

Actualizaciones en torno a la enfermedad de Alzheimer

Antonio Martín Araguz*
Antonio Garrido Carrión*
José M. Moreno Martínez**
María L. García de la Rocha***

RESUMEN

En el presente trabajo se pretende actualizar la problemática de la enfermedad de Alzheimer desde el punto de vista fisiopatológico, clínico y terapéutico.

Se concluye que dicha enfermedad es un problema epidemiológico de primera magnitud, relacionado, aunque claramente diferente del envejecimiento normal del cerebro humano, cuya etiología aún permanece oscura y que cursa con profundas alteraciones ultraestructurales y de la neurotransmisión, especialmente de los sistemas colinérgicos cerebrales.

Su diagnóstico exige la utilización de criterios rigurosos que permitan descartar otras causas de demencia potencialmente tratables ya que en el momento presente no existen datos concluyentes que demuestren una clara eficacia de los múltiples tratamientos ensayados en dicho proceso.

SUMMARY

The present work attempts to update the problems surrounding Alzheimer's Disease, from the physiopathological, clinical and therapeutical points of view.

It is concluded that this illness is an epidemiological problem of the first magnitude related to, although clearly differentiated from normal ageing of the human brain, whose etiology is still obscure, and which causes profound ultrastructural and neurotransmission alterations, especially in cholinergic cerebral systems.

Its diagnosis demands the use of rigorous criteria to allow other causes of potentially treatable dementia to be rejected, since at the present time there are no conclusive data to show clearly the effectiveness of the multiple treatments tested on this process.

INTRODUCCION

La palabra "demencia" designa la patología de la inteligencia (1). En su origen, indicaba toda alienación mental. Desde Esquirol (1772-1840), la noción se circunscribe a un estado adquirido de desorganización global, en distintos grados, del conjunto de las funciones intelectuales con preservación de el nivel de conciencia, excluyendo por tanto las alteraciones congénitas y los estados confusionales (2). El Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM-III) de la American Psychiatric Association (3), establece una serie de criterios diagnósticos para definir este síndrome, basados preferentemente en hallazgos clínicos sin connotación pronóstica, abandonando el antiguo concepto de proceso

progresivo e irreversible (Tabla I). Sin embargo, esta definición no puede por menos de tacharse de ambigua, por conceptuar el síndrome, en resumen, como "un deterioro mental de causa orgánica, que determina desadaptación social".

La importancia de esta entidad radica en ser una patología básicamente edad-dependiente, por lo que probablemente el envejecimiento progresivo de la población en los países desarrollados, determine en un futuro próximo un carácter epidémico a estos procesos, calculándose que de seguir el actual ritmo de incremento, en el año 2030 el gasto sanitario por demencias en EEUU, será ocho veces mayor que el de todas las demás enfermedades juntas (5). Además, el rango de edad de presentación del cuadro llega a incidir en personas que se encuentran en un alto grado de productividad, responsabilidad y tomas de decisiones.

Las dos principales causas de de-

mencia (Alzheimer y multiinfarto), son enfermedades características de la edad avanzada. Según la OMS (6), la mejora de la calidad de vida y de los cuidados sanitarios han incrementado extraordinariamente el número de sujetos de más de 65 años, sobrepasando en algunos países esta edad un 15-23% de la población (7). De ellos, de un 11-15% presentan un deterioro intelectual más o menos severo, siendo la Enfermedad de Alzheimer (EA) y demencia senil tipo Alzheimer (DSTA) la causa preponderante en el 50-75% de los casos, con una incidencia anual superior a 110 nuevos casos por 100.000 habitantes y una prevalencia del 7% a partir de los 80 años (8).

APROXIMACION DIAGNOSTICA A LAS DEMENCIAS

La presentación insidiosa de síntomas tales como trastornos mnésicos (especialmente para hechos recién-

* Capitán Médico.
 ** Comandante Médico Jefe del Servicio.
 *** Neurólogo civil.
 Servicio de Neurología. Hospital Central del Aire

tes), alteraciones de la concentración, depresión ligera y disminución de las funciones cognitivas que altere la vida cotidiana del paciente, deben poner en guardia al médico ante la posibilidad de un síndrome de deterioro intelectual o demencia. Desde un punto de vista práctico y diferencial, es preciso establecer un amplio protocolo diagnóstico para deslindar las demencias primarias, de carácter progresivo, de las secundarias, potencialmente tratables en ocasiones, pero por desgracia las menos frecuentes (Tabla II).

DEMENCIAS PRIMARIAS: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DEMENCIA SENIL TIPO ALZHEIMER

Desde que en 1906, el neuropatólogo alemán Alois Alzheimer describió las alteraciones anatómicas e histopatológicas en el cerebro de una paciente de 51 años que padecía deterioro intelectual (9), se acostumbra a utilizar el término de Enfermedad de Alzheimer (EA) para describir una demencia aparecida antes de los 65 años (presenil) confirmada con la presencia de datos histopatológicos típicos. A pesar de ello, existe en la actualidad una notable confusión creada por el uso de múltiples términos, tendiéndose a una terminología universal que nos permita unificar criterios sistemáticos y operativos en la discriminación de esta patología. Debemos, por tanto, diferenciar en primer lugar el síndrome demencial, del envejecimiento normal y los "olvidos benignos" del anciano, de la pseudodemencia en la frecuente depresión senil, así como tener en cuenta el grado educacional previo del paciente y la actividad hasta entonces desarrollada.

El término "demencia degenerativa primaria" representa un síndrome clínico de alteración de las funciones cognitivas, de inicio y evolución progresivas sin implicar factores etiológicos ni fisiopatológicos específicos (1). Se utiliza el término "enfermedad de Alzheimer" (EA) para definir un cuadro clínico que incluye una alteración progresiva de las funciones cognitivas acompañado de modificaciones neuropatológicas cerebrales típicas (ovillos neurofibrilares, placas seniles y degeneración gránulo-vacuolar), lo cual exige documentación

- A.— Pérdida de habilidades intelectuales de suficiente severidad para interferir con las ocupaciones sociales o profesionales.
- B.— Disminución de la memoria.
- C.— Al menos uno de los siguientes hallazgos:
 - Disminución del pensamiento abstracto.
 - Disminución del juicio.
 - Otros trastornos de las funciones corticales superiores (afasia, apraxia, agnosia, déficit construccional).
 - Cambios de personalidad.
- D.— Estado de conciencia NO obnubilado.
- E.— Evidencia clínica o paraclínica de factor orgánico específico con posible relación etiológica. Si no existe tal evidencia, presunción de un factor orgánico preciso para desarrollar el síndrome si se excluyen otros trastornos mentales orgánicos y si los cambios conductuales representan disminución cognitiva en una variedad de otras áreas.

