

Activemos la mente

**Activemos la mente**

Un proyecto de la Obra Social "la Caixa"

*Actualización*  
**2005**

J. Peña-Casanova



**Obra Social**  
Fundación "la Caixa"

# *Actualización 2005*

**Jordi Peña-Casanova**



**Obra Social**  
Fundación "la Caixa"



*Nuestras memorias son los frágiles pero poderosos productos de lo que recordamos del pasado, de lo que creemos sobre el presente y de lo que imaginamos sobre el futuro.*

**Daniel L. Schacter**

*Searching for Memory.* Nueva York: Basic Books, 1996, pág. 308

# Créditos

**Edita** Fundación "la Caixa"

---

## Patronato

**Presidente** José Vilarasau Salat

**Vicepresidentes** Salvador Gabarró Serra  
Jorge Mercader Miró  
Isidro Fainé Casas

## Patronos

Ramón Balagueró Gañet  
M<sup>a</sup> Amparo Camarasa Carrasco  
José F. de Conrado y Villalonga  
Ricardo Fornesa Ribó  
M<sup>a</sup> Isabel Gabarró Miquel  
Manuel García Biel  
Javier Godó Muntañola, conde de Godó  
M<sup>a</sup> Begoña Gortázar Rotaèche  
Jaime Iglesias Sitjes  
Amparo Moraleda Martínez  
Miguel Noguer Planas  
Rosa Novell Bové  
Justo Novella Martínez  
Vicente Oller Compañ  
Montserrat Orriols Peitivi  
Magín Pallarès Morgades  
Antoni Pie Mestre  
Alejandro Plasencia García  
Manuel Raventós Negra  
Luis Rojas Marcos  
Lucas Tomás Munar  
Francisco Tutzó Bennasar  
Josep Francesc Zaragozaà Alba

**Secretario** Alejandro García-Bragado Dalmau

---

## Obra Social y Fundación "la Caixa"

**Director general** José F. de Conrado y Villalonga

---

## Área de Secretaría y Relaciones Institucionales

Directora  
Coordinación de la publicación

Aurora Sanz  
Silvia Maldonado

Autor  
Traducción y corrección  
Diseño gráfico y maquetación  
Fotomecánica e impresión

Jordi Peña-Casanova  
MANNERS  
Accent estratègies de comunicació  
Nivell Gràfic

# Índice

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Presentación</b>   | <b>7</b>  |
| <b>1 La enfermedad de Alzheimer: la unión hace la fuerza</b>  | <b>9</b>  |
| <b>2 La enfermedad de Alzheimer en el contexto de una medicina basada en evidencias (pruebas): hacia la objetividad</b> | <b>11</b> |
| <b>3 Avances en la investigación: genética, neuropatología y biología molecular</b>                                     | <b>13</b> |
| <b>4 Los estudios genéticos y la importancia de la participación en los mismos</b>                                      | <b>17</b> |
| <b>5 Avances en el diagnóstico: hacia la búsqueda de marcadores</b>   | <b>19</b> |
| <b>6 El trastorno cognitivo leve y la detección de trastornos de memoria</b>  | <b>21</b> |
| <b>7 El trastorno cognitivo vascular y la demencia vascular</b>   | <b>25</b> |
| <b>8 Neuropsicología: de la detección a la definición de perfiles cognitivos</b>  | <b>27</b> |
| <b>9 Avances en la terapia farmacológica</b>  | <b>29</b> |
| <b>10 Los ensayos clínicos</b>  | <b>31</b> |
| <b>11 Avances en el tratamiento no farmacológico</b>  | <b>35</b> |
| <b>12 La prevención</b>   | <b>39</b> |
| <b>Bibliografía</b>   | <b>43</b> |



## Presentación

**D**esde la publicación del proyecto «Activemos la mente» en 1999 han acontecido una serie de avances en el ámbito de la enfermedad de Alzheimer, de las demencias y de las neurociencias en general. Estos avances se sitúan en diversos ámbitos del conocimiento, desde la genética y la biología molecular hasta la intervención cognitiva, pasando por campos como la farmacología, las técnicas de neuroimagen o la neuropsicología.

El presente documento pretende recoger los avances más significativos relacionados con la enfermedad de Alzheimer y con el proyecto «Activemos la mente».

En el ámbito de la intervención no farmacológica cabe destacar el conjunto de aportaciones de los ponentes del simposio organizado por la Fundación "la Caixa" en el año 2001. Este simposio, dirigido por los Drs. Barry Reisberg y Jordi Peña-Casanova, llevó por título «De la retrogénesis a la intervención cognitiva en la enfermedad de Alzheimer». Barry Reisberg justamente hablaba de una emergente «nueva ciencia del manejo» de la enfermedad de Alzheimer, que se fundamenta en el conocimiento pleno de los mecanismos alterados en la enfermedad, la llamada fisiopatología.

Las aportaciones teóricas y experimentales significativas quedarían en nada si no se difundieran y llegaran a su aplicación práctica. En este contexto, la Fundación "la Caixa" ha contribuido a la propagación de los conocimientos sobre la intervención cognitiva en la enfermedad de Alzheimer mediante la difusión de los materiales del proyecto «Activemos la mente», la organización de seminarios y conferencias de formación, y la subvención de asociaciones de familiares.

Con esta actualización, la Fundación "la Caixa" suma una pieza más al conjunto de aportaciones de su programa sobre el Alzheimer. No dudamos de que constituye un complemento importante y de avance sobre las publicaciones iniciales del proyecto «Activemos la mente».

### **Dr. Jordi Peña-Casanova, neurólogo**

*Jefe de la Sección de Neurología de la Conducta y Demencias  
Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria (IMAS), Barcelona  
[www.neuro-cog.com](http://www.neuro-cog.com)*





## 1

## La enfermedad de Alzheimer: la unión hace la fuerza

**E**l capítulo primero del libro *Enfermedad de Alzheimer. Del diagnóstico a la terapia: conceptos y hechos* (1999) llevaba por título «La enfermedad de Alzheimer, un problema de todos». En la presente actualización se quiere destacar la importancia del trabajo coordinado («la unión hace la fuerza») hacia el gran objetivo de conocer y dominar la enfermedad situando en primer término a la persona.

**Primer objetivo: hacia el descubrimiento de las causas y los mecanismos alterados en la enfermedad de Alzheimer (EA).** Los conocimientos fundamentales sobre cualquier enfermedad son sus causas y mecanismos. Si se conoce la causa (etiología), se puede intentar luchar contra ella. Si se conoce el mecanismo alterado (fisiopatología), se puede intentar corregirlo o modificarlo. La ciencia médica está avanzando significativamente en los ámbitos de la genética y de la biología molecular. Estos avances son fundamentales, ya que van dirigidos a los mecanismos más íntimos sobre los que pueden incidir las terapias primordiales.

**Primer término: la persona como centro del problema.** Los avances de las ciencias básicas no se contraponen con planteamientos y avances en el ámbito personal y social. Indiscutiblemente, por más conocimientos de ciencias básicas de que se disponga, en primer término está la persona y su entorno familiar y social. Este hecho no implica que en este ámbito no se puedan aplicar aproximaciones científicas con metodología rigurosa. Si la intervención en la persona a través de la ciencia farmacológica exige unas normas metodológicas estrictas, no menos importante es establecer metodologías rigurosas en la evaluación de intervenciones no farmacológicas.



## 2

## La enfermedad de Alzheimer en el contexto de una medicina basada en evidencias (pruebas): hacia la objetividad

### Las evidencias (pruebas)

Toda intervención diagnóstica o terapéutica, del tipo que sea, debe evaluarse de forma objetiva e independiente. Las corrientes de la llamada «medicina basada en la evidencia»<sup>1</sup> están incidiendo en los estudios de las demencias y de la enfermedad de Alzheimer en particular. El libro reciente de Qizilbash y colaboradores *Evidence-based Dementia Practice* (Práctica en demencias basada en la evidencia) constituye un hito en este ámbito.

Es importante recordar que las falsas terapias pueden parecer positivas por diversos motivos. Algunas enfermedades son autolimitadas, otras son cíclicas, en algunos casos se produce el efecto placebo, mientras que en otros el diagnóstico puede ser equivocado. Por último, no se debe confundir la cura con la mejoría y modificación del estado de ánimo.

**La medicina basada en la evidencia.** Esta aproximación se define como la forma de practicar la medicina en la que se integran los resultados de las mejores investigaciones con la competencia clínica y los valores del paciente (Sackett y cols., 2000). Con esta visión se intenta evitar al máximo la llamada «experiencia» y «la opinión del experto», para aproximarse a la objetividad de los criterios que dirigen el diagnóstico o el tratamiento. Pensemos que la «experiencia» y las «opiniones de los expertos» pueden estar muy condicionadas por múltiples intereses o prejuicios y carecer de objetividad.

■ La **mejor evidencia** se refiere al uso de los resultados de las mejores investigaciones, frecuentemente de las ciencias básicas, pero especialmente de los estudios centrados en los pacientes. En todos los casos se evalúa, por un lado, la *calidad*, y por otro, la *intensidad de las evidencias* o pruebas disponibles. Lue-

go, y consecuentemente, se establecen los grados de *intensidad de las recomendaciones*. Dicho de otra forma: es lógico que cuando se dispone de pruebas de que algo funciona muy bien, bien, regular, mal o muy mal, se recomienda que su aplicación sea, respectivamente, muy intensa, intensa, discreta, negativa o muy negativa (ver tabla 1). En este sentido, el objetivo consiste en superar y cambiar las «opiniones» por pruebas objetivas. Cuando algo sea indiscutiblemente y objetivamente positivo, se convertirá en un estándar o norma generalizada. En el segundo nivel de evidencias se situarán las guías y, en tercer lugar, las opciones de práctica. A raíz de todo ello, ciertas técnicas diagnósticas o intervenciones terapéuticas pasarán a un primer plano, mientras que otras serán secundarias o totalmente desechadas.

- La **competencia clínica** se refiere a la capacidad de usar las habilidades clínicas y la experiencia para identificar rápidamente el peculiar estado de salud y diagnóstico de cada paciente, con los riesgos y beneficios de intervenciones potenciales, así como sus valores y expectativas personales. El clínico competente ha de tener criterio para reconocer los problemas prioritarios del paciente y actuar en consecuencia.
- Los **valores del paciente** se refieren a las preferencias, preocupaciones y expectativas exclusivas de cada paciente, que deben integrarse en las decisiones clínicas si han de ser útiles al paciente. No se debe olvidar que, finalmente, algunas decisiones dependen de criterios éticos.

1. Evidence-Based Medicine (EBM). En inglés el término evidence tiene el sentido de prueba (la traducción más adecuada sería «medicina basada en pruebas»).

## Evidencias diagnósticas y terapéuticas y enfermedad de Alzheimer

Los conceptos sobre las evidencias (pruebas) y su intensidad no son irrelevantes para profesionales y familiares, especialmente en el ámbito del diagnóstico y de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. Cuando se plantea la «necesidad» de realizar ciertas técnicas diagnósticas, de dar una medicación determinada o de aplicar ciertas intervenciones terapéuticas, la respuesta se debe basar en la mayor objetividad posible. En todo caso, se ha de saber qué se desea obtener, cuáles son los efectos positivos de la intervención y qué efectos adversos pueden acontecer.

- En el caso de los **tratamientos farmacológicos** se debe explicar abiertamente que los fármacos actuales tienen un efecto modesto. Cuando, por ejemplo, un paciente está en una fase muy avanzada de la enfermedad, puede ser totalmente irrelevante una medicación cuyo efecto es menor y que, además, puede tener efectos adversos significativos.
- Muchas propuestas de **intervención no farmacológica** no tienen ninguna relevancia en la evolución de la enfermedad ni se deben elevar al grado de terapia. Sin embargo, aunque no modifiquen el curso de la enfermedad, la situación objetiva del paciente en el día a día puede mejorar en aspectos como el refuerzo de la propia identidad y autoestima o la reducción del estrés. Estudios recientes muestran que el efecto de ciertas intervenciones no farmacológicas se suma al efecto de los fármacos. Este tema se comenta posteriormente (ver. pág. 38).

