina	Mejora la función cognitiva , comportamiento y estado de ánimo .Buena tolerancia .Pocos efectos adversos	Evidencias débiles , poca relevancia clínica
Ginkgo Biloba	Mejora la función cognitiva	Débiles evidencias , sin demostrar
Tioridazina	Reducción de la ansiedad a corto plazo	Cardiotoxicidad (arritmias)
Risperidona	Reduccion de los síntomas psicóticos y de la agresividad	Parkinsonismo
Estrógenos	No hay evidencias de efectividad	
Memantina	Mejora la capacidad de desarrollar las actividades cotidianas , aumentando la autonomía de los pacientes	Alucinaciones ,confusión, vértigo, cefalea, depresión, insomnio

Pertenecen a tres clases los fármacos en estudio intenso y extenso los estrógenos, los anti-inflamatorios y los antioxidantes. Los estrógenos tienen una fuerte acción protectora de las neuronas contra todo tipo de agresión, la presencia de amiloide beta en el caso del Alzheimer. Dentro de unos cinco años se sabrá de manera definitiva si hay que aplicar o no a las mujeres tras la menopausia un tratamiento sustitutivo con estrógenos para tratar de prevenir o retrasar la aparición de Alzheimer. Será cuando finalicen las pruebas clínicas que se están realizando a gran escala. Es posible también que se desarrollen estrógenos que carezcan de efectos feminizantes y se puedan administrar a los hombres con esta misma intención. Quedó claro que alrededor de la placa neurítica del Alzheimer se produce una intensa reacción inflamatoria.

Por eso se está estudiando si los más modernos agentes anti-inflamatorios como el celecoxib (Celebrex) o el rofecoxib (Vioxx) retrasan efectivamente el avance de la enfermedad. La oxidación es una reacción intermedia en la acción neurotóxica de la amiloide beta. De ahí que los agentes antioxidantes tengan una razón para su empleo en el Alzheimer. Se han de usar combinados (por ejemplo, vitaminas C y E, acetilcisteína, coenzima Q10, ácido lipoico, ácido fólico, biotina, vitamina B6 y extracto de ginkgo biloba). En alguna universidad americana se está llevando a cabo un estudio muy riguroso y costoso (varios millones de dólares) con estos agentes antioxidantes para demostrar desde el punto de vista científico si actúan beneficiosamente o no sobre el Alzheimer. La respuesta definitiva llegará dentro de unos años.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Proaño NJ, Aguilar RF. Enfermedad de Alzheimer. Clínica , Diagnóstico y Neuropatológico 2004; 3 (1): 95-105
2. Golimstok A .Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. Clínica , Diagnóstico y Neuropatológico 2006; 26 (4): 131-137
3. Asociación Colombiana de Psiquiatría. Enfermedad de Alzheimer. Revista Colombiana de Psiquiatría 2000; 2: 119-126
4. Fuentes GP, Stachesvy A. Enfermedad de Alzheimer: Actualización Farmacológica. Revista Medica Chile 2005; 133: 224-230
5. Tratamientos Para la Enfermedad de Alzheimer . Rev Cubana Farmacologica; 39(2): 628-635
6. Gironés X, Gironés A, Cruz-Sanchez F. Que es la Enfermedad de Alzheimer. Rev Mult Gerontol 2001; 11(3): 132-140
7. Vinyoles E, et al. La Demencia: una visión desde la atención primaria. Aten Primaria 1992; 5: 789-03.
8. Duffey BD. Demented, old and alone. Am j Nurs 1989 ; 89: 22-6
9. Oliva L. Aspectos Genéticos de la Enfermedad de Alzheimer. Rev del grupo SAFA 2003; (20): 30-33
10. Mulrand RA. Estrogen as a Treatamen for alzheimer disease. JAMA 2000; 284: 307-308.

Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