(Modificado del DSM-III [3]).

Tabla I. Criterios para el diagnóstico de demencia.

biopsica cerebral o necropsia. Así definida la EA puede aparecer clínicamente antes o después de los 65 años, si bien se reserva habitualmente esta denominación para los casos de inicio presenil, reservándose la denominación "Demencia senil tipo Alzheimer" (DSTA) para el mismo cuadro en mayores de 65 años. Sin embargo, el término "demencia senil" es un cuadro que acontece tardíamente en la vida del enfermo (más de 65 años), pudiendo estar ocasionada no solo por una EA, sino también por una demencia vascular (multiinfarto) u otros procesos, por lo que el término DSTA para algunos autores (1), sería un término más preciso que el anterior que excluiría la demencia vascular, describiendo un cuadro clínico parecido a la demencia degenerativa primaria (12), con el inconveniente de sobrentender alteraciones neuropatológicas similares a la EA, a pesar de no haberse demostrado una correlación anatomoclínica cierta, por lo cual puede inducir a error semántico en algunas ocasiones.

1. Demencias primarias o degenerativas:
 - 1.1. Corticales: Enfermedad de Alzheimer (EA), demencia senil tipo Alzheimer (DSTA)
 - 1.2. Subcorticales: en el curso de enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia olivopontocerebelosa, etc.
2. Demencias vasculares (arteriopáticas):
 - 2.1. Isquemia cerebral crónica.
 - 2.2. Enfermedad o demencia multiinfarto.
 - 2.3. Encefalopatía de Binswanger.
3. Demencias secundarias:
 - 3.1. Mecánicas: demencia pugilística, hematomas subdurales, hidrocefalia a presión normal, tumores.
 - 3.2. Tóxicas: fármacos, alcoholismo, diálisis crónica.
 - 3.3. Carenciales: hipovitaminosis B y folatos.
 - 3.4. Endocrino-metabólicas: alteraciones tiroideas y paratiroides, hipoglucemia, anoxia, encefalopatías hepática y urémica, alteraciones hidroelectrolíticas.
 - 3.5. Infecciosas: neurosífilis, Creutzfeld-Jakob, demencia del SIDA, meningoencefalitis, enfermedad de Whipple, etc.
4. Mixtas

Tabla II. Etiología de las demencias orgánicas.

Finalmente, el término "demencia pre-senil" designaría un síndrome demencial que aparece antes de los 65 años motivado por diversos procesos subyacentes entre los que la EA es la causa más frecuente, pero no la única (enfermedad de Pick, etc.) (13).

Con todo lo anterior, se podría pensar que las alteraciones neuropatológicas de la EA serían el "hilo de Adriana" en el Dédalo nosológico y terminológico que estas enfermedades representan. Por desgracia, el proceso de senescencia normal en el cerebro humano se acompaña de unos cambios neuropatológicos similares a los de la EA sin que aparezca necesariamente un deterioro cognitivo (14, 15).

La falta de conocimientos actuales respecto al mecanismo de envejecimiento normal y patológico del cerebro humano, hace pensar en que se precisen uno o más factores añadidos que de algún modo "activen" el comienzo y pauten la evolución clínica de una demencia degenerativa (16).

**MODELOS ETIOLÓGICOS
EN LA EA**

Durante mucho tiempo se ha considerado la EA como específicamente presenil, atribuyéndose a un "endurecimiento precoz de las arterias" o "arteriosclerosis", los síntomas equivalentes que presentaban los ancianos. Desgraciadamente, aún muchos familiares de pacientes y algunos médicos lo siguen pensando.

Sin embargo, los caminos actuales de investigación se centran en modelos teóricos basados en la clínica, neuropatología, y epidemiología con el objeto de lograr explicar la degeneración y pérdida neuronal y conseguir un tratamiento o prevención eficaz.

1.º. **MODELO GENÉTICO.**— El hecho de que algunas familias presenten una incidencia anormalmente elevada (hasta un 29%) de EA (17), ha inducido a sugerir teóricamente la transmisión de un gen aberrante que comprometa alguna proteína esencial o que incremente la vulnerabilidad ante algún factor ambiental (18). No obstante no se ha encontrado hasta ahora ningún marcador antigénico (HLA) definido en las formas familiares de la EA, a pesar de su clara asociación con una proteína anómala (beta-amiloide o A4). Modernas investigaciones de clonaje y

