

Demencia de Tipo Alzheimer

INTRODUCCIÓN

PROF. DR. ARCHIBALDO DONOSO S. *

La enfermedad de Alzheimer es una afección que se caracteriza, desde el punto de vista anatómico, por la existencia de placas seniles, degeneración neurofibrilar y degeneración granulovacuolar; desde el punto de vista clínico, por la instalación lenta y progresiva de un defecto de la memoria y luego de otras funciones cerebrales. El diagnóstico de certeza es histológico, y por eso el diagnóstico clínico habitualmente es demencia de tipo Alzheimer (DTA) y no enfermedad de Alzheimer (1). Su etiología es desconocida, con frecuencia es hereditaria, y a pesar de los esfuerzos de investigadores básicos y clínicos todavía no se cuenta con un tratamiento que revierta su evolución. Como factores exógenos de la enfermedad se ha planteado la posibilidad de una infección por priones, la posibilidad de una intoxicación por aluminio, de un fenómeno autoinmunitario, del efecto tóxico de radicales libres; pero ninguna de estas hipótesis ha sido confirmada de un modo satisfactorio (2). Los estudios epidemiológicos han mostrado que afecta a todas las razas y a ambos sexos, y que su prevalencia aumenta con la edad. Ocasionalmente se presenta en sujetos menores de 50 años; sobre los 65 años existe en el 5-10% de la población y sobre los 85 está presente en el 47% de los sujetos. En el año 2000 se calcula existirá en Chile un millón de adultos mayores de 65 años, y es posible que 100.000 de ellos tengan una demencia, requiriendo cada uno de ellos cuidados permanentes durante varios años. El saber que se trata de una afección hereditaria en el 30% de los casos contribuirá a la carga que deberán soportar sus familiares.

NEUROBIOLOGÍA

La anatomía patológica de la DTA está bien establecida, y el principal elemento histológico son las placas seniles, formadas por restos de neuronas, de axones y acumulación de amiloide (3). Aparecen inicialmente en la corteza medial y basal de los lóbulos tempo-

* Servicio de Neurología y Neurocirugía

rales, y a medida que progresa la DTA se extienden a la convexidad de los hemisferios. La degeneración neurofibrilar, formada por el depósito de amiloide en el interior de las neuronas, tiene una distribución similar.

Otras alteraciones importantes son la aparición de vacuolas en las neuronas piramidales del hipocampo y el depósito de amiloide en la pared de los vasos corticales y meníngeos (angiopatía congofílica). Desde el punto de vista macroscópico se observa atrofia de las circunvoluciones, especialmente en áreas temporales y parieto-temporo-occipitales. Las alteraciones histológicas señaladas también pueden observarse en cerebros de senescentes aparentemente normales, pero con mucho menor frecuencia, y se discute si la diferencia histológica es cualitativa o solamente cuantitativa.

Se ha planteado que la disfunción neuronal depende en gran medida del depósito de amiloide a partir de un polipéptido circulante, por la insuficiencia de una proteasa que estaría determinada por un gen ubicado en el cromosoma 21. En efecto, se ha comprobado que el amiloide depositado en las placas seniles, la degeneración neurofibrilar y la pared de los vasos está formado por fibrillas proteicas derivadas del mismo polipéptido. La proteasa insuficiente dependería de un gen del cromosoma 21, cuya trisomía causa el Síndrome de Down; y sabemos que en el mongolismo es muy frecuente que se sobreponga una afección similar a la enfermedad de Alzheimer (5).

Hace algunos años se suponía que la progresión de la DTA dependía de una insuficiencia de la irrigación cerebral y por eso se usaron medicamentos que se suponían eran "vasodilatadores cerebrales". En la última década ha dominado la teoría del defecto en la transmisión colinérgica, dando origen a múltiples ensayos terapéuticos. Se ha comprobado una importante involución en neuronas del núcleo basalis de Meynert, que son neuronas colinérgicas que proyectan sus axones hacia el hipocampo y gran parte de la corteza cerebral, y se ha comprobado también la disminución de enzimas necesarias para la transmisión colinérgica en las áreas de la corteza donde se acumulan las placas seniles (4-6). En animales de experimentación, la destrucción del núcleo basalis causa un defecto de aprendizaje, y en seres humanos la administración de escopolamina causa un defecto de memoria. Esto ha llevado a administrar a los pacientes precursores de la acetilcolina, como L-acetil carnitina; agonistas, como el betanecol; inhibidores de la acetil-colinesterasa, como la tetrahidroaminoacridina o la fisostigmina, etc. (7, 8, 9)

Los efectos clínicos, sin embargo, han sido modes-

tos, probablemente debido a que el defecto bioquímico en la DTA es muy complejo; se han descrito alteraciones en receptores postsinápticos nicotínicos, en sistemas neuronales adrenérgicos, en la concentración de somatostatina, etc. (2-5)

CLÍNICA

Podemos dividir el curso clínico en una etapa inicial, de disfunción hipocámpica, en un período de estado con alteración de las funciones que dependen de las áreas parieto-temporo-occipitales y prefrontales, y una etapa terminal, cuando el daño cerebral es extenso y difuso. Esta correlación anatomo-clínica ha sido en gran parte corroborada por los estudios metabólicos con tomografía de emisión de positrones. El curso de la enfermedad se extiende por un período de tres o cuatro años como mínimo y doce o quince como máximo; el promedio de sobrevida es de seis o siete años (1-5-10).