Los familiares deben conocer la importancia real de un tratamiento determinado para no hacerse falsas ilusiones. La información objetiva es fundamental. Algunos familiares piden medicaciones por falsas informaciones aparecidas en los medios de comunicación.

## Tabla 1. Clasificación de evidencias y recomendaciones\*

### Clasificación de las evidencias (pruebas).

Las evidencias se clasifican según distintas intensidades graduadas de mayor a menor, que se pueden resumir en:

- **Clase I:** evidencia aportada por resultados de ensayos clínicos bien diseñados, con grupos de control (sujetos que no reciben el tratamiento) y distribución de los sujetos al azar.
- **Clase II:** evidencia por estudios de observación bien diseñados con controles (sujetos que no reciben el tratamiento).
- **Clase III:** evidencia basada en opiniones de expertos, series de casos o casos aislados.

### Clasificación de la recomendaciones:

Las recomendaciones se clasifican según distintas intensidades graduadas de mayor a menor, que se pueden resumir en:

- **Estándar:** principio que refleja un grado alto de certeza clínica (generalmente basado en evidencias de clase I)
- **Guía:** recomendación que refleja una certeza clínica moderada (generalmente basada en evidencias de clase II)
- **Opción de práctica:** estrategia cuya utilidad clínica es incierta (datos no concluyentes o evidencias y opiniones conflictivas)

\* Según el Comité de Estándares de la Academia Americana de Neurología. Estos criterios se aplicarán específicamente a las recomendaciones sobre el diagnóstico y la terapia de la enfermedad de Alzheimer.

## 3

## Avances en la investigación: genética, neuropatología y biología molecular

(ver capítulos 11 y 12 del libro 1)

**D**esde que en el año 1907 Alzheimer iniciara el conocimiento clínico y neuropatológico de la enfermedad que lleva su nombre, el avance en los conocimientos neurobiológicos y genéticos ha sido extraordinario. En los últimos años se han descubierto muchos entresijos y detalles del conjunto de mecanismos moleculares alterados en la enfermedad de Alzheimer. Todos estos conocimientos son fundamentales para abrir sendas que permitan encontrar el tratamiento y orientar efectivamente la prevención. Recordemos que las alteraciones moleculares se presentan muchos años antes de que se manifieste la enfermedad.

**Las causas de la enfermedad.** La mayoría de los casos de enfermedad de Alzheimer acontecen más allá de los 65 años de edad. Por este motivo se dice que son «de inicio tardío». En estos casos no es clara la causa inicial de la enfermedad. En contraposición, se conoce la existencia de un grupo muy pequeño de casos familiares en los que la enfermedad es «de inicio temprano»: la enfermedad, que se presenta en aproximadamente la mitad de los hijos de un enfermo, se inicia habitualmente entre los 30 y los 50 años de edad. En estos casos se han encontrado mutaciones en tres genes (los llamados «genes determinísticos»), y las alteraciones genéticas se relacionan con el procesamiento anómalo, la producción y la acumulación de amiloide (ver capítulo 4).

Las indicaciones sobre el papel capital del procesamiento del amiloide están apoyadas por el estudio de pacientes con síndrome de Down, que presentan una copia extra del cromosoma 21 en el que se codifica la proteína precursora del amiloide.

**Conceptos neurobiológicos y genéticos.** Una nueva aproximación en la conceptualización y comprensión de ciertas enfermedades

neurológicas se fundamenta en la descripción de los trastornos neurobiológicos y, en especial, de la acumulación de determinadas proteínas en determinados lugares del sistema nervioso. Otra conceptualización se fundamenta en el conocimiento de los genes alterados en una enfermedad dada.

En el envejecimiento normal no se pierden neuronas en gran cantidad. Sin embargo, en la enfermedad de Alzheimer se produce una alteración del funcionamiento neuronal que conduce a la pérdida de sus conexiones y ulterior muerte. En primer lugar se alteran las células relacionadas con la memoria (hipocampo) y con las funciones más complejas relacionadas. A medida que avanzan las lesiones, queda afectada la corteza cerebral y, consecuentemente, aparecen alteraciones claras en capacidades como el razonamiento, el lenguaje o la abstracción. También acontecen cambios de personalidad y cambios emocionales, con depresión y ansiedad.

**Las principales alteraciones en el cerebro.** A partir de las alteraciones moleculares- bioquímicas, se producen tres grandes lesiones típicas de la enfermedad de Alzheimer: (1) las placas seniles y (2) la degeneración neurofibrilar (ovillos neurofibrilares). Simultáneamente se produce (3) una pérdida de las conexiones neuronales y la muerte neuronal.

Los conocimientos actuales indican que el núcleo inicial de las alteraciones es una inadecuada generación y una alteración de los mecanismos normales de «destrucción» (catabolismo) del péptido  $\beta$ -amiloide. En situación normal, el amiloide es un fragmento soluble de la llamada proteína precursora del amiloide (PPA). La PPA se asocia a la membrana celular y al parecer tiene un papel importante en el crecimiento y la supervivencia neuronal.

**El procesamiento anómalo de la proteína precursora del amiloide (PPA)** (ver capítulo 12 del libro 1, inserción 2). En la actualidad se dispone de más información sobre la segmentación de la PPA. La porción extracelular de la PPA puede ser segmentada por tres enzimas llamadas secretasas: alfa, beta y gamma ( $\alpha$ -secretasa,  $\beta$ -secretasa,  $\gamma$ -secretasa). En el procesamiento normal de la PPA predomina la acción conjunta de las secretasa  $\alpha$  y  $\gamma$ , liberándose un fragmento soluble grande que no causa la enfermedad. En la enfermedad de Alzheimer predomina la acción de las secretasas  $\beta$  y  $\gamma$ , de la cual resultan fragmentos  $A\beta$  (40-42).

**La constitución de las placas seniles.** Los fragmentos anómalos de  $\beta$ -amiloide pasan por diversas fases hasta constituir las placas seniles. Inicialmente, un pequeño número de los fragmentos escindidos de la proteína precursora del amiloide se unen entre sí para constituir racimos de fragmentos, que aún son solubles y que reciben el nombre de oligómeros. Estos oligómeros subsecuentemente se juntan en agregados cada vez mayores e insolubles. En la fase final, estos agregados contienen amiloide «fibrilar» insoluble. El amiloide fibrilar se une en las placas insolubles que caracterizan la enfermedad.

Las placas seniles están formadas por depósitos densos y viscosos de  $\beta$ -amiloide entremezclados con otras proteínas, restos de neuronas y células como las microgliales (que rodean y digieren las células lesionadas y las sustancias extrañas que provocan inflamación). También se produce la activación y participación de otras células, los astrocitos, que constituyen la llamada reacción astrocitaria.

Aunque no existe un total consenso sobre si las placas de amiloide causan la enfermedad por sí mismas o si son un subproducto de las alteraciones bioquímicas, hay pruebas de que los depósitos de amiloide desempeñan un papel central en todo el proceso y de que las agrupaciones o los racimos de  $\beta$ -amiloide son tóxicos para las neuronas.

**Las presenilinas** (ver capítulo 13 del libro 1, inserción 6). En la actualidad se han acumu-

lado datos a favor de que las presenilinas actúan paralelamente a la  $\gamma$ -secretasa, o de que esta enzima sería un conjunto de múltiples proteínas que incluirían las presenilinas. Las mutaciones de las presenilinas alteran el funcionamiento del complejo  $\gamma$ -secretasa y aumentan la producción de  $\beta$ -amiloide. Estos conocimientos abren el camino a la búsqueda de inhibidores de la  $\gamma$ -secretasa como vía terapéutica.

**La degeneración neurofibrilar (ovillos neurofibrilares) y la proteína tau.** Esta alteración constituye la segunda lesión típica de la enfermedad de Alzheimer. Consiste en una acumulación anormal de filamentos proteicos emparejados que se sitúan en el interior de las células. El componente principal de estos ovillos neurofibrilares es la proteína tau. Las neuronas normales mantienen su forma a partir de un andamiaje interno formado, en parte, por unas estructuras que reciben el nombre de microtúbulos. Estos microtúbulos actúan, en cierto modo, como conductores de moléculas de distinta función desde la parte central de la célula hasta las terminaciones de los axones y viceversa. Se considera que, en condiciones normales, la proteína tau se une a los microtúbulos y los estabiliza. En la enfermedad de Alzheimer, la proteína tau está químicamente modificada (hiperfosforilada), de forma que no se une a los microtúbulos y se agrega a otros filamentos de tau. Los filamentos de tau progresivamente agregados constituyen los llamados ovillos o marañas neurofibrilares. A consecuencia de todo ello, los microtúbulos no pueden mantener su estructura, se desintegran y el mecanismo de transporte neuronal queda afectado. Este podría ser el primer mecanismo íntimo de la alteración de la comunicación interneuronal.

**Taupatías.** En la actualidad se usa el término taupatía para hacer referencia a un número de enfermedades caracterizadas, entre otras cosas, por un cúmulo anormal de proteína tau altamente fosforilada. Además de la enfermedad de Alzheimer, las taupatías mejor definidas son la enfermedad de Pick, la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la degeneración corticobasal (DCB), la enfermedad de los granos argirófilos (EGA) y otras.

**La pérdida de conexiones entre las neuronas y la muerte neuronal.** Esta es la tercera gran característica neuropatológica de la enfermedad de Alzheimer. Lógicamente, a medida que avanza el proceso de formación de placas y de ovillos neurofibrilares, la función de las neuronas cada vez está más alterada.<sup>2</sup> A continuación se pierde una de las grandes características del sistema nervioso: la comunicación entre las neuronas. Finalmente, la neurona es incapaz de sobrevivir. Como consecuencia del progresivo incremento y de la difusión de la muerte neuronal, tiene lugar un encogimiento del tejido cerebral que constituye la atrofia.

Dado que la pérdida neuronal tiene lugar con unos predomios regionales y con un desarrollo determinado a lo largo y ancho del cerebro, las manifestaciones clínicas tienen también una evolución más o menos típica. Esta manifestación se refleja en los tests neuropsicológicos y en las escalas que miden el estado de las capacidades de la vida diaria.

La pérdida de sinapsis, con especial intensidad en los sistemas que usan acetilcolina (sistema colinérgico) y glutamato (sistema glutamatérgico), se intenta compensar mediante los tratamientos farmacológicos disponibles en la actualidad. Se comprenderá fácilmente que estos tratamientos intervienen en una fase avanzada de la cascada de acontecimientos bioquímicos y neurobiológicos que caracterizan la enfermedad de Alzheimer, y que de ninguna manera pueden parar el proceso.

**Alfa-sinucleopatías.** Este término se usa para hacer referencia a las enfermedades caracterizadas, entre otras cosas, por la acumulación de la proteína alfa-sinucleína. En este grupo se incluyen la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de cuerpos de Lewy difusos y la atrofia multisistémica.

La complejidad y la variabilidad de la expresión de las enfermedades neurodegenerativas hace realmente difícil el diagnóstico clínico. En la actualidad, algunas enfermedades únicamente se diagnostican mediante el estudio del cerebro después de la muerte.

## Los bancos de tejidos neurológicos

Es importante concienciar a la sociedad sobre la importancia de las donaciones de cerebros. La donación del cerebro permite alcanzar dos grandes objetivos:

- **Disponer del diagnóstico final definitivo.** Se trata de un objetivo importante, ya que el diagnóstico de la demencia es eminentemente clínico y ciertas enfermedades únicamente se pueden diagnosticar a través del estudio del cerebro.
- **Contribuir al avance de la ciencia.** Los tejidos cerebrales son el material necesario para los estudios neuropatológicos y para ciertas investigaciones. Desgraciadamente, en nuestro medio no existe aún una concienciación suficiente sobre este tema y, por lo tanto, las donaciones de tejidos cerebrales no son abundantes.