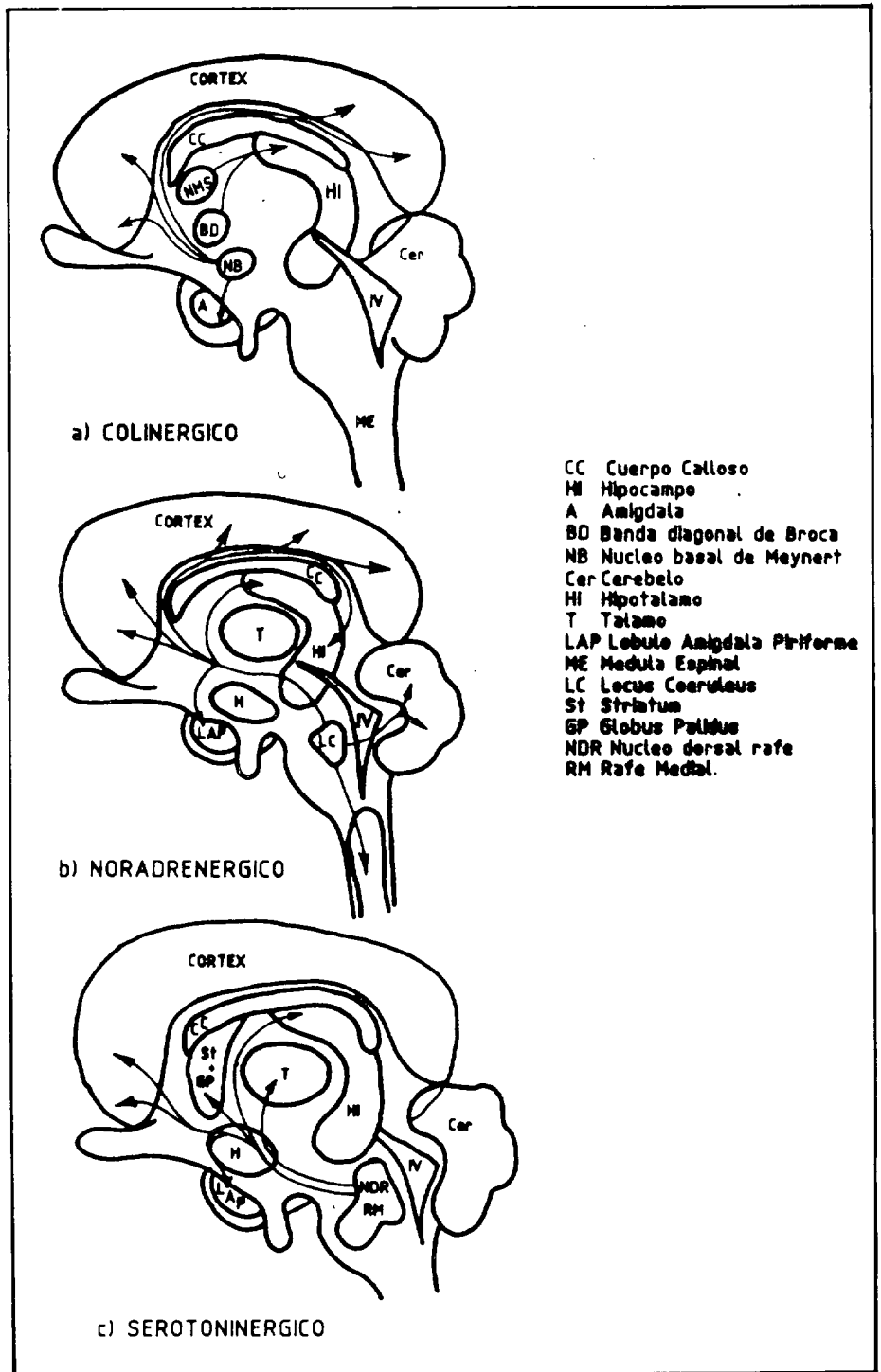


Figura 1. — Esquemas de los modelos neurotransmisores subcortico-corticales (colinérgico, noradrenérgico y serotoninérgico) implicados en la EA.

secuenciación del c-DNA de esa proteína en las formas familiares de EA, han localizado su gen en el cromosoma 21 (gen FAD) (20), demostrándose una mutación en un locus próximo al que regula la proteína beta-amiloide (21), en el mismo cromosoma. Por otra parte, los nacidos con un síndrome de Down por trisomía 21, desarrollan cambios neuropatológicos idénticos a los de la EA en edades tempranas (30-35 años), siendo, además, la incidencia de esta cromoso-

mopatía más elevada en familiares de enfermos de EA (18)

También han sido identificadas anomalías en las membranas celulares en formas familiares de EA, que cursan con trastornos plaquetarios y alteraciones electroencefalográficas específicas (22).

2.º. **MODELO DE LA PROTEÍNA ANOMALA.**— Partiendo del amiloide encontrado en los vasos y placas seniles de enfermos con EA, cabe preguntarse sobre la génesis de este

producto y su posible patogénesis en el desarrollo de la enfermedad, así como su presunta relación con alteraciones de la barrera hematoencefálica o bien, si tiene un origen meramente neuronal con un acúmulo posterior en los vasos. En este sentido no parece obligado que coexista el depósito amiloide con degeneración neuronal (23), habiéndose codificado y secuenciado el c-DNA de esta proteína (24), que es similar a otras proteínas anómalas encontradas en otras enfermedades similares (Scrapie, Creutzfeld-Jakob, Kuru), lo cual hace pensar en la posibilidad de infección con un agente infeccioso poco convencional que altere la síntesis proteica posterior a su traducción (25).

Es de interés señalar que el RNA-m que dirige esta síntesis de proteína amiloide, no es específica del cerebro ni se encuentra selectivamente en las zonas cerebrales con mayor densidad de placas seniles (26), aunque sí se verifican niveles más altos de este RNA en fetos con síndrome de Down que en los normales.

También se han producido avances significativos en la caracterización de los componentes de los ovillos neurofibrilares, que están formados por filamentos helicoidales dobles (27), similares a los neurofilamentos normales, pero con alteraciones en su composición (riqueza de proteína "Tau" anormalmente fosforilada) (28), que podrían desencadenar una respuesta inmune anómala que determine en último extremo una alteración del ensamblaje del citoesqueleto neuronal por alteración de los microtúbulos, sin que se pueda confirmar aún esta posibilidad de forma concluyente.

3.º. MODELO DEL AGENTE INFECCIOSO.— La semejanza clínico-patológica de algunas demencias transmisibles causadas por virus lentos o agentes no convencionales (priones), especialmente en la enfermedad de Creutzfeld-Jacob (29), así como la posibilidad de inducir la formación de filamentos helicoidales emparejados (similares parcialmente a los ovillos neurofibrilares) mediante la adición de extractos de cerebro afecto de EA a cultivos de neuronas fetales humanas, han hecho pensar en la posibilidad de que la EA sea debida a una infección por algún agente no convencional del tipo "proteína prion" (macromoléculas infectivas) (29), no

NEUROLOGIA	NEUROTRANSMISORES
1. PERDIDA NEURONAL: LOCUS BASAL..... LOCUS CERULEO..... NUCLEOS DEL RAPE..... CORTEX.....	ACETILCOLINA NORADRENALINA SEROTONINA GLUTAMATO GABA SOMATOSTATINA ¿OTROS?
2. OVILLOS NEUROFIBRILARES..	SOMATOSTATINA GLUTAMATO ¿OTROS?
3. PLACAS SENILES.....	INESPECIFICOS (Las neuritas permanecen para monoaminas, acetilcolina y marcadores de neurotransmisores peptídicos).

Tabla III. Correlación entre los hallazgos neuropatológicos y las alteraciones de los neurotransmisores en la enfermedad de Alzheimer.

obstante, los empeños en identificar o transmitir estas macromoléculas en la EA han sido infructuosos hasta ahora (30).

4.º. MODELO TOXICO.— El hecho de que el núcleo de las placas seniles contenga, además del amiloide, silicato de aluminio inorgánico, y que se logre inducir de forma experimental degeneración neurofibrilar con fosfato de aluminio (31), así como el descubrimiento de que la demencia dialítica (encefalopatía que aparecía en dializados crónicos) cursaba con un incremento en la concentración de este

metal en el cerebro, hizo pensar en la posibilidad de una intoxicación crónica, hecho éste no probado de forma concluyente.

Otros tóxicos presuntamente implicados en la etiopatogenia de la EA, son los fármacos antimicrotúbulo (inducen la formación de ovillos neurofibrilares) u otros neurotóxicos endógenos (glutamato, aspartato), que alterarían o bien el citoesqueleto celular, o la conductancia de la membrana, perturbando en último extremo los complejos sistemas de neurotransmisión cerebral (32).