En la etapa inicial destaca el defecto en la memoria episódica, anterógrada y retrógrada. Existe una aparente conservación de la memoria remota, pero esto parece referirse a eventos personales más que a sucesos públicos. Es frecuente la labilidad emocional, que muchas veces depende de exigencias del medio que ahora resultan excesivas. Ocasionalmente se encuentra agitación, ideas paranoides, apatía, depresión, etc.

En el período que llamamos de estado, se agregan defectos del lenguaje oral y escrito, apraxias, acalculias, a veces agnosias. Los defectos del lenguaje se ven complicados por el defecto cognitivo, y en el período inicial el defecto en la denominación se acompaña de un defecto en la comprensión. Posteriormente, aparecen parafasias y se configura una afasia sensorial transcortical o una afasia de Mernicke, que con el paso del tiempo se transforma en una afasia global hasta llegar al mutismo del período final. Las agrafias pueden depender del defecto en el lenguaje oral, pero también puede encontrarse una agrafia lingüística de tipo lexical que puede ponerse en relación con el compromiso del giro angular. Las primeras apraxias son las apraxias ideatorias y constructivas, pero con posterioridad se agregan las apraxias ideomotora y del vestir que contribuyen a la invalidez del paciente, haciéndolo incapaz de autovalerse.

La etapa terminal se insinúa lentamente en la reducción del lenguaje, la pérdida del control de esfínteres, la pérdida de agilidad y luego la incapacidad de deambular. El paciente termina postrado en cama, sin lenguaje, con hipertonia flexora de las cuatro extremidades; el

reflejo de succión puede facilitar su alimentación durante un tiempo, pero con frecuencia es necesario recurrir a una sonda. Ocasionalmente la desnutrición contribuye a agravar el cuadro clínico, y al instalar una sonda se asiste a una mejoría transitoria.

TRATAMIENTO

Hasta el momento el tratamiento farmacológico ha sido insatisfactorio, si bien la intensidad de la búsqueda y algunos logros parciales resultan esperanzadores. Entre éstos podemos mencionar el uso de fisostigmina durante períodos prolongados; la búsqueda de un análogo de la somatostatina; los trasplantes de neuronas colinérgicas en animales de experimentación; los avances en la neurobioquímica del amiloide; y muchos otros que todavía resultan difíciles de evaluar (5-7-8-10-11).

El tratamiento sintomático incluye el uso juicioso de psicofármacos para tratar la ansiedad, la agitación, la depresión o el insomnio; el cuidado del estado general, y el manejo ambiental. Este último punto es especialmente importante, ya que debemos recordar que la conducta del paciente depende no sólo de su afección cerebral, sino también de su interacción con el medio; debemos tener presente que la acción médica debe estar dirigida tanto al paciente como a su grupo familiar.

CONSIDERACIONES FINALES

El diagnóstico de la DTA es fundamentalmente clínico, y si bien es la causa más frecuente de demencia, antes de formularlo debemos descartar otras afecciones cerebrales que podrían tener un tratamiento más efectivo, tales como una hidrocefalia normotensiva, una pseudodemencia depresiva, etc. Una vez formulado debe ser corroborado por una observación alerta a las discordancias que obligarían a revisar el diagnóstico y a las complicaciones debidas a factores somáticos, sicogénicos e incluso iatrogénicos susceptibles de corrección.

El pronóstico debe ser formulado con prudencia, para evitar la pérdida repentina de la esperanza; la incertidumbre sobre los ensayos terapéuticos debe ser compartida con la familia, para evitar la pérdida de la confianza; el apoyo debe ser constante, para no dar lugar (si es posible) a la desesperación. ❖

BIBLIOGRAFÍA

1. Mckhann, G., Drachman, D., Folstein, M. et al. *Clinical Diagnosis of Alzheimer's disease*. *Neurology* 34: 939-44, 1984.
2. Kay, D. W. *Genetics, Alzheimer's disease and senile dementia*. *Br J Psychacat* 154: 311-320, 1989.
3. Tomlinson, B. E. y Corsellis, J. A. N.: *Ageing and the dementias*. En J Hume Adams, J. A. N. Corsellis y L. W. Duchon eds: *Greenfield's Neuropathology*, 4th ed. E. Arnold, London, 1984.
4. Sapor, C. B., German, D. C. y White, D: *Neuronal pathology in the nucleus basalis and associated cell groups in senile dementia of the Alzheimer's type: possible role in cell loss*. *Neurology* 34: 1098-1095, 1985.
5. *Brain amyloid and Alzheimer's disease*. *Ann Int Med* 109:41-54, 1988.
6. *Editorial: Cholinergic treatment of Alzheimer's disease: encouraging results*. *The Lancet* Jan 19:139-141, 1987.
7. Wilson, R. y Martin, E.: *New intrathecal drugs in Alzheimer's disease and psychometric testing*. *Ann NY Acad Sc* 531: 180-186, 1988.
8. Stern, Y., Jarro, M. y Mayeux, R: *Long-term administration of oral physostigmine in Alzheimer's disease*. *Neurology* 38:1837-1841, 1988.
9. Summers, W., Majovski, L., Marsh, G. et al: *Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type*. *N Engl J Med* 315:1241-5, 1986.
10. Donoso, A., Quiroz, M. y Yulis, J: *Demencia de tipo Alzheimer, experiencia clínica*. *Revista Médica de Chile* (en prensa).
11. Dunnett, S., Badman, F., Rogers, D. et al: *Cholinergic grafts in the neocortex of hippocampus of aged rats: reduction of delay-dependent deficits in the delayed non-matching to position task*. *Exp Neurol* 102:57-64, 1988.