*2. Se producen fenómenos como la excitotoxicidad, el estrés oxidativo, la afectación de la función de las mitocondrias, el desequilibrio en los niveles de metales y su regulación intraneuronal, el transporte por las dendritas y los axones, etc. Estos mecanismos pueden depender de la intervención de hormonas u otras sustancias de gran importancia en el organismo.*





## 4

## Los estudios genéticos y la importancia de la participación en los mismos

**E**n el ámbito de la genética se reconoce que la enfermedad de Alzheimer es heterogénea, ya que se puede presentar con un patrón familiar o bien esporádico. La enfermedad de Alzheimer se asocia con tres genes determinantes de la misma y varios genes de riesgo. Las mutaciones en los tres genes identificados como causantes de la enfermedad de Alzheimer de inicio precoz son: el gen de la proteína precursora del amiloide (PPA), el gen de la presenilina 1 (PS1) y el gen de la presenilina 2 (PS2). En todos los casos se altera el procesamiento normal de la proteína precursora del amiloide y se aumenta la producción de un fragmento de la misma que se conoce con el nombre de A-Beta ( $A-\beta$ ). En la tabla 2 se exponen estos genes, la edad media de inicio de la enfermedad y la proporción de casos dentro del bajo número de casos representado por los casos familiares de inicio precoz.

La edad de presentación de la enfermedad en las familias con estas mutaciones se acepta como precoz (inicio antes de los 60 años), aunque —como se puede observar en la tabla 2— el inicio varía de un gen a otro. La edad de inicio de la enfermedad en las familias con mutaciones en el gen de la PS1 es la más precoz (44 años), la de la APP es intermedia (49) y la de la PS2 la más tardía (59).

Se ha descubierto que en otros cromosomas existen alelos o polimorfismos de genes de susceptibilidad o riesgo porque disregulan la función

normal de la insulina, el colesterol, las presenilinas, la alfa-2-macroglobulina y otras moléculas de diversa acción metabólica (tabla 3). Todas estas moléculas, al interactuar con el proceso patológico de la enfermedad de Alzheimer, pueden tener una mayor o menor importancia en la aceleración o desaceleración del proceso. Todos estos genes y moléculas pueden ser, en teoría, objeto de intervención farmacológica.

Los familiares deben tener presente que los estudios genéticos y bioquímicos son muy complejos y que requieren conocimientos de los que únicamente disponen los expertos. En este punto, pues, no deben pretender conocer detalles, pero sí las grandes líneas del estado de la cuestión.

Es importante concienciar a los familiares y al conjunto de la sociedad sobre la necesidad de participar en proyectos de investigación genética. Para la ciencia es fundamental disponer de material genético (ADN) de personas con demencia para poder encontrar alteraciones que tengan un papel importante en el proceso de la enfermedad. Por otro lado, la creación de bancos de ADN permite hacer estudios a posteriori. No obstante, a pesar de la importancia que tienen los estudios genéticos, como predicción diagnóstica únicamente están indicados en los casos familiares de inicio precoz.

**Tabla 2. Genes determinantes de la enfermedad de Alzheimer familiar. Edad media de inicio de la enfermedad y proporción de casos**

| Gen   | Edad de inicio (redondeado) | Proporción de casos |
|---|-----------------------------|---------------------|
| <b>PPA (proteína precursora del amiloide)</b> | 49 ± 6                      | 5%                  |
| <b>PS1 (presenilina 1)</b>                    | 44 ± 7                      | 50%                 |
| <b>PS2 (presenilina 2)</b>                    | 59 ± 7                      | 1-3%                |

**Tabla 3. Algunos genes en los que se han descubierto polimorfismos de riesgo para desarrollar la enfermedad de Alzheimer esporádica\***

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Apo E (cromosoma 19)</li> <li>▶ Cistatina C (cromosoma 20)</li> <li>▶ Bleomicina-hidrolasa (cromosoma 17)</li> <li>▶ Enzima convertidora de la angiotensina – ECA (cromosoma 17)</li> <li>▶ Alfa-1-antiquimotripsina (cromosoma 14)</li> <li>▶ Presenilina 1 (cromosoma 14)</li> <li>▶ Alfa-2-macroglobulina (cromosoma 12)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Proteína relacionada con la lipoproteína de baja densidad – LRP (cromosoma 12)</li> <li>▶ Antígeno leucocitario del complejo HLA (cromosoma 6)</li> <li>▶ Lipoproteínas de densidad muy baja – VLDL (cromosoma 3)</li> <li>▶ Interleukina 1 (cromosoma 2)</li> <li>▶ Citocromo-C-oxidasa (COX-c) (ADN mitocondrial)</li> </ul> |
|---|---|

\* (Robles A., «¿Qué hay de nuevo en cuanto a marcadores biológicos?». En: JM Martínez-Lage y LF Pascual. *Alzheimer 2003. ¿Qué hay de nuevo?* Madrid: Aula Médica, 2003). Esta tabla pretende únicamente dar la idea de la diversidad y la complejidad de los factores que inciden en el proceso patológico de la enfermedad de Alzheimer.

La participación en estudios genéticos implica una entrevista médica, la donación de muestras de sangre y, según el problema, una entrevista de consejo genético. Todos los estudios son absolutamente confidenciales y están regulados por principios éticos.

### El consejo genético en la enfermedad de Alzheimer

Muchos familiares de pacientes de Alzheimer preguntan sobre la pertinencia de someterse a estudios genéticos o de practicarlos a sus hijos.

**El consejo genético.** El consejo genético informa y asesora sobre la presencia de una enfermedad hereditaria y sus potenciales efectos o consecuencias sobre los miembros asintomáticos de una familia y su descendencia. Los fundamentos del consejo genético son los siguientes:

- Diagnóstico correcto
- Estudio de los patrones de transmisión de la enfermedad, definiendo específicamente el estado de todos los miembros de la familia y los antecedentes
- Evaluación del riesgo de los descendientes en función de los patrones de transmisión
- Información y asesoramiento especializado

El estudio genético en la enfermedad de Alzheimer está específicamente indicado en los siguientes casos:

- Inicio precoz (antes de los 65 años, y en especial antes de los 50)
- Evolución rápida
- Presencia de trastornos del movimiento (signos extrapiramidales)

En general, los casos en los que el estudio genético está indicado se caracterizan, además, por la necesidad de establecer un diagnóstico diferencial con otras enfermedades de base genética.

## 5

## Avances en el diagnóstico: hacia la búsqueda de marcadores

**E**l diagnóstico definitivo de la enfermedad de Alzheimer sigue realizándose a partir del estudio del cerebro, para determinar la presencia de las lesiones microscópicas características de la enfermedad, su ubicación y su número. A pesar de este hecho, los clínicos pueden realizar diagnósticos con un alto grado de fiabilidad, superior al 90%.

El procedimiento diagnóstico se realiza en dos etapas. En primer lugar se establece la existencia de un cuadro de demencia y, en segundo lugar, se establece el diagnóstico específico de enfermedad de Alzheimer. Este diagnóstico se realiza con dos grados de certeza: «probable» (no hay indicaciones de otra enfermedad que pueda generar la demencia), y «posible» (la demencia puede estar causada por otras enfermedades).

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer ha avanzado hacia el terreno de su detección precoz, en el conocimiento del valor diagnóstico y en el uso racional de las técnicas complementarias mediante los criterios de la medicina basada en evidencias.

**Guías de procedimientos clínicos.** Se han publicado múltiples guías de actuación diagnóstica, como las del Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología (2000, 2002) y las de la Academia Americana de Neurología (2001). Estas guías de procedimientos clínicos han sido recogidas en libros<sup>3</sup> y se pueden encontrar en páginas específicas de Internet.

**Los marcadores biológicos en el diagnóstico precoz.** En el momento actual se están planteando una serie de aproximaciones, aunque no se ha demostrado que exista ningún «marcador ideal» para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.<sup>4</sup> A continuación se comentan los avances en neuroimagen y bioquímica.

### Neuroimagen

■ **Neuroimagen morfológica:** Por un lado, las técnicas de neuroimagen pretenden demostrar signos de atrofia centrados en ciertas regiones cerebrales relacionadas con la memoria (principalmente el hipocampo y la región entorhinal). La demostración de alteraciones morfológicas debería corresponderse con los datos aportados por la exploración de la memoria. De hecho, se trata de demostrar la existencia de lesiones en los lugares del cerebro que se alteran precozmente dentro del curso global de la enfermedad.

■ **Espectroscopia por resonancia magnética:** Mediante esta técnica de resonancia magnética, se detecta y realiza la cuantificación relativa de compuestos químicos importantes para la función cerebral. En la enfermedad de Alzheimer se observa la reducción de una sustancia llamada N-acetil-aspartato, y el incremento de otra llamada mioinositol.

■ **Neuroimagen con marcadores:** Las técnicas de neuroimagen se están complementando con el estudio de las sustancias que se unen al amiloide y a la proteína tau. De esta forma, mediante estudios con PET,<sup>5</sup> es posible detectar las sustancias que se acumulan anormalmente en la enfermedad de Alzheimer antes de que se manifiesten clínicamente. Esta técnica se sitúa, por el momento, en el ámbito de la investigación.

### Bioquímica

■ **Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR):** En el líquido cefalorraquídeo (líquido que

3. Ver Burns, Denning y Lawlor, 2002.

4. Robles A. En: JM Martínez-Lage y LF Pascual. Alzheimer 2003 ¿Qué hay de nuevo? Madrid: Aula Médica, 2003.

5. Ver el capítulo 14 del libro 1.

baña el cerebro y ocupa sus cavidades) se pueden estudiar los niveles de amiloide y de tau, sustancias que, como sabemos, están claramente implicadas en la enfermedad de Alzheimer. En el LCR, la sustancia amiloide se reduce aproximadamente un 50% en más del 85% de los enfermos con EA, mientras que la proteína tau total del LCR se incrementa más del 200% en más del 85% de los pacientes. La alteración simultánea del amiloide y de la proteína tau puede ser un índice importante para diferenciar la enfermedad de

Alzheimer de la normalidad, pero no es óptima para diferenciar la enfermedad de Alzheimer de otras enfermedades.

Por el momento no se dispone de ningún marcador biológico ideal para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. En general, los médicos usan la combinación de datos para establecer el diagnóstico con la mayor probabilidad de certeza.

## 6

## El trastorno cognitivo leve y la detección de trastornos de memoria

(ver capítulo 6 del libro 1)

Uno de los grandes objetivos médicos es la detección de los sujetos con riesgo de desarrollo de demencia y la realización de un diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. La definición de «situaciones de transición» entre la normalidad y la demencia se ha formalizado en el concepto «trastorno cognitivo leve»<sup>6</sup> (Petersen y cols., 2001, Petersen, 2003).

El trastorno cognitivo leve (tabla 4) permite definir sujetos con riesgo evolutivo, en especial cuando los rendimientos en los tests de memoria están muy afectados. En otras palabras: a más alteración de la memoria, mayor posibilidad de desarrollo de demencia. Por este motivo es muy importante realizar estudios neuropsicológicos centrados en la memoria. La detección precoz de trastornos de memoria es el objetivo clínico.

**Heterogeneidad de manifestaciones y evoluciones.** El concepto de trastorno cognitivo leve es inespecífico en cuanto a sus manifestaciones clínicas y su evolución. Se puede hablar de diversidad de manifestaciones y de diversidad de evoluciones, pero la enfermedad más importante a descartar es la enfermedad de Alzheimer.

■ **Heterogeneidad de manifestaciones:**

Existen casos en los que la alteración está centrada en la memoria, pero hay otros en los que se encuentran pequeños fallos en otras capacidades mentales, como la abstracción, el razonamiento o el lenguaje, sin que se alcancen las puntuaciones alarmantes propias de la demencia.