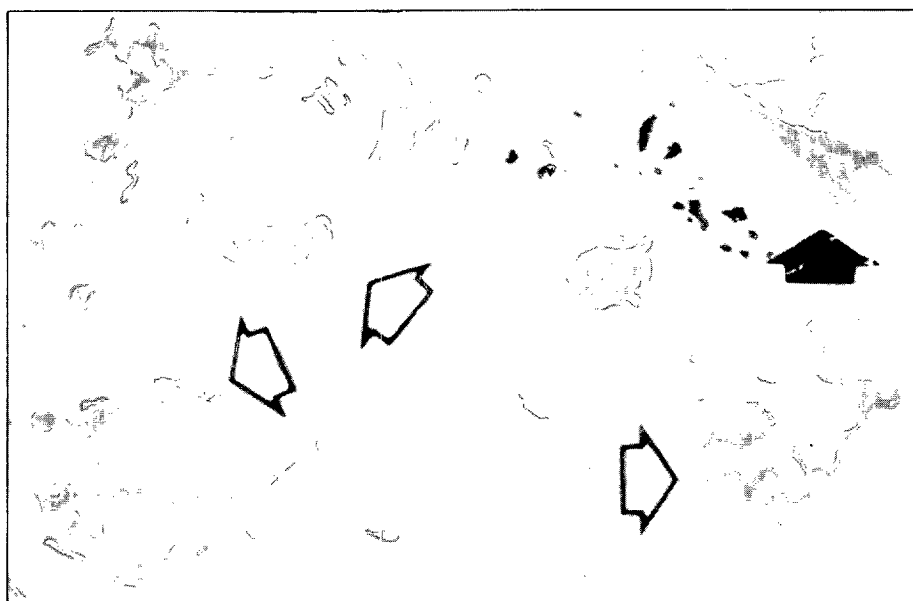


Figura 2.— Neuropatología de la EA. Corteza humana al microscopio óptico mostrando placas seniles (flechas silueteadas) y ovillos neurofibrilares (flecha negra).

Igualmente, se viene considerando que un exceso de radicales libres, por oxidación incontrolada de componentes celulares, llegan a ser causantes del envejecimiento neuronal y de ciertos tipos de demencias. Esta teoría se verifica en la trisomía 21, en la que el envejecimiento cerebral acelerado se explica por el exceso de superóxido-dismutasa (SOD), cuyo gen mapea en dicho cromosoma 21. El exceso de SOD conduce al incremento de radicales libres (H_2O_2), que inhiben las enzimas encargadas de su degradación. Además, se ha evidenciado la existencia de radicales malon-dialdehído (producto de peroxidación lipídica en las placas seniles de la EA) (2).

5.º. MODELO VASCULAR.— Paradjícamente, los últimos descubrimientos obtenidos con la Tomografía de Emisión de Positrones (TEP) en el cerebro, han resucitado la antigua creencia de que las demencias del anciano se deben a "mala circulación". Aún tras haberse demostrado que estos cuadros no tienen ninguna relación con la arteriosclerosis (excepto, lógicamente, su asociación frecuente por ser ambas patologías edad-dependientes), se ha demostrado que existe una profunda reducción de la cantidad de sangre que se aporta al cerebro (33), sin que se incremente de forma compensatoria la extracción del oxígeno (que se reduce incluso al 30% de lo normal) con una reducción paralela de la tasa de consumo de glucosa (30-50%).

Dichas alteraciones tienen una correlación clínica (mayor reducción a mayor evolución clínica) y anatomopatológica (mayor reducción en lóbulos frontales y temporales) (34).

La explicación a estos hechos no está aún aclarada, habiéndose achacado a un déficit enzimático (fosfofructoquinasa) o una afectación de neurotransmisores que altere el control vascular intrínseco del cerebro.

6.º. MODELO DE LOS NEUROTRANSMISORES.— Desde 1976 (35) se conoce la primera anomalía bioquímica asociada a la EA, la reducción importante (hasta en un 90%) de la enzima colino-acetiltransferasa (CAT) en córtex e hipocampo cerebral, con una disminución consiguiente de la neurotransmisión colinérgica a nivel presináptico, con una práctica normalidad de los receptores postsinápticos (especialmente los muscarínicos M1 y M2), lo que constituye la punta

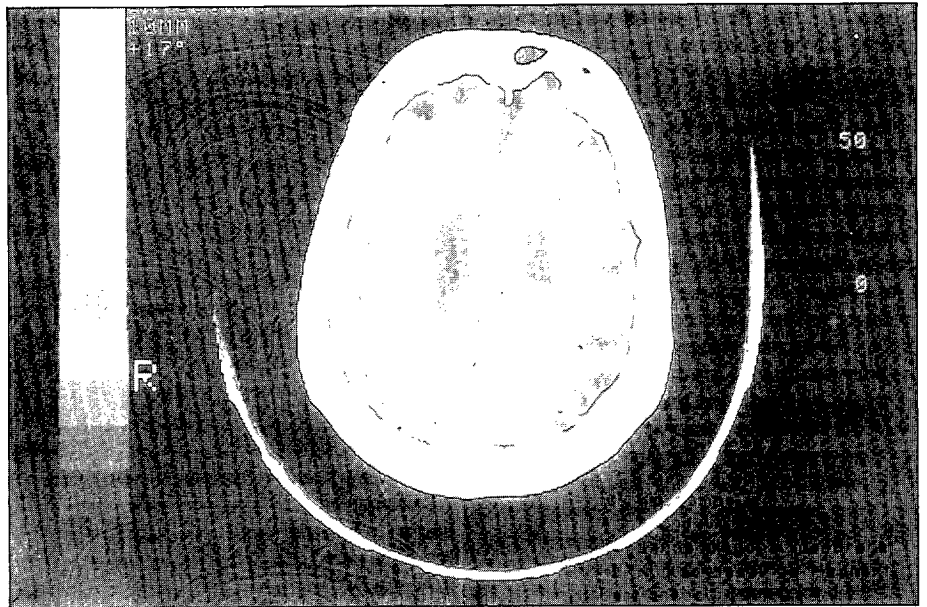


Figura 3.— TAC de paciente con EA. Atrofia de predominio cortical.

de lanza en la investigación y búsqueda de alternativas terapéuticas de este campo en la actualidad.

Con todo, hoy en día no se considera a la EA y DSTA como un síndrome debido al déficit aislado de un neurotransmisor, como ocurre básicamente en la enfermedad de Parkinson, ya que modernas investigaciones han detectado profundas alteraciones en las vías colinérgicas y monoaminérgicas ascendentes (subcortico-corticales), así como de las vías noradrenérgicas y serotoninérgicas que ascienden hacia estructuras proencefálicas (36). Así mismo, se han detectado alteraciones en los sistemas dopaminérgico y en parte de los neuropéptidos cerebrales (niveles bajos de somatostatina, sustancia P y neuropeptido y, así, como del factor liberador de corticotropina CRF, en córtex), con lo cual parece indicar una pérdida intrínseca multilineal (Figura 1).

Debido a la interdependencia mutua de los sistemas neurotransmisores, cabe pensar que en este proceso existe una profunda dismodulación neurotransmisora, pero no aclara "per se" los hallazgos anatomopatológicos intrínsecos, a pesar de la evidente correlación existente entre ambos fenómenos (Tabla III).

RELACION NEUROPATOLÓGICA-NEUROQUÍMICA Y CLÍNICA EN LAS DEMENCIAS DEGENERATIVAS (EA y DSTA)

A pesar de que macroscópicamente el cerebro de los enfermos de EA-

DSTA, no presenta más datos definitorios que una atrofia cortical de predominio frontotemporal, que se puede evidenciar con los métodos de neuroimagen (tomografía computarizada-TC y resonancia magnética-RM), los datos microscópicos, aunque inespecíficos, son característicos tanto para el diagnóstico de la enfermedad, en relación con la clínica, como para argumentar algunas de las hipótesis patogénicas propuestas. Igualmente parece existir una clara relación entre la densidad de anomalías histológicas y los hallazgos clínicos (38).

Clásicamente, la EA se caracterizó por tres tipos de lesiones: placas seniles (placas neuríticas), degeneración neurofibrilar (ovillos neurofibrilares) y presencia de amiloide cerebrovascular, con una localización cerebral diversa, preferentemente a nivel hipocampal (9, 40), (Figura 2). Además, se aprecia una pérdida neuronal cortical importante en ciertos grupos de neuronas piramidales, que incluso supera el 45% en regiones frontales y temporales (39).

Las placas seniles se observan tanto en la EA como en el envejecimiento normal, relacionándose su densidad con la severidad del deterioro clínico de las funciones cognoscitivas (40), localizándose especialmente en hipocampo, amígdala y córtex frontotemporal, en las capas II y III (neuronas piramidales) (41). Presentan una evolución progresiva que implica la degeneración de axones ricos en acetilcolinesterasa, con filamentos helicoidales apareados en su interior que progresivamente se van estruc-

turando y sustituyendo por amiloide, primeramente en su centro (core) y posteriormente en la totalidad de la placa. La presencia de acetilcolinesterasa en estas estructuras sugiere que los axones distróficos pudieran corresponder a neuronas del núcleo basal de Meynert (42).

Hoy en día, se considera que más de 15 placas seniles por campo de 100 aumentos en el microscopio óptico en hipocampo, mas la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares corticales, constituyen criterios neuropatológicos diagnósticos de EA (38).

La degeneración neurofibrilar denota la existencia de fibrillas en el pericarion de las células piramidales medianas y grandes del neo y paleocórtex (43). A microscopía electrónica corresponden a filamentos helicoidales pares de unos 20-40 mm. de diámetro con estructura de doble hélice (44). Cada filamento individual está a su vez formado por protofilamentos que contienen neurofilamentos y microtúbulos. Recientes investigaciones han demostrado la presencia de antígenos comunes entre estas estructuras y los neurofilamentos y neurotúbulos normales (4) lo que parece indicar un emparejamiento bioquímico entre ellas (43). Los ovillos neurofibrilares se encuentran también presentes en otros procesos, como el complejo Parkinson-demencia, síndrome de Down, demencia pugilística, intoxicación por plomo, esclerosis tuberosa, gangliogliomas, etc.

El amiloide cerebrovascular está en relación tanto con los ovillos neurofibrilares como con la placa senil (45), apareciendo formas de una misma proteína "beta" con una secuencia de aminoácidos diferente a otras proteínas y a otros tipos de amiloide (46). La infiltración amiloidea vascular cerebral no es exclusiva en la EA, hallándose también en personas ancianas no dementes y en la angiopatía congófila (amiloidea) cerebral (47).

Otros hallazgos neuropatológicos en la EA son la degeneración gránulo-vacuolar del hipocampo y los cuerpos de Hirano (inclusiones paracrystalinas de la capa piramidal del hipocampo), que son proteínas anómalas asociadas a la actina, lo que parece indicar una profunda desorganización del citoesqueleto neuronal (48).

Estudios histoquímicos han evidenciado la clara alteración de varios

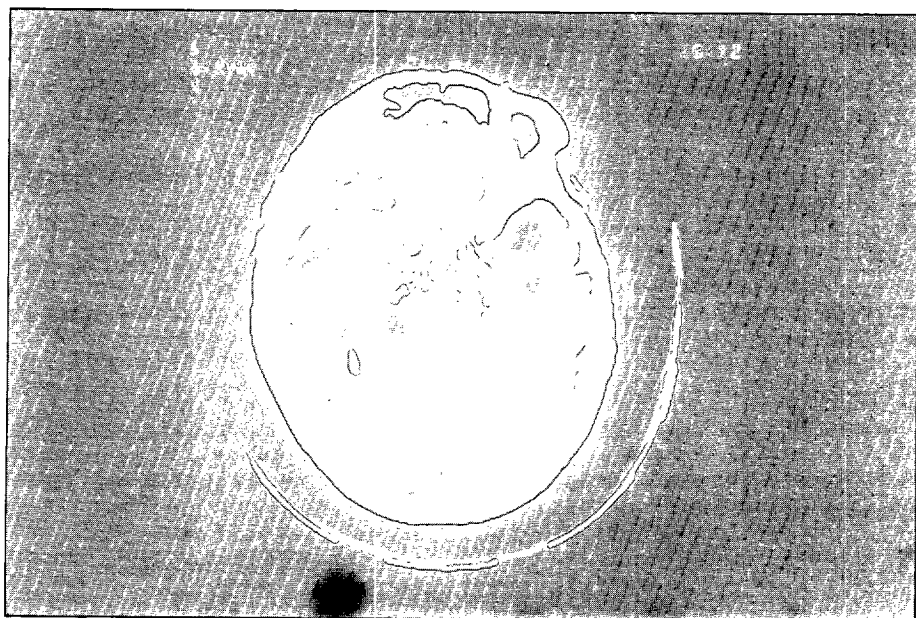


Figura 4.— TAC craneal de un paciente con demencia vascular. Gran calcificación aterosclerótica de las arterias del polígono.

sistemas neuronales específicos (38) (Figura 1):

- Sistema magnocelular basal-anterior: neuronas del núcleo basal de Meynert y sus conexiones, ricas en acetilcolina.
- Núcleo de locus cerúleo, de proyecciones noradrenérgicas corticales.
- Núcleos del rafe dorsal: es el lugar donde se localiza una importante incidencia de ovillos neurofibrilares. Además, existe una notable disminución de 5-hidroxitriptófano (5-HT) en córtex de los pacientes con EA, lo que

apunta hacia una alteración neuronal de estos núcleos (49,50).