■ **Heterogeneidad evolutiva:** El conjunto de síntomas que caracterizan el trastorno cognitivo leve puede evolucionar y poner de manifiesto, además de lo más frecuente —que es la enfermedad de Alzheimer—, distintas enfermedades, como la demencia

**Tabla 4. Criterios clínicos de diagnóstico de trastorno cognitivo leve aplicados en la Clínica Mayo (Petersen, 2003)**

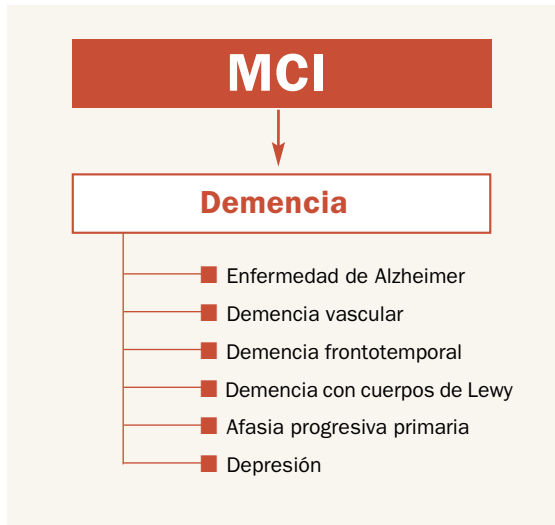
- 1 Quejas de trastornos de memoria, preferentemente corroboradas por un informador
- 2 Alteración objetiva de la memoria en relación con la edad y el grado de educación
- 3 Función cognitiva general en gran parte preservada
- 4 Actividades de la vida diaria esencialmente preservadas
- 5 Ausencia de demencia

vascular, la enfermedad con cuerpos de Lewy —que presenta signos de parkinsonismo— o la demencia frontotemporal —que presenta una atrofia predominante en las zonas anteriores del cerebro—, o incluso confundirse con las manifestaciones de una depresión. En ciertos casos el sujeto es reclasificado como normal (fig. 1).

La función cognitiva primordialmente afectada en la enfermedad de Alzheimer es la memoria. Por este motivo, los esfuerzos clínicos deben centrarse en el estudio de esta capacidad.

**Lesiones cerebrales en casos de trastorno cognitivo leve.** De forma simplificada se puede decir que los estudios neuropatológicos muestran que los sujetos con trastorno cognitivo leve presentan, habitualmente, alteraciones cerebrales intermedias entre el enve-

6. Con frecuencia se usan las siglas inglesas MCI, correspondientes a mild cognitive impairment.



**Fig. 1. Esquema de la heterogeneidad evolutiva del trastorno cognitivo leve (siglas MCI correspondientes a mild cognitive impairment)**

jecimiento y la enfermedad de Alzheimer. Existe una importante pérdida neuronal en la corteza entorhinal.<sup>7</sup>

La detección y el diagnóstico de un trastorno cognitivo leve implican realizar un seguimiento clínico a corto plazo por la situación de riesgo evolutivo hacia una demencia.

### La detección (*screening*) de trastornos de memoria

La evaluación de la memoria es crucial en el cuidado médico de las personas mayores. El estudio de la tensión arterial, la glucosa, el colesterol y el peso constituye una tarea rutinaria en los servicios médicos, por lo tanto el estudio de la memoria debería realizarse también sistemáticamente a partir de los 65 años de edad. A continuación se comenta la importancia de las pruebas de *screening* de la memoria, así como sus procedimientos.

**Importancia de las pruebas de detección de trastornos de memoria.** Las pruebas de detección (*screening*) de trastornos de memoria son muy importantes, puesto que permiten identificar a las personas que tienen un alto riesgo de sufrir un problema real que conduzca a un

diagnóstico precoz. El diagnóstico precoz de trastornos de memoria permite realizar evaluaciones médicas y un posible diagnóstico temprano de diversas enfermedades.

- Las personas que presentan una prueba positiva deben contactar con su médico, ya que la memoria puede quedar afectada por múltiples enfermedades o situaciones, como el estrés, la depresión, la falta de sueño,

La detección o el cribado (*screening*) de los trastornos de memoria no constituye un diagnóstico de ninguna enfermedad. Un *screening* no es más que una prueba que pretende indicar la posibilidad de un trastorno. Estas pruebas no deben sustituir nunca la consulta de un médico especialista.

trastornos hormonales, el déficit de ciertas vitaminas, la enfermedad de Alzheimer o los trastornos circulatorios cerebrales.

- Un médico especializado evaluará cada caso y decidirá si es adecuado realizar exploraciones neurológicas o médicas generales, como análisis o pruebas de neuroimagen (TAC o RM). Estas pruebas son muy importantes, puesto que permiten detectar problemas reversibles.
- En el caso del diagnóstico de enfermedades irreversibles, como la enfermedad de Alzheimer, existen tratamientos que pueden modificar y lentificar el proceso.
- El diagnóstico precoz permite una planificación a largo plazo de los problemas que aparecerán sucesivamente. El paciente puede tomar decisiones sobre preferencias en su tratamiento y sobre posibles temas legales relativos a sus intereses.

### Características de un *screening* de memoria.

Las pruebas de *screening* consisten en una serie de preguntas y tareas diseñadas para evaluar la capacidad de memoria de una persona determinada, así como otros aspectos de las capacidades mentales.

7. Ver página 48, libro 1.

Los instrumentos de *screening* deben ser breves, simples, fáciles de administrar, económicos y adaptados a la realidad cultural de las personas a las que se les administra. También deben estar normalizados (estudiados previamente entre la población) y validados (comprobado su valor diagnóstico).

Existen distintos instrumentos que sirven para realizar un *screening* de trastornos cognitivos y de memoria más generales. El instrumento más usado es el *Minimal Test*. También se utilizan instrumentos como el test del dibujo de un reloj, el test de los siete minutos o el test de *screening* de memoria (MIS, *Memory Impairment Screen*). Recientemente se ha introducido un test en el que se deben realizar tareas con monedas (el Euro-Test, en referencia al euro).<sup>8</sup>

**Personas que deberían llevar a cabo o ser sometidas a un *screening* de trastornos de memoria.** El *screening* de memoria debería llevarse a cabo en los casos siguientes:

- Cualquier persona que tenga conciencia de que pierde memoria, o de que tiene problemas en cualquiera de sus capacidades mentales, debería participar en un *screening* de memoria.
- También deberían someterse a estudio todas las personas cuyos familiares y amigos han detectado fallos en sus capacidades de memoria o cualquier otro trastorno cognitivo. Conviene recordar que muchas veces las personas que pierden memoria no tienen conciencia de su problema.
- Por último, las personas que tengan antecedentes familiares de demencia y estén preocupadas sobre su riesgo también pueden someterse a evaluación.

Se puede usar la siguiente serie de preguntas (tabla 5) para indicar la necesidad de un *screening* de memoria.

De hecho, tal y como se ha dicho previamente, el riesgo es tanto mayor cuanto más intenso es el problema de memoria. El empeoramiento progresivo es crucial como signo de alarma.

8. Desarrollado por Cristóbal Carnero Pardo.

**Tabla 5. Preguntas que pueden ser útiles para diferenciar el envejecimiento normal de los signos de enfermedad**

Lea cada una de las preguntas y responda señalando una de las tres alternativas: **SÍ; NO; No estoy seguro**

**1. ¿Olvida usted cosas tales como citas, nombres de personas o números de teléfono?**

SÍ       NO       No estoy seguro

**2. ¿Le cuesta más hacer tareas diarias, como cocinar, pagar o usar electrodomésticos como el vídeo o la lavadora?**

SÍ       NO       No estoy seguro

**3. ¿Coloca usted cosas en lugares inapropiados, y luego no las encuentra?**

SÍ       NO       No estoy seguro

**4. ¿Olvida usted palabras frecuentes o pierde el hilo de la conversación?**

SÍ       NO       No estoy seguro

**5. ¿Le cuesta a usted llevar sus cuentas bancarias o seguir el argumento de una película o un libro?**

SÍ       NO       No estoy seguro

**6. ¿Está usted más suspicaz, cauteloso o ansioso de lo habitual?**

SÍ       NO       No estoy seguro

**7. ¿Olvida usted la fecha o se pierde con frecuencia?**

SÍ       NO       No estoy seguro

**8. ¿Ha perdido usted interés por sus aficiones, por participar en sociedades o en otras actividades que le eran agradables?**

SÍ       NO       No estoy seguro

**9. ¿Evita usted tratar a otras personas, incluyendo amigos y familiares?**

SÍ       NO       No estoy seguro

**10. ¿Se siente usted mal si ha de elegir algo o tomar decisiones?**

SÍ       NO       No estoy seguro

Si usted ha respondido «SÍ» a cualquiera de las preguntas, se podría beneficiar de un test de memoria.

El cuestionario no pretende ser una herramienta de diagnóstico. Únicamente pretende ser un primer paso y alertar de la posibilidad de la existencia de un problema real.



**La realización del *screening* de memoria.**

En el *screening* de memoria, la persona se encuentra con un evaluador (profesional sanitario previamente entrenado) que pregunta sobre los motivos de la consulta. Posteriormente le administrará las pruebas de estudio de la memoria que se utilicen en el centro. En total, el tiempo necesario es de 10 a 15 minutos, en función del test administrado y de los datos registrados. Es

muy útil la participación de un familiar que actúe de informador, ya que en bastantes casos el interesado no reconoce sus fallos de memoria. Los resultados de la prueba se comentan, se entregan por escrito y, naturalmente, son confidenciales. Si los resultados indican un riesgo real, más o menos intenso, la persona se deriva al sistema de atención médica que le corresponde.

## 7

## El trastorno cognitivo vascular y la demencia vascular

**E**n los últimos años se han realizado notables avances en el conocimiento de los trastornos cognitivos secundarios a enfermedades cerebrovasculares. Se ha mejorado en la conceptualización del problema, en los criterios diagnósticos y en el tratamiento. En los párrafos siguientes se aborda brevemente el tema.

**Concepto.** Ya que no todos los pacientes con deterioro cognitivo debido a lesiones vasculares alcanzan el grado de demencia, se ha introducido la terminología general de «deterioro cognitivo vascular». El concepto más específico de demencia vascular se refiere al conjunto numeroso de situaciones clínicas en las que existe una franca demencia que se relaciona con trastornos de la circulación cerebral.

**Factores de riesgo.** En los casos de deterioro cognitivo vascular y demencia vascular normalmente se reconoce una serie de factores de riesgo. Por un lado se sitúan las características de la persona (edad, sexo, raza, grado de estudios). Por otro lado destacan los factores que se relacionan con la formación de arteriosclerosis. También participan factores genéticos. En la tabla 6 se resumen los principales factores de riesgo de demencia vascular. Lógicamente, la prevención se centrará en la eliminación o el tratamiento de los factores de riesgo.

El tratamiento de la hipertensión en personas que están cognitivamente sanas durante la edad media de la vida puede prevenir el desarrollo de demencia vascular.

### Asociación Alzheimer - demencia vascular.

En una serie de casos existe una asociación de los trastornos vasculares y las lesiones propias de la enfermedad de Alzheimer. Además, y consecuentemente, ciertos casos se catalogan de mixtos.

**Manifestaciones clínicas.** Las manifestaciones clínicas de los trastornos cognitivos originados por enfermedad vascular cerebral son realmente muy heterogéneas y complejas. Este hecho es

**Tabla 6. Factores de riesgo más importantes asociados con demencia tras un accidente vascular cerebral\***

#### Factores demográficos

- **Edad**
- **Sexo: hombres**
- **Raza**
- **Educación**

#### Factores relacionados con esclerosis vascular\*\*

- **Hipertensión**
- **Tabaquismo**
- **Infarto de miocardio**
- **Arritmia cardiaca (con la fibrilación auricular)**
- **Niveles altos de glucosa («azúcar», hiperglucemia)**
- **Niveles altos de colesterol (hipercolesterolemia)**
- **Consumo importante de alcohol**

\* (simplificado a partir de: Gorelick. «Prevention». En Erkinjuntti T., Gauthier S. *Vascular cognitive impairment*. Londres: Martin Dunitz, 2002)

\*\* Técnicamente «Factores aterogénicos»

debido a la diversidad de causas y a la heterogeneidad de la ubicación de las lesiones en el cerebro. En general, el cuadro del paciente está marcado por la presencia de factores de riesgo, inicio más o menos brusco, evolución fluctuante y signos de lesión cerebral focalizada. Si en la enfermedad de Alzheimer predominan los trastornos de memoria, en la demencia vascular predominan los llamados trastornos eje-

cutivos (planificación, razonamiento, resolución de problemas, etc.).