PROTOCOLOS DIAGNOSTICOS EN LAS DEMENCIAS

Los criterios clínicos basados para el diagnóstico de una demencia degenerativa primaria son básicamente los indicados por el DSM-III (deterioro cognoscitivo, de inicio insidioso y curso progresivo y deteriorante), con exclusión razonable de otras causas de demencia con los medios precisos (historia clínica, exploración y pruebas complementarias).

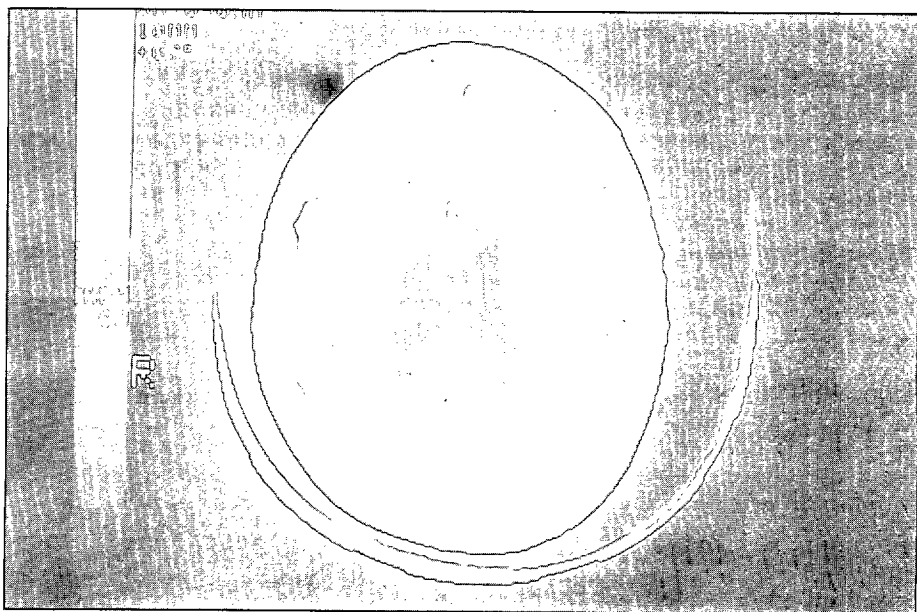


Figura 5.— TAC craneal del mismo paciente de la figura 4 en un corte más alto. Múltiples infartos lacunares y radiolucencia de la sustancia blanca periventricular (leucoaraiosis), compatible clínicoradiológicamente con encefalopatía arteriosclerótica de Binswanger.

La cuantificación objetiva del "deterioro cognoscitivo global" exige el empleo de test neuropsicológicos precisos, y posteriormente, realizar un amplio protocolo diagnóstico con los adecuados exámenes complementarios (Tabla IV), con el objeto de descartar o demostrar la existencia de otras causas de demencia más infrecuentes, que pudieran ser potencialmente tratables (hipotiroidismo, depresión, hematomas subdurales, meningiomas, hipocalcemias, uremia, hepatopatías, hidrocefalia a presión normal o intoxicaciones medicamentosas o exógenas) así como otras causas más infrecuentes de demencia que remedan la sistomatología de la EA (demencia multiinfarto, Greutzfeld-Jakob, complejo Parkinson demencia, demencia asociada al SIDA, etc.) (51), figuras 2, 3 y 4.

Con todo ello, el National Institute of Health de EEUU, ha propuesto una serie de criterios diagnósticos que clasifican la EA en posible, probable o definitiva (esta última posibilidad exige documentación biopsica o autóptica cerebral) (52) (Tabla V).

TRATAMIENTO DE LA EA Y DSTA

En el momento actual no parece existir ningún tratamiento farmacológico eficaz en este tipo de procesos, a pesar de haberse ensayado varios grupos de agentes.

El hecho de que el sistema colinérgico se encuentre severamente afectado en la EA, ha sugerido la utilización de agonistas colinérgicos en ese proceso con pobres resultados hasta la fecha. Las alteraciones de otros sistemas de neurotransmisión ha planteado otras vías terapéuticas (52), recogidas en la tabla VI.

Hasta el momento actual, los resultados son difícilmente valorables, por la propia dificultad diagnóstica de la enfermedad (la necesidad de documentar el proceso por biopsia cerebral cuestiona al menos éticamente en la práctica, por no existir ningún marcador biológico menos cruento y por los escasos resultados terapéuticos de la medicación actual), así como la posibilidad de asociación de patología multiinfártica que precisaría otras pautas terapéuticas.

Las vías futuras de investigación parecen estar encaminadas hacia los agentes colinérgicos de mayor neu-

1. ANAMNESIS.
2. EXAMEN DEL ESTADO MENTAL (MINI MENTAL STATE, BLESSED).
3. EXAMEN FISICO.
4. EXPLORACION NEUROLOGICA, NEUROOFTALMOLOGICA Y NEUROPSICOLOGICA.
5. EXAMENES COMPLEMENTARIOS
 - 5.1. RUTINARIOS: TAC craneal (o RM), Rx tórax, EKG, EEG, hemograma, screening metabólico completo, pruebas hepáticas, serología luética, niveles de B12, hormonas tiroideas.
 - 5.2. OPCIONALES (en el contexto clínico del paciente): serología virica (VIH), LCR completo, proteinograma e inmunoelectroforesis plasmáticas, porfirinas, metales, ANA y otros marcadores inmunológicos.
 - 5.3. DE REALIZACION CRITICABLE: biopsia cerebral.

Tabla IV. Protocolo del estudio de las demencias.

1. ALZHEIMER POSIBLE:
 - Demencia insidiosa en comienzo y progresión.
 - Ausencia de otra enfermedad sistemática o cerebral que explique el cuadro
2. ALZHEIMER PROBABLE:
 - Demencia establecida clínicamente y documentada por tests psicométricos.
 - Déficit de dos o más áreas cognoscitivas.
 - Deterioro progresivo de memoria y funciones cognitivas.
 - No alteración del nivel de conciencia.
 - Comienzo entre los 40-90 años (sobre todo después de los 65).
 - Ausencia de otra enfermedad que explique el cuadro.
3. ALZHEIMER DEFINITIVO:
 - Criterios de Alzheimer probable.
 - Evidencia neuropatológica con biopsia cerebral o autopsia.