**La importancia de los estudios de neuroimagen.** Para establecer un diagnóstico adecuado de los trastornos cognitivos de origen vascular es indispensable disponer de estudios de neuroimagen, especialmente de resonancia magnética. Esta prueba permite visualizar bastante bien el cerebro, en especial sus partes más profundas.

**Avances en el tratamiento.** El primer paso a realizar es el control de los posibles factores de riesgo (prevención). El segundo paso, una vez ha ocurrido un accidente vascular, consiste en prevenir el empeoramiento y tratar de obtener una mejoría. Las intervenciones tradicionales se centran en controlar la tensión arterial, disminuir el nivel de lípidos (colesterol principalmente) y administrar aspirina como preventivo de infartos cerebrales.

■ **Déficit de transmisión colinérgica en la demencia vascular.** En el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se introdujeron

fármacos activadores del sistema colinérgico cerebral (sistema que usa la acetilcolina como transmisor), ya que previamente se demostró un déficit de esta sustancia en el cerebro de los pacientes. Diversos estudios piloto han mostrado que también existe un trastorno de la transmisión colinérgica en el cerebro de los pacientes con trastornos cognitivos de origen vascular. En estos casos, los déficits colinérgicos predominan en el hipocampo y en la corteza de los lóbulos temporales.

■ **Uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa en el trastorno cognitivo vascular y la demencia vascular.** A partir de la base racional expuesta en el párrafo anterior se ensayó el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa en pacientes con demencia vascular. El primer estudio publicado con galantamina, así como ulteriores estudios con donepezilo, han mostrado mejorías en las capacidades mentales de los pacientes tratados.

## 8

## Neuropsicología: de la detección a la definición de perfiles cognitivos

**H**abitualmente la exploración neuropsicológica realizada en las consultas médicas se centra en los objetivos de la detección de la demencia. En estos casos, los instrumentos deben ser breves, de fácil aplicación y con alto valor de predicción diagnóstica.

En este ámbito también existen recomendaciones fundamentadas en evidencias (pruebas). Además del *Minimal Test* (MMSE)<sup>9</sup>, ampliamente conocido y usado en el ámbito de la enfermedad de Alzheimer, se han introducido otros instrumentos.

**Los nuevos tests breves en la detección de la demencia.** No hace mucho se han presentado públicamente las adaptaciones españolas de dos tests neuropsicológicos para detectar demencia y trastornos de memoria: el «test de siete minutos» (7-MS) y el «test de cribado de trastornos de memoria» (*Memory Impairment Screen*, MIS), respectivamente. Es muy importante destacar que estas pruebas no son diagnósticas. Pretenden, simplemente, determinar los sujetos que son susceptibles de exploraciones más detalladas por tener una mayor probabilidad de padecer demencia. A pesar de esta afirmación, un test de detección puede tener un gran valor de predicción en el contexto de un cuadro clínico y de los resultados específicos de determinadas pruebas diagnósticas.

- **Test de los siete minutos (Solomon y cols., 1998; Del Ser y Muñoz, 2003).** Este test se compone de cuatro pruebas de gran interés en el estudio de las capacidades cognitivas: (1) *test de orientación temporal*, (2) *test de memoria* (aprendizaje del nombre de una serie de dibujos), (3) *test de fluidez categorial* (producción de nombres de animales durante un minuto), (4) *test del reloj* (realización del dibujo de la esfera de un reloj con las manecillas marcando las once y las diez).

Esta prueba realmente incluye pruebas sencillas que evalúan capacidades de extraor-

dinario valor en el diagnóstico de demencia: orientación temporal, memoria, capacidad ejecutiva y capacidad práctica. Se debe recordar que el diagnóstico de demencia exige demostrar una alteración de la memoria y otros trastornos neuropsicológicos, además de las alteraciones de las capacidades funcionales.

- **MIS (Buschke y cols., 1999).** Este test se centra en la detección de trastornos de memoria, ya que la alteración central en la enfermedad de Alzheimer es la memoria. Es muy simple y rápido de administrar. Consiste en la presentación de una lámina en la que hay escritas cuatro palabras: el paciente debe leer las palabras y posteriormente señalarlas cuando el examinador menciona la categoría a la que pertenecen. De esta forma se asegura el aprendizaje y la categorización. Tras un lapso de dos a tres minutos, el paciente debe recordar las cuatro palabras. En el caso de que una palabra no sea recordada, el examinador ofrece como pista la categoría a la que pertenece.

**Los tests neuropsicológicos** (ver capítulos 8 y 14 del libro 1). Mediante la exploración neuropsicológica se pretende definir el estado de las capacidades cognitivas de los pacientes para determinar qué capacidades están preservadas y qué capacidades están afectadas, y en qué grado. Para poder evaluar adecuadamente a los pacientes, y establecer un diagnóstico, es importante disponer de los datos característicos de sujetos normales de distintas edades y con distintos grados de escolaridad. Las posibilidades de diagnóstico objetivas de la neuropsicología son muy limitadas si no se dispone de datos de normalidad.

Los tests neuropsicológicos, en especial los que miden la capacidad de memoria diferida, la capa-

9. Pág. 65 del libro 1.

cidad ejecutiva y la capacidad mental general, cada vez están más estudiados. Además, permiten diferenciar los sujetos normales de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

**Avances: el proyecto NEURONORMA.ES.**

En España se está realizando un importante proyecto de normalización de tests neuropsicológicos para la detección, el diagnóstico y el

seguimiento evolutivo de la enfermedad de Alzheimer: el proyecto NEURONORMA.ES. Se lleva a cabo en nueve hospitales y se relaciona con otros dos proyectos de genética y de neuroimagen, respectivamente.

# Avances en la terapia farmacológica

(ver capítulo 18 del libro 1)

## La situación actual

En el momento actual disponemos de fármacos cuyo efecto es modesto en la modificación del curso de la enfermedad. De hecho, los fármacos actuales se relacionan con mecanismos muy avanzados en la cadena de acontecimientos patológicos de la enfermedad (ver fig. 16, pág. 58 del libro 1).

En el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer han acontecido una serie de novedades. En primer lugar, la aparición de un nuevo inhibidor de la acetilcolinesterasa, la galantamina (Reminyl®), y en segundo lugar, la aparición de la memantina (Axura®, Ebixa®). Por otro lado, se ha abandonado progresivamente el uso de tacrina. La situación actual se resume en la tabla 7.

**Nuevas indicaciones de los inhibidores de la acetilcolinesterasa.** Los inhibidores de la acetilcolinesterasa están indicados, también, en el tratamiento de la demencia vascular, la enfermedad con cuerpos de Lewy, la enfermedad de Parkinson con demencia y el síndrome de Down. Su efecto global es modesto.

## Memantina

En mayo de 2002 se autorizó en Europa la comercialización del fármaco memantina. En España se presenta con los nombres Axura® (Andrómaco-Merz) y Ebixa® (Lundbeck). La indicación aprobada es el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de grados moderado a grave. El principio activo es clorhidrato de memantina, un antagonista del receptor del glutamato (glutamatérgico) NMDA.<sup>10</sup> El efecto beneficioso de este fármaco se establecería gracias a la disminución de una descarga excesiva de glutamato que se asocia a la neurodegeneración aguda (por ejemplo, infartos cerebrales) o crónica, como en el caso de la enfermedad de Alzheimer. La memantina ya se comercializaba en Alemania desde 1982

(Akatinol®, Merz) para el tratamiento de espasticidad, parkinsonismos y disfunción cognitiva. Su efecto es muy modesto.

**El glutamato.** El glutamato es el principal neurotransmisor que actúa como excitador en el cerebro. Se considera que entre los distintos mecanismos alterados en la enfermedad de Alzheimer se encuentra un exceso de actividad glutamatérgica debido a niveles altos de glutamato. Cuando existe un exceso de estimulación por medio del glutamato, como sucede en la enfermedad de Alzheimer, se producen lesiones neuronales.

## Inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina juntos

Es frecuente la pregunta sobre la posibilidad de administrar de forma conjunta los anticolinérgicos y la memantina. En la actualidad ya se han publicado datos que indican una mayor eficacia de la asociación de los fármacos que su uso por separado. La administración asociada de ambos fármacos no produce interacciones negativas.

## La «vacuna» (inmunoterapia)

En ratones transgénicos a los que se vacunaba<sup>11</sup> con amiloide se observó que eran capaces de desarrollar anticuerpos anti-amiloide, eliminar amiloide cerebral y mejorar sus capacidades de aprendizaje. Tras experiencias altamente esperanzadoras en ratones, en el año 2001 se inició un ensayo clínico en humanos. Este estudio fue

10. N-metil-D-Aspartato.

11. Aunque el término «vacuna» es impropio y lo correcto es hablar de inmunoterapia, en el ámbito popular y coloquial se habla de vacuna. El principio de la vacuna es administrar a sujetos sanos «antígenos», sustancias que hacen que el cuerpo desarrolle «anticuerpos». Los anticuerpos desarrollados y presentes en el cuerpo de personas sanas atacarán a los agentes que producen la enfermedad y que pueden llegar en otro momento. Así, dicho de forma simplificada, si se administran virus inactivos como antígenos, el cuerpo desarrolla anticuerpos que atacarán a los virus activos que accedan al organismo.

Tabla 7. Fármacos aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

| Nombre genérico<br>(principio activo)   | Nombre comercial<br>y laboratorio       | Dosificación   |
|---|---|--|
| <b>Inhibidores de la acetilcolinesterasa</b>                                    |   |  |
| Donepezilo  | Aricept (Pfizer)                        | <b>Presentación:</b> comprimidos de 5 y 10 mg<br><b>Inicial:</b> 5 mg/día durante un mes<br><b>Mantenimiento:</b> 10 mg/día (dosis ideal)  |
| Rivastigmina  | Exelon (Novartis),<br>Prometax (Esteve) | <b>Presentación:</b> cápsulas de 1,5, 3, 4,5 y 6 mg<br>y solución oral<br><b>Inicial:</b> 1,5 mg dos veces al día, durante<br>cuatro semanas<br><b>Mantenimiento:</b> aumentar según tolerabilidad<br>hasta 4,5-6 mg dos veces al día  |
| Galantamina   | Reminyl (Janssen-Cilag)                 | <b>Presentación:</b> cápsulas de 4, 8 y 12 mg<br>y solución oral<br><b>Inicial:</b> 4 mg dos veces al día durante<br>cuatro semanas<br><b>Mantenimiento:</b> 8 mg dos veces al día como<br>mínimo cuatro semanas; se puede incrementar<br>a 12 mg dos veces al día según tolerabilidad |
| <b>Modulador de la transmisión glutamatérgica antagonista del receptor NMDA</b> |   |  |
| Memantina   | Axura (Andrómaco)<br>Ebixa (Lundbeck)   | <b>Presentación:</b> comprimidos de 10 mg<br><b>Inicial:</b> primera semana 5 mg/día (1/2 comp.<br>por la mañana)<br><b>Mantenimiento:</b> incrementar 5 mg cada<br>semana hasta alcanzar 20 mg/día (1 comp.<br>dos veces al día)  |

suspendido en el año 2002 por la aparición, en un 6% de los pacientes, de una meningoencefalitis (inflamación de las meninges y de todo el encéfalo). A pesar de esta tragedia, el estudio del cerebro de los pacientes que fallecieron puso de manifiesto que el tratamiento funcionaba, ya que eliminaba la mayoría de los depósitos de amiloide.

La vía no está cerrada, puesto que se están buscando nuevos antígenos y se está planteando la administración de anticuerpos. En este último caso se trata de administrar las sustancias anti-amiloide sin que las tenga que desarrollar el organismo. Además, se están estudiando otros fármacos anti-amiloide fuera del mecanismo inmunitario.

### Futuras vías farmacológicas: las terapias emergentes

De acuerdo con los conocimientos actuales sería fundamental actuar en las fases iniciales de la cas-

cada de acontecimientos patológicos que conducen a la alteración de la función de la neurona, la pérdida de sus conexiones y su destrucción. Las vías de intervención que se están estudiando pretenden incidir en el procesamiento anormal del amiloide (evitar la producción, su agregación o la eliminación de los depósitos existentes) o incidir en la fosforilación y la agregación de la proteína tau.

En la actualidad se están estudiando varios centenares de posibles medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, y alrededor de veinte relacionados con la enfermedad de Alzheimer. A pesar de estos hechos, la posibilidad de que llegue en breve algún fármaco realmente novedoso e importante no es inminente. Esta afirmación se puede realizar sin lugar a dudas, ya que el proceso de investigación y aprobación de un fármaco se prolonga durante años.

## 10

## Los ensayos clínicos

**Del laboratorio a los pacientes.** Los ensayos clínicos son fundamentales para el progreso de la ciencia farmacológica en la lucha contra la enfermedad de Alzheimer. Las investigaciones de laboratorio se aplican inicialmente a grupos reducidos de voluntarios sanos y de pacientes, y luego a grupos grandes de pacientes, para pasar más tarde al uso generalizado del fármaco estudiado si los resultados son positivos. En todo este proceso, los ensayos clínicos tienen un papel fundamental.

**Participación en ensayos clínicos.** La participación en ensayos clínicos es una opción más de los pacientes y familiares.

Algunos familiares buscan las últimas y más modernas opciones de tratamiento, y a veces se ponen en contacto con los laboratorios farmacéuticos para «conseguir» los medicamentos que están en fase de desarrollo. Ciertamente, esta opción no es posible, ya que los nuevos fármacos solamente se pueden administrar en el contexto de ensayos clínicos hospitalarios aprobados por las autoridades sanitarias.

A continuación se presenta una serie de puntos<sup>12</sup> que dan respuesta a las frecuentes preguntas de los familiares.

**Concepto de ensayo clínico.** Un ensayo clínico es un estudio de investigación efectuado en seres humanos con el fin de dar respuesta a cuestiones específicas de salud. Se trata, en general, de determinar los efectos clínicos y las reacciones adversas de un fármaco para determinar su inocuidad y/o su eficacia.

Los ensayos clínicos son la forma más segura de encontrar tratamientos o nuevas vías de uso de las terapias existentes.

### Motivos para la participación en ensayos.

La participación en ensayos clínicos permite actuar más activamente en el tratamiento de la propia enfermedad, tener acceso a los tratamientos antes de que se usen de forma generalizada y ayudar a los demás contribuyendo a la investigación médica.

### ¿Quién puede participar en un ensayo clínico?

Todos los ensayos clínicos tienen claramente definidas las características de las personas que pueden participar en ellos. Para ello se usan una serie de criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión son los que permiten que una persona participe en un ensayo clínico (por ejemplo, definiendo que un paciente cumpla los criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer). Los criterios de exclusión son los que impiden que un paciente participe en un ensayo clínico (por ejemplo, impidiendo que se incluyan sujetos con enfermedades de riesgo). Los criterios incluyen datos como la edad, el sexo, la fase de la enfermedad, los tratamientos previos o la existencia de otras enfermedades. En ciertos casos, los criterios van dirigidos a la búsqueda de sujetos sanos y en otros casos, lógicamente, a la búsqueda de tipos de pacientes.

**La organización de los ensayos.** Los ensayos clínicos se organizan en función de sus objetivos (ver el apartado sobre los tipos de ensayos clínicos). Los ensayos los realiza un equipo hospitalario constituido por el responsable médico (investigador principal), investigadores asociados, neuropsicólogos, enfermeras u otros profesionales de la salud. Todo el personal conoce los procedimientos del ensayo y ha sido previamente entrenado en aspectos específicos.

- La primera visita se centra en la firma de un consentimiento informado, la confirmación del diagnóstico y el estudio de los antecedentes y las condiciones generales de salud del paciente. Se realizan las pruebas comple-

<sup>12</sup> Estos puntos siguen el esquema y los contenidos de la información del Instituto de Salud Carlos III y del Instituto Nacional de la Salud (National Institute of Health) de Estados Unidos.



mentarias previstas (análisis, electrocardiograma, etc.), cuyos resultados se comprobarán en la siguiente visita.

- La segunda visita se centra en la comprobación de que el paciente cumple todos los criterios de inclusión y no cumple ningún criterio de exclusión. Si todo es correcto, se entregan las primeras cajas de medicación.
- En el resto de las visitas se controlan las llamadas constantes vitales (peso, tensión arterial y frecuencia cardiaca) y el cumplimiento de la medicación, y se realizan —si procede— las exploraciones programadas.

En general, en los ensayos sobre la enfermedad de Alzheimer participan más doctores y se realizan más visitas y controles que en el seguimiento normal de los pacientes.

Dado que en los ensayos clínicos participan varios hospitales, para que los estudios sean homogéneos se centraliza la realización o evaluación de ciertas pruebas. Veamos unos ejemplos:

- En el caso del electrocardiograma, se efectúa un registro electrónico que se envía telefónicamente a un centro externo. Sea la hora que sea, los resultados se reciben por fax en treinta minutos.
- En el caso de los análisis de sangre, se efectúa una extracción en el hospital. Las muestras, debidamente tratadas, son recogidas por un servicio urgente de mensajería para llevarlas al aeropuerto y que lleguen lo antes posible al laboratorio central, que puede estar en Londres, París o Bruselas, por poner los ejemplos más frecuentes.
- En el caso de la resonancia magnética, en ciertas ocasiones un equipo independiente evalúa los resultados. Se lleva a cabo el registro de las imágenes localmente y luego se envían electrónicamente o mediante CD. El dictamen llega por fax.

**El consentimiento informado.** El consentimiento informado es todo el proceso de conocer las características del ensayo antes de decidir si

se participa o no en él. Además, el consentimiento informado implica conocer cualquier dato nuevo que aparezca a lo largo del estudio. Para que se produzca el consentimiento informado se entrega un documento que explica todos los detalles del estudio, como los objetivos, la duración, los procedimientos y las personas de contacto. En este documento se detallan los posibles riesgos y beneficios de la participación y los tratamientos alternativos. Una vez se han dado todas las explicaciones y se ha respondido a todas las preguntas, se procede a la firma del documento.

El consentimiento informado no es un contrato que obligue a permanecer en el estudio; el participante puede abandonarlo en cualquier momento.

**Beneficios.** Los ensayos clínicos bien diseñados y bien realizados son la mejor forma para que los participantes puedan alcanzar los siguientes beneficios:

- Tener un papel activo en su propio tratamiento médico.
- Poder acceder a nuevos tratamientos de investigación antes de que pasen a ser de uso generalizado.
- Disponer de cuidados médicos especializados y de expertos en los centros líderes.
- Ayudar a los demás contribuyendo a la investigación médica.

**Riesgos.** Los riesgos de los ensayos clínicos son los siguientes:

- Pueden darse acontecimientos desagradables, graves o incluso que supongan una amenaza de muerte. De hecho, pueden acontecer efectos adversos, como en el caso de cualquier medicamento.
- El tratamiento puede no ser efectivo.
- El estudio puede requerir más tiempo de visitas, más desplazamientos o mayor compleji-

dad en la dosificación de las medicinas que los que deben afrontar los pacientes que no participan en él.

**Efectos adversos.** Los efectos adversos son acontecimientos no deseables producidos por cualquier fármaco o tratamiento. Los efectos adversos o negativos pueden ser: dolor de cabeza, náusea, irritación de la piel u otros problemas físicos. Los tratamientos experimentales se evalúan a corto y largo plazo.

**La seguridad del participante.** En los ensayos clínicos se aplican los criterios éticos y legales de la medicina. Además, el proyecto es revisado cuidadosamente por las autoridades sanitarias, por los propios investigadores y por los comités de ética de los hospitales. Existen unas normas de trabajo llamadas «buenas prácticas clínicas» que se siguen estrictamente. Los ensayos son controlados por asistentes de investigación llamados «monitores», que con frecuencia pertenecen a empresas externas (organizaciones de investigación clínica). Los centros son sometidos a auditorías por parte de los promotores y de las autoridades sanitarias. Además, los investigadores deben realizar una declaración sobre posibles conflictos de intereses (por ejemplo no estar vinculados con la empresa promotora).

Para garantizar la seguridad del estudio, en caso de aparición de efectos adversos graves, está previsto un sistema de información y de alarma. Inmediatamente se comunica el hecho al promotor, a los comités de ética y a las autoridades sanitarias. Si el efecto adverso es importante, se paraliza de inmediato el ensayo.

**El abandono del ensayo.** En cualquier momento el participante puede abandonar el estudio. De hecho, uno de los puntos del documento de consentimiento establece que el paciente puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que este hecho tenga repercusiones en el tratamiento estándar recibido. Cuando una persona abandona un estudio, debe notificarlo al investigador y hacer constar las causas del abandono.

**Tipos de ensayos clínicos.** Los ensayos clínicos pueden programarse con distintos objetivos:

- **Ensayos de tratamientos:** se realizan para estudiar nuevos tratamientos, nuevas combinaciones de medicamentos o nuevos tipos de cirugía u otras técnicas.
- **Ensayos de prevención:** pretenden el estudio de la prevención de una enfermedad o de la prevención de recaídas. En estos estudios se investiga el efecto de medicamentos, vitaminas, vacunas, minerales o cambios en el estilo de vida de las personas.
- **Ensayo de diagnóstico:** en este caso, el estudio se diseña para definir las mejores técnicas o los mejores procedimientos de diagnóstico de enfermedades concretas.
- **Ensayos de cribado (*screening*):** pretenden definir la mejor vía de detección de ciertas enfermedades.

**Fases de los ensayos clínicos.** Los ensayos clínicos se realizan en distintas fases, con distintos objetivos y cuestiones:

- **Ensayos fase I:** en este caso, la nueva medicación o técnica se ensaya por primera vez en un grupo reducido de personas (entre 20 y 80). Este ensayo permite establecer los datos básicos sobre su efecto, seguridad y dosis.
- **Ensayos fase II:** en esta fase se estudia a un grupo mayor de sujetos (100-300, o más, en función de la enfermedad o el problema planteado) para determinar adecuadamente la efectividad y evaluar de nuevo la seguridad.
- **Ensayos fase III:** la medicación o el tratamiento se administra a grupos aún mayores de sujetos (de 1.000 a 3.000) para confirmar su efectividad, controlar los efectos adversos, compararlo con otros tratamientos y completar todos los estudios de seguridad.
- **Ensayos fase IV:** se trata de estudios realizados una vez la medicación está en el mercado. Son estudios adicionales sobre riesgos, beneficios y óptima utilización.

---

## Las agencias

---

Los gobiernos han establecido agencias para el control de los medicamentos. Entre estas instituciones destacan la Food and Drug Administration<sup>13</sup> (FDA) del gobierno de Estados Unidos y la European Medicines Agency<sup>14</sup> (EMA).

La EMA es un estamento descentralizado de la Unión Europea cuyo centro administrativo está radicado en Londres desde 1995.

«La responsabilidad fundamental de la EMA es la promoción de la salud de personas y animales, a través de la evaluación y la supervisión de las medicinas de uso humano y veterinario. Esta organización trabaja en forma de red, reuniendo los recursos científicos de los Estados Miembros para asegurar el nivel más alto de evaluación y supervisión de los medicamentos en Europa. El trabajo de la EMA se fundamenta en una red de más de 3.000 expertos».<sup>15</sup>

---

**13.** Administración para los Alimentos y los Medicamentos.

**14.** Agencia Europea del Medicamento.

**15.** Extracto de la misión de la EMA.

## 11

## Avances en el tratamiento no farmacológico

(ver capítulo 19 del libro 1 y capítulo 13 del libro 4)

**Las exigencias.** En el ámbito del tratamiento no farmacológico, la comunidad científica debe exigir, por un lado, una progresiva definición y estandarización de los métodos de intervención y, por otro lado, estudios metodológicamente impecables para demostrar la efectividad de las intervenciones. En este ámbito, las exigencias metodológicas deben ser similares a las aplicadas en los estudios farmacológicos.