(Resumidos de NINCDS-ADRDA, 1984 (52)).

Tabla V. Criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer.

1. AGENTES ACTIVOS SOBRE NBEUROTRANSMISION COLINERGICA
 - Presinapticos: colina, CDP-colina, lecitina, nootrópicos, 4-aminopiridina, etc.
 - Sinápticos: fisiostigmina, tetrahidroaminoacridina.
 - Postsinapticos: arecolina, betanecol, BM-5, etc.
2. AGENTES ACTIVOS SOBRE NEUROTRANSMISION NO COLINERGICA:
 - Glutamato, aspartato, vasopresina, somatostatina, naloxona.
3. AGENTES REGENERADORES NEURONALES
 - Gangliosidos.
 - Factor de crecimiento nervioso (NGF).
 - ACTH y melanotropos (4,9-ACTH).
4. ESTIMULANTES DEL SNC:
 - Nosotrópicos, anfetaminas, metilfenidato, pemolide, etc.
5. VASODILATADORES:
 - Papaverina, vincamina, ciclandelato, betahistina, etc.
6. ESTIMULANTES METABOLICOS:
 - Ergólicos, nafronyl, centrophemoxine, vincamina, etc.
7. MISCELANEA:
 - Quelantes, anticoagulantes, O₂ hiperbárico, estimulantes del SNC, vitaminas, calcioantagonistas, etc.
8. AUTOIMPLANTES CEREBRALES (en experimentación).

Tabla VI: Posibilidades terapéuticas en las demencias degenerativas.

roespecificidad, como la tetrahidroaminoacridina y otros derivados farmacológicos, que parecen dar resultados prometedores en la esfera cognoscitiva, sin frenar el avance del proceso (52,53), así como la utilización de sustancias melanotrópicas (fragmentos de ACTH) o CRF (54).

Más controvertido ha sido el uso de betanecol intraventricular, por el riesgo que supone su administración. A pesar de un moderado optimismo inicial, no está claro que los beneficios superen a los riesgos en el momento actual (55,56).

Aún es pronto para evaluar lo logrado con las técnicas quirúrgicas de implantes cerebrales, en las que se está demostrando una regeneración

de ciertos sistemas neuronales degenerados, probablemente por medio de "factores tróficos", que supongan en un futuro una posible vía de tratamiento no solo de la enfermedad de Parkinson, sino también de las demencias degenerativas, por haberse demostrado una mejora del rendimiento intelectual en los pacientes operados, aún cuando en el momento actual se debe considerar dentro del campo experimental (57, 58, 59).