Con frecuencia, como no existen elementos externos como los fármacos, los tratamientos no farmacológicos son considerados inofensivos y no se someten a estudios rigurosos.<sup>16</sup> Esta visión es absolutamente errónea y da lugar a muchas confusiones.

La evaluación de los tratamientos no farmacológicos es fundamental para los familiares ya que, como es natural, desean lo mejor para su enfermo. Cuando preguntan «¿Qué más podemos hacer?», la respuesta debería estar claramente fundamentada en estudios objetivos.

**Las evaluaciones.** Instituciones como la Academia Americana de Neurología (Doody, 2001) o Colaboración Cochrane han realizado evaluaciones de diversas técnicas de intervención no farmacológica. Estas evaluaciones se han llevado a cabo siguiendo los conceptos y métodos de la medicina basada en la evidencia (ver inserción 1). Las evaluaciones de la Colaboración Cochrane se pueden encontrar fácilmente en Internet.

Las evaluaciones de la Academia Americana de Neurología han puesto de manifiesto las mejores investigaciones y las consiguientes recomendaciones (tabla 8). Las recomendaciones en el ámbito de las capacidades funcionales se resumen en un estándar (modificación de la conducta, evacuación programada e inducida) y una guía (asistencia graduada, práctica y refuerzo positivo). Para mejorar las conductas problemáticas se establecen dos guías: por un lado, el uso de

la música y, por otro, el paseo y otras formas de ejercicio suave.

■ **Para evitar o reducir la incontinencia:** modificación de la conducta, evacuación programada e inducida.

■ **Para facilitar las actividades diarias: asistencia graduada, práctica y refuerzo positivo.** La asistencia graduada se define como «el espectro de la asistencia, desde indicaciones verbales hasta la demostración física, la guía física, la asistencia física parcial y la asistencia física completa, con el objetivo de aportar la mínima cantidad de ayuda posible». Es obvio que el grado de asistencia necesaria depende del estado específico del sujeto. Consecuentemente, la búsqueda, la identificación y la determinación de las capacidades aporta un marco para los cuidadores.

■ **Paseo y otras formas de ejercicio suave:** estas actividades se consideran guía de intervención, básicamente para reducir las conductas problemáticas. Estas actividades también se consideran beneficiosas para reducir los problemas relacionados con la fragilidad motora. De hecho, andar forma parte de muchas actividades sociales y recreativas. Actividades como la jardinería o el baile incorporan múltiples actividades cognitivas y formas específicas de ejercicio físico. El baile incrementa el sentido de bienestar, la conciencia del cuerpo, la participación y la reminiscencia.

■ **Música (particularmente durante las comidas y el baño):** el uso de la música se considera una guía para evitar o mejorar las conductas problemáticas. Se ha observado que la música reduce la agitación, la agresión y las alteraciones del humor. Ciertamente, la

<sup>16</sup>. En realidad se debería disponer de recursos económicos similares a los invertidos en el desarrollo de un fármaco.

**Tabla 8. Estrategias para mejorar los resultados globales y la ejecución funcional, y para reducir los problemas de comportamiento definidos por el Comité de Estándares de la Academia Americana de Neurología (2001)**

| <b>Campo e intervención</b>  | <b>Recomendación</b> | <b>Fuerza de la evidencia</b> |
|--|----------------------|-------------------------------|
| <b>Mejorar los resultados para los pacientes y los cuidadores</b>  |                      |                               |
| • Programas a corto plazo sobre EA dirigidos a la educación de familiares/cuidadores   | Guía                 | Buena                         |
| • Educación intensiva a largo plazo y servicios de apoyo (si es posible) a cuidadores de pacientes con EA para retrasar el momento del ingreso | Guía                 | Buena                         |
| • El equipo que facilita cuidados a largo plazo debe recibir formación sobre EA para reducir el uso innecesario de antipsicóticos              | Guía                 | Buena                         |
| <b>Mejorar la ejecución funcional</b>  |                      |                               |
| • Para reducir la incontinencia urinaria:<br><b>modificación de conducta, evacuación programada y evacuación inducida</b>                      | Estándar             | Fuerte                        |
| • Para incrementar la independencia funcional:<br><b>asistencia gradual, práctica y refuerzo positivo</b>                                      | Guía                 | Buena                         |
| • Para mejorar la conducta alimentaria:<br><b>niveles bajos de iluminación, música y sonidos simulados de la naturaleza</b>                    | Opción práctica      | Débil                         |
| • Para mejorar las actividades de la vida diaria:<br><b>entrenamiento multimodal intensivo en grupo</b>  | Opción práctica      | Débil                         |
| <b>Reducir los problemas de comportamiento</b>   |                      |                               |
| • Música (especialmente durante las comidas y el baño)   | Guía                 | Buena                         |
| • Caminar u otras formas de ejercicio suave  | Guía                 | Buena                         |
| • Terapia de presencia simulada, como el uso de vídeos de familiares   | Opción práctica      | Débil                         |
| • Masaje   | Opción práctica      | Débil                         |
| • Programas de cuidado psicosocial exhaustivo  | Opción práctica      | Débil                         |
| • Terapia con animales de compañía   | Opción práctica      | Débil                         |
| • Dar órdenes al nivel de comprensión del paciente   | Opción práctica      | Débil                         |
| • Luz brillante, sonido blanco   | Opción práctica      | Débil                         |
| • Recuperación cognitiva   | Opción práctica      | Débil                         |

EA: Enfermedad de Alzheimer

música puede usarse pasivamente durante las comidas y el baño, pero también se ha considerado interesante en reminiscencias, orientación a la realidad o actividades físicas (baile). El tipo de música se debe seleccionar adecuadamente.

- **Musicoterapia:** a pesar del interés de la música para evitar conductas problemáticas, no existen evidencias positivas sobre el uso de la musicoterapia formal en la demencia (ver Bandolier).\* Una revisión de la Colaboración Cochrane ha concluido que «fue imposible encontrar pruebas empíricas para justificar la musicoterapia como un tratamiento de la demencia». En resumen: la musicoterapia debe considerarse una opción de práctica.

---

### Los grandes métodos de intervención cognitiva revisados en el contexto del proyecto «Activemos la mente» (ver capítulo 2 del libro 4)

---

Estos métodos, llamados «aproximaciones positivas», han sido objeto de evaluaciones sistemáticas. En conjunto, los grados de evidencia, y las consiguientes recomendaciones, son bajos. En consecuencia, no pasan del grado de opción de práctica. A pesar de esta afirmación, es importante recordar que la efectividad de las terapias se puede medir de muchas formas. Una intervención puede no mejorar la cognición tal como la miden los tests neuropsicológicos, pero sí puede mejorar el estado de humor, el comportamiento o el sentimiento de autoestima.

- **Orientación a la realidad** (ver capítulo 4 del libro 4): una revisión reciente de la Colaboración Cochrane ha concluido que hay alguna evidencia (prueba) de la efectividad de la orientación a la realidad en pacientes con demencia. Las sesiones de orientación a la realidad son rentables y tienen un efecto significativo en la mejoría de las puntuaciones del *Minimental Test* (MMSE), retrasando los decrementos cognitivos y el ingreso en centros geriátricos. En resumen: con los pacientes de Alzheimer, la orientación a la realidad puede considerarse una guía de acción.

- **Reminiscencia y trabajo de la historia de vida** (ver capítulo 5 del libro 4): una reciente revisión de la Colaboración Cochrane observa que no se pueden extraer conclusiones sobre la efectividad de la terapia de reminiscencia en las demencias. En resumen: con los datos disponibles, la reminiscencia debe considerarse una opción de práctica.

- **Terapia de validación** (ver capítulo 10 del libro 4): la terapia de validación es adecuada en las fases moderadas de la enfermedad y cuando aparece el fenómeno de la anosognosia (falta de conciencia de enfermedad). Existen pocos estudios empíricos sobre la eficacia de la terapia de validación. Una revisión de la Colaboración Cochrane ha concluido que las pruebas existentes a partir de ensayos con metodología adecuada son insuficientes para extraer conclusiones sobre la eficacia de las técnicas de validación en sujetos con demencia. En resumen: con los datos disponibles, la terapia de validación debe considerarse una opción de práctica.

- **Actividades significativas y de la vida diaria** (ver capítulo 11 del libro 4): aunque algunas aproximaciones son inespecíficas, existe un elemento central en el tratamiento no farmacológico de las demencias: la actividad. La actividad ha sido subrayada en las aproximaciones iniciales y en la actualidad.

---

### Las opciones de práctica

---

Existe un conjunto de opciones de práctica que pueden tener una utilidad puntual en pacientes concretos. El principio de flexibilidad y creatividad debe aplicarse siempre (lo que es bueno en un momento determinado y para un paciente concreto puede ser fatal para otro). A continuación se exponen algunas de las opciones de práctica referidas en la revisión de la Academia Americana de Neurología. Es importante no elevar al grado de terapia lo que son opciones de práctica.

---

\* Sitio Bandolier: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band71/b71-4.html>

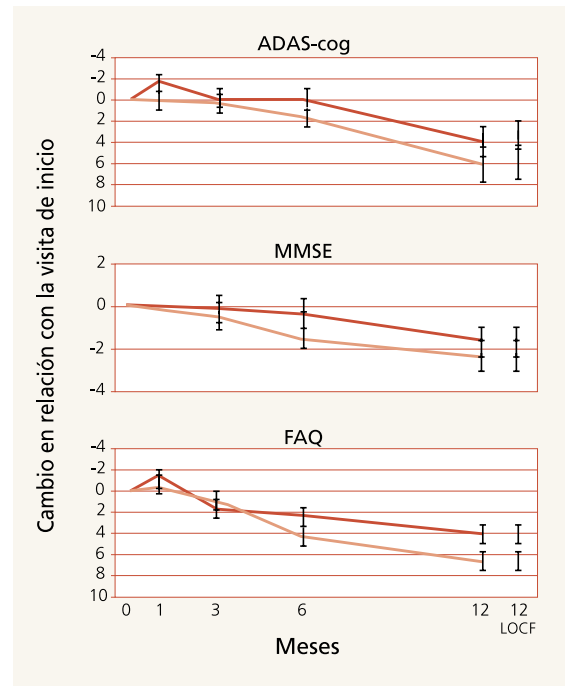
■ **El sonido blanco (white sound o white noise).** Se refiere al uso de tecnologías de enmascaramiento de los sonidos del entorno (como el ruido producido por ventiladores, aparatos de aire acondicionado, etc.). Mediante estas técnicas se pueden introducir en el ambiente sonidos de la naturaleza (lluvia suave, olas, sonido de un bosque, etc.) que pretenden facilitar la relajación y la meditación, la reducción del estrés, el sueño, la concentración. Se afirma que el sonido blanco es el antídoto de la naturaleza contra un mundo ruidoso. La tecnología del ruido blanco pretende bloquear el efecto de distractores sonoros. Se pueden encontrar en el mercado diversos CD con sonidos blancos.

■ **Terapia con animales de compañía.** Los animales de compañía pueden ser útiles en momentos determinados. El animal de compañía se debe escoger en función del paciente, sus intereses y su estado clínico. Un perro puede ser útil si el paciente se «ocupa» —con el cuidador— de sacarlo a pasear. El simple hecho de pasear un par de veces al día ya tiene interés.

**Los resultados.** Se debe tener claro en todo momento el objetivo de las intervenciones y no pedir o esperar resultados fuera de lugar. Así, por ejemplo, una técnica de intervención determinada no tiene por qué modificar el curso de la enfermedad —cognición, autonomía—, pero sí puede mejorar el estado de autoestima o reducir grados de ansiedad.

Recientemente, la Fundación Maria Wolff de Madrid ha realizado un estudio con el apoyo del IMSERSO del Ministerio de Asuntos Sociales y de la Fundación "la Caixa". Este estudio ha puesto de manifiesto que una intervención cognitivo-motora en enfermos con enfermedad de Alzheimer en fase temprana mejora el estado de humor y la conducta, sin que se obtengan beneficios adicionales en la cognición y en las capacidades funcionales. La terapia consistía en un programa estructurado de 103 sesiones de ejercicios cognitivos, más actividades sociales y psicomotoras. En este estudio se usaron las mismas técnicas de medición de la efectividad que las autoridades sanitarias exigen en

el caso de los ensayos con fármacos. En la fig. 2 se exponen los resultados de las puntuaciones de la escala ADAS-cog, del *Minimal Test* (MMSE) y de la escala de actividades funcionales (FAQ). El grupo tratado (línea más gruesa) presenta rendimientos superiores en relación con el grupo de control.



**Fig. 2.** Gráfico representativo de la evolución de las puntuaciones (Olazarán J, Muñiz R, Reisberg B, Peña-Casanova J, Del Ser T, Cruz-Jentoft AJ, Serrano P, Navarro E, García de la Rocha ML, Frank A, Galiano M, Fernández-Bullido Y, Serra JA, Conzález-Salvador MY, Sevilla C. «Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer's disease». *Neurology*, 2004; 63:3248-2353).

## 12

## La prevención

(ver capítulo 12 del libro 1)

La edad es realmente el factor de riesgo más importante relacionado con la enfermedad de Alzheimer, aunque por sí misma no es el origen de la enfermedad. Ciertamente, a partir de los 65 años de edad la incidencia de la enfermedad de Alzheimer se dispara exponencialmente. Lógicamente, la edad es una realidad que estará presente en todo momento. Dicho de otra forma: a partir de los 65 años de edad, la demencia afecta a una de cada veinte personas, y a partir de los 80 a una de cada cinco.

En los casos de enfermedad determinada genéticamente por mutaciones (genes determinantes), la enfermedad se manifestará inexorablemente. Sin embargo, en la inmensa mayoría de los casos, el efecto de la herencia parece ser pequeño. Los factores genéticos, junto con la edad, desempeñan un papel en los casos habituales de presentación de la enfermedad (los llamados casos esporádicos). Así, por ejemplo, ser portador de una o dos copias del gen de la apolipoproteína E (Apo-E) condiciona el inicio más temprano de la enfermedad.

Las mujeres tienen una probabilidad mayor de padecer enfermedad de Alzheimer, aun sin tener en cuenta el hecho de que gozan de una mayor longevidad. Los hombres padecen, en general, más riesgo de desarrollar demencia vascular.

A pesar de los condicionamientos biológicos genéticos intrínsecos de la enfermedad de Alzheimer, toda una serie de factores pueden incidir en la expresión de un cuadro de demencia. De hecho, se puede afirmar que la enfermedad de Alzheimer tiene muchos y complejos factores condicionantes que interaccionan entre sí. La prevención, consecuentemente, se puede enfocar desde distintos ámbitos.

**Eliminar factores de riesgo cerebral.** Aunque parezca obvio, se ha de decir que la prevención de la demencia pasa por la modificación o supresión de todo factor que directa o indirectamente pueda afectar la función cerebral. El

primer aspecto a tener en cuenta es el tipo de vida. En segundo lugar, se ha de considerar todo tipo de enfermedad que pueda afectar al cerebro. Las principales enfermedades que deben controlarse y tratarse son la hipertensión, la diabetes, la obesidad y el exceso de colesterol en la sangre. El tabaco es otro factor de riesgo que debe eliminarse totalmente. Se ha observado que las mujeres que a los 70 años presentan sobrepeso tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedad de Alzheimer.

Es fundamental controlar sistemáticamente los siguientes factores:

- La tensión arterial (evitar el exceso de sal)
- Los niveles de colesterol y glucemia
- El peso. La obesidad incrementa el riesgo de los dos factores previos: provoca hipertensión e incrementa los niveles de colesterol y glucemia

- En personas mayores con trastornos cerebrales minor, se puede producir una neta descompensación de la situación y aparecer un cuadro de demencia tras un episodio como por ejemplo una infección de orina o un ingreso hospitalario por una bronquitis aguda grave.
- Determinados fármacos pueden tener un efecto trágico sobre la función cerebral. Fármacos que inhiben la función colinérgica<sup>17</sup> administrados durante largo tiempo pueden provocar cuadros de confusión mental.
- Se deben evitar los traumas craneales (llevar casco si se realiza ciclismo, evitar el boxeo).

**Un estilo de vida activo.** Es fundamental la vida activa en el ámbito físico y mental, con motivaciones y objetivos que llenen a la persona. Es

<sup>17</sup> Estos fármacos tienen el efecto opuesto al que se pretende en la enfermedad de Alzheimer.



importante participar en actividades recreativas<sup>18</sup> y mantener adecuadas relaciones sociales. En un estudio reciente se mostró el efecto preventivo de tareas como la lectura, juegos de mesa, tocar instrumentos o bailar. Aunque según el estudio citado las tareas realmente protectoras parecen ser las que exigen un esfuerzo intelectual frente a las que exigen una mayor actividad física, el ejercicio físico, y en especial el deporte, ayudan a mantener el peso adecuado y a evitar la fragilidad física.

Pensemos que toda actividad mental tiene que ver con el cerebro y su función. Todo lo que requiere esfuerzo, asociación de ideas, razonamiento, planificación, etc. implica la participación de circuitos neuronales e induce nuevas asociaciones y el reforzamiento de las previas.

Dentro del ámbito de la protección, las investigaciones señalan una relación entre el grado de estudios y el envejecimiento intelectual. En general, con los datos actuales se puede decir que las personas con más estudios y actividades intelectuales, con aprendizajes a lo largo de toda la vida, son más resistentes al deterioro.

**Una dieta adecuada.** Una dieta equilibrada, «mediterránea», con abundancia de antioxidantes, principalmente verduras y frutas, y reducción de grasas. Es muy importante evitar el exceso de calorías y la consecuente obesidad. También es importante evitar excesos de sal y de excitantes como la cafeína. No se debe olvidar el mantener una buena hidratación y, por consiguiente, beber agua.

Los consejos dietéticos se centran en los siguientes aspectos:

- Reducir la ingesta de grasas animales. Tomar leche desnatada o semidesnatada.
- Consumir frutas y vegetales. No olvidar los frutos secos.
- Tomar alimentos con fibra, especialmente legumbres.

18. Verghese J, Lipton RB, Katz, MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, Ambrose AF, Sliwinski M, Buschke H. «Leisure activities and the risk of dementia in the elderly». *The New England Journal of Medicine*. 2003; 348:2508-2516.

- Tomar pescado.
- Evitar el exceso de sal y de alimentos salados.
- Añadir suplementos vitamínicos (predominantemente vitaminas B12 y B6).

Se puede tomar alcohol —vino—, con moderación, ya que puede ser un protector a través de sus efectos de reducción de riesgo vascular. Como indicativo no se debería sobrepasar la ingesta de tres vasos pequeños de vino al día en el caso de los hombres, ni más de dos en el caso de las mujeres.

En el tema de las frutas y verduras es importante el lema «cinco al día», para recordar la importancia de tomar cinco raciones de fruta o verdura al día. Las frutas y verduras contienen cantidades variables de fibra y antioxidantes (vitaminas C y E).

Las grasas saturadas (que se encuentran en las grasas animales y en aceites como el de coco) incrementan los niveles de colesterol, con el consiguiente aumento del riesgo de alteraciones vasculares y con un incremento del riesgo de infarto de corazón o cerebral. Estos hechos también incrementan el riesgo de demencia.

El café, con moderación, puede tener un efecto positivo, ya que la cafeína estimula los sistemas colinérgicos. También bloquea los receptores de adenosina, hecho que se ha considerado como potencialmente terapéutico.

### Control del peso

El peso refleja la vida de una persona. En general —salvo enfermedades— es el resultado final de la ingesta (aporte) y la actividad (consumo). El peso, además, depende mucho de la dieta. No es lo mismo una dieta rica en grasas que una dieta en la que abundan las verduras. La actividad física, además de efectos cardiovasculares y musculares, influye en el mantenimiento del peso. Consecuentemente, se deberá cuidar la dieta y realizar una actividad física adecuada.

- Recientes informes sugieren que una reducción del aporte calórico puede prevenir el deterioro cognitivo. La experimentación muestra que cuando se alimenta a ratones transgénicos

que manifiestan el efecto de la enfermedad de Alzheimer con dietas bajas en calorías, el número de lesiones cerebrales se reduce a más de la mitad. Si estos hechos se confirman y se trasladan a los humanos, se indicaría una dieta hipocalórica a partir de cierta edad.

### La diabetes

La presencia de diabetes implica un incremento del riesgo de trastornos cerebrales, en general por toda la problemática asociada a esta enfermedad. Es interesante comentar que una sustancia que degrada la insulina también se relaciona con la degradación del amiloide. Diversos estudios apoyan la idea de que la insulina funciona inadecuadamente en la enfermedad de Alzheimer y por este motivo se están ensayando fármacos (en

concreto la rosiglitazona) que activan la acción de la insulina y que, consecuentemente, pueden ser efectivos en esta enfermedad.

La prevención de la demencia se centra en los siguientes aspectos:

- Una vida saludable, activa, con ejercicio físico
- Tener motivaciones, contactos sociales y actividades intelectuales estimulantes
- Una alimentación de tipo mediterráneo con abundantes antioxidantes
- Restringir la ingesta de alcohol
- Prevención y/o tratamiento de todas las condiciones que puedan afectar la función cerebral (diabetes, hipertensión, tabaquismo, etc.)



## Bibliografía

- BURNS A, DENING T, LAWLOR B. *Clinical guidelines in old age psychiatry*. Londres: Martin Dunitz Ltd., 2002.
- BUSCHKE H, KUSLANSKY G, KATZ M, STEWART WK, SLIWINSKI MJ, ECKHOLDT HM *et al.* «Screening for dementia with the memory impairment screen». *Neurology*, 1999; 52: 231-238.
- CUMMINGS JL. *La neuropsiquiatría de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas*. Sedgefield-Cleveland: Atlas Medical Publishing Ltd., 2004. (Traducción de la edición original en inglés).
- DEL SER T, MUÑOZ D. Validación española del test de los 7 minutos. Madrid: Janssen-Cilag, 2003.
- DICKINSON DW (ed.). *Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders*. Basilea: ISN Neuropath Press, 2003.
- DOODY RS, STEVENS JC, BECK RN, DUBINSKY RM, KAYE JA, GWYTHYER L, MOHS RC, THAL LJ, WHITEHOUSE PJ, DEKOSKY ST & CUMMINGS JL. «Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology». *Neurology*, 2001, 56: 1154-1166.
- ERKINJUNTII T, GAUTHIER S (eds.). *Vascular cognitive impairment*. Londres: Martin Dunitz Ltd., 2002.
- GAUTHIER S (ed.). *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease* (2a ed. revisada). Londres: Martin Dunitz, 2001.
- QIZILBASH N, SCHNEIDER LS, CHI E, TARIOT P, BRODATY H, KAYE J, ERKINJUNTII T. *Evidence-based dementia practice*. Oxford: Blackwell Science Ltd., 2003.
- MARTÍNEZ LAGE JM, PASCUAL MILLÁN. *Alzheimer 2003 ¿Qué hay de nuevo?* Madrid: Aula Médica, 2003.
- PETERSEN RC (ed.). *Mild cognitive impairment*. Nueva York: Oxford University Press, 2003.
- SACKETT DL, STRAUSS SE, RICHARDSON WS, ROSENBERG W, HAYNES RB. *Evidence-based medicine*. Edimburgo: Churchill Livingstone, 2000.
- SNOWDON D. *678 monjas y un científico*. Barcelona: Planeta, 2001.
- Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias. Sociedad Española de Neurología. *Guías en demencias. Conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia*. Revisión 2002. Barcelona: Masson SA, 2002.
- SOLOMON PR, HIRSCHOFF A, KELLY B, RELIN M, BRUSH M, DEVEAUX RD, *et al.* «A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease». *Archives of Neurology*, 1998; 55: 349-355. (ver Del Ser y Muñoz).



**Obra Social**  
Fundación "la Caixa"