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Reisberg, B.: Alzheimer's disease, the standard reference. New York. The Free Press: 475. 1983.
- 2.— Signoret, J.L.: *Maladie D'Alzheimer*. 3ª edición Ipsen. Paris. 1988.
- 3.— American Psychiatric Association. DSM-III. Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales. Masson, Barcelona 116-121. 1983.
- 4.— WELLS, C.E.: Dementia. Definition and description. En: Dementia. Wells, C.E., Eds. David Co. Philadelphia 1-4. 1977.
- 5.— Plumb F.: Dementia: an approaching epidemic. *Nature* 279: 372-373. 1979.
- 6.— Grupo de expertos de la OMS. Le vieillissement del neurones et ses implications en neuropathologie humaine. Gèneve. OMS. Série des rapports techniques, n.º 665: 92. 1981.
- 7.— Fries, J.F.: Aging, natural death and the compression of morbidity. *N. Eng. J. Med.* 303: 130-135. 1980.
- 8.— Schoenberg, B.: Epidemiology of dementia, en Hutton J.T. ed. Dementia. Neurologic Clinics 4-2. Philadelphia. Saunders: 447-457. 1986.
- 9.— Alzheimer, A.: Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg. Z. Psychiat* 64: 146-148. 1907.
- 10.— Berg L., Huges, C.P., Coben, L.A. et al.: Mild senile dementia of Alzheimer type: research diagnostic criteria, recruitment and description of a study population. *J. Neurol Neurosurg Psch* 45: 962-968. 1982.
- 11.— Fraser, M.: Dementia. Its nature and management. Baffine Lane. J. Wiley: 222. 1987.
- 12.— Traber, J.; Gispén W.H., Eds. Senile dementia of the Alzheimer type: early diagnosis, neuropathology and animal models. Heidelberg. Springer Verlag: 376. 1986.
- 13.— Roth, M.: Diagnosis of senile and related forms of dementia. En: Katzman R, Terry R.D, Bick K.L eds.: Alzheimer's disease, senile dementia and related disorders. Aging, vol. 7. Raven N. York: 71-85. 1978.
- 14.— Miquel, J., Johnson J.E. Jr., Cervós-Navarro, J.: Comparison of CNS aging in humans and experimental animals. En: Brain aging: neuropathology and neuropharmacology. Cervós-Navarro, J., Sarkanter, H.L., eds. Raven, N. York: 231-258. 1983.
- 15.— Davison, A.N.: Demencia senil y cambios relacionados con el envejecimiento como procesos patológicos. *Rev. Clin. Esp.* 181 (Sup. 1): 5-8. 1987.
- 16.— Katzman, R.: Biological aspects of Alzheimer's disease (Banbury Report 15). Cold Spring Harbor Laboratory 1983.
- 17.— Nee, L., Polinsky, R.J., Eldrige, R. et al.: A family with histologically confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 40: 203-208. 1983.
- 18.— Goudsmit, J., Morrow, C.H., Asher, D.M. et al.: Evidence for and against the transmissibility of Alzheimer's disease. *Neurology* 30: 945-950. 1980.
- 19.— Kang, J.: The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 proteins rembles a cell-surface receptor. *Nature* 325: 733-736. 1987.
- 20.— St. George-Hyslop, P.H., Tanzi, R., Polinsky, R.J. et al.: The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 235: 885-890. 1987.
- 21.— Tanzi, R.E., St. George-Hyslop, P.H., Haines, J.L. et al.: The genetic defect in familial Alzheimer's disease is not tightly linked to the amyloid beta-protein gene. *Nature* 329: 156-157. 1987.
- 22.— Zúbenko, G.S., Brenner, R.P., Tepli, I.: EEG correlates of increased platelet membrane fluidity in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 45: 1.009-1.013. 1988.
- 23.— Glenner, C.G.: Amyloid deposits and amyloidosis. The B-fibrilloses. *N Eng J Med* 302: 1.283-1.292. 1980.
- 24.— Goldgaber, D., Lerman M.I., Mc Bride, W.O. et al.: Characterization and chromosomal localization of a c-DNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* 235: 877-880. 1987.
- 25.— Erisi, M.M.: Viruses and Alzheimer's disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiat* 47: 1.061-1.065. 1982.
- 26.— Goedert, M.: Neuronal localization of amyloid beta-protein precursor m-RNA in normal human brain and Alzheimer's disease. *EMBO J* 6: 3.627-3.632. 1987.
- 27.— Crowther, A., Wischik, C.M.: Image reconstruction of the Alzheimer paired helical filament. *EMBO J* 13: 3.361-3.665. 1985.
- 28.— Grundke-Iqbal, I.: Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein Tau in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 83: 4.913-4.917. 1986.
- 29.— Moreno, J.M.: Virus lentos en Neurocirugía. Complicaciones neurológicas del SIDA. *Rev. Esp. Neurol.* 2(3): 1760-193. 1988.
- 30.— Ball, M.J.: Herpesvirus in the hippocampus as a cause of Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 43: 313. 1986.
- 31.— Klatzo, I., Wimewski, H., Streicher, E.: Experimental production of neurofibrillary degeneration. *J. Neuropath Neurol.* 24: 187-210. 1965.
- 32.— Sato, Y., Kim, S.U., Ghetti, B.: Induction of neurofibrillary tangles in cultured mouse neurons mayt-panine. *J. Neurol. Sci.* 68: 191-203. 1979.
- 33.— Franckowiak, R.S.J.: Positron emission tomography in Neurology. En: Kennard, C.: Ed. Recent Advances in Clinical Neurology n.º 5. Churchill Livingstone N. York 239-275. 1988.
- 34.— Friedland, R.P., Budinger, T.F., Ganz, E., et al.: Regional cerebral metabolic alterations in dementia of the Alzheimer type: positron emission tomography with 18-F-fluorodeoxyglucose. *J. Comp. Assit Tomog* 7: 590-598. 1983.
- 35.— Davis P., Maloney, A.J.F.: Selective loss of cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 25: 1.403. 1976.
- 36.— Cortés, R., Palacios J.M.: El sistema colinérgico en la demencia senil tipo Alzheimer. *Rev. Clin. Esp.* 181 (sup. 1): 25-29. 1987.
- 37.— Markstein, R.: Neurotransmisores y neuropéptidos en la demencia senil. *Rev. Clin. Esp.* 181 (sup. 1): 30-36. 1987.
- 38.— Lamarca, J., Ribalta, T.: Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer. En: Matias Gufo, J., Casquero, P., Horga, J.F. et al.: Eds. Demencias. MCR. Ferrer Internac. Ed. Barcelona: 173-182. 1987.
- 39.— Terry, R.D., Peck, A., De Teresa, R. et al.: Some morphometric aspects of the brain in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 10: 184-192. 1981.
- 40.— Tomlinson, B.E., Corsellis, J.A.N.: Ageing and the dementias. En: Adams, J.H., Corsellis, J.A.N., Duchon L.W.: Eds. Greenfield's neuropathology 4 Ed. N. York Wiley. 1984.
- 41.— Rogers, J., Morrison, J.H.: Quantitative morphology and regional and laminar distribution of senile plaques in Alzheimer's disease. *J. Neurosci* 5: 2.801-1.808. 1985.
- 42.— Whitehouse, P.J., Price, D.L., Clark, A.W. et al.: Alzheimer's disease. Evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 10: 122-126. 1981.
- 43.— Masters, C.L., Multharp, G., Simm, G. et al.: Neuronal origin of a cerebral amyloid: neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease contain the same protein as the amyloid of plaque care and blood vessels. *EMBO J* 4: 2.757-2.763. 1985.
- 44.— Wisniewski, H., Terry, R.D., Hirano, A.: Neurofibrillary pathology. *J. Neuropathol Exp. Neurol* 29: 163-176. 1970.
- 45.— Grunke-Iqbal, I., Johnson, A.B., Wisniewski, H.M. et al.: Evidence that Alzheimer's neurofibrillary tangles originate from neurotubules. *Lancet* 1: 578-580. 1979.
- 46.— Glenner, C.G., Wong, C.N.: Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 120: 885-890. 1984.
- 47.— Glenner, C.G., Henry, J.M., Fijihara, S.: Congophilic angiopathy in the pathogenesis of Alzheimer's degeneration. *Ann Pathol* 1: 105-108. 1981.
- 48.— Galloway, P.G., Perry, G., Gambetti, P., Letter, J.: *Neuropathol Exp. Neurol* 46: 185. 1987.
- 49.— Benton, J.S., Bowen, D.M., Allen, S.J., et al.—Alzheimer's disease as a disorders of isodendritic core (letter) *Lancet* 1: 456. 1982.
- 50.— Ermon, P.C., Lindvall, O.: Neuroanatomical aspects of neurotransmitters affected in Alzheimer's disease. *British Medical Bulletin* 42: 57-62. 1986.
- 51.— Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Dementia JAMA 244: 2.234-2.238. 1980.
- 52.— McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M. et al.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRA work group under the auspices of Department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34: 939-944. 1984.
- 53.— David, K.L., Mohs, R.C.: Cholinergic drugs in Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 315: 1.286-1.287. 1986.
- 54.— Nappi, G., Fachinetti, E., Martignoni, E. et al.: N-terminal ACTH fragments increase the CSF beta-EP content in Alzheimer type dementia. *Acta Neurol Scand* 78: 146-151. 1988.
- 55.— Prohovnik, Mayeux R., Sackeim, H.A.: Cerebral perfusion as a diagnostic marker of early Alzheimer's disease. *Neurology* 38: 931-937. 1988.
- 56.— Harbaugh, R.E., Robert, D.W., Coombs, D.W., et al.: Preliminary report: intracranial cholinergic drugs infusion in patients with Alzheimer's disease. *Neurosurgery* 48: 736-742. 1984.
- 57.— Lindvall, O., Durnnett, S.B., Björklund, A.: Parkinson disease. clinical and experimental advances. Rose C. Ed. J. Libbey and Co. Tdd. London: 135-152. 1987.
- 58.— Madrazo, I.: Los trasplantes cerebrales y la enfermedad de Parkinson: actualidad y futuro. *Rev. Esp. Neurol* 3(3): 216-222. 1988.
- 59.— National Institute of Aging task Force. Senility reconsidered. Treatment possibilities for mental impairment in the elderly. *JAMA* 256: 2.234-2.238. 1980.