



# El Científico

Boletín Docente - Subdirección de Docencia e Investigación  
Complejo Hospitalario Dr. A.A.M.  
Caja de Seguro Social

Director General - C.S.S.  
**Licdo. René Luciani**

Director Nacional de  
Serv. y Prestaciones  
Médicas  
**Dra. Rosario Turner M.**

Subdirector Nal. De S.P.M.  
Area Metropolitana  
**Dr. Eduardo Reyes  
Vargas**

Director Nal. de Docencia  
e Investigación en Salud  
**Dr. Rusbel Batista**

Directora Médica General  
C.H.DR.A.A.M.  
**Dra. Sillia S. de Alegría**

Subdirector de Docencia e  
Investigación  
**Dr. Paulino Vigil De  
Gracia**

Subdirector Médico Clínico  
**Dr. Rubén Villaláz**

Subdirector Médico  
Quirúrgico  
**Dr. Carlos Díaz T.**

Subdirector Médico de la  
Consulta Externa  
**Dra. Bleixen de  
Velásquez**

Director Administrativo  
**Licdo. Thedy Véliz**

Editores :

**Dr. Arón Benzádon**  
**Dr. Américo Lombardo**  
**Dr. Paulino Vigil De  
Gracia**

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

**Dr. José Manuel Ríos Yuil**  
Médico Interno  
CHM "Dr. AAM" CSS

### I. INTRODUCCION

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo complejo que produce demencia. Se ha convertido en un importante problema de salud pública por el aumento de su prevalencia, su larga duración, el alto costo de cuidar a éstos pacientes y la falta de terapias que modifiquen el curso de la enfermedad <sup>1</sup>. En la EA ocurre una pérdida progresiva de la memoria seguida de alteraciones de la conducta emocional y deterioro cognoscitivo general <sup>2</sup>.

La incidencia de la enfermedad aumenta con la edad. Un estudio prospectivo reveló que la incidencia de EA para el grupo etario de 65-69 años es de 2.8 por 1000 personas-año; mientras que para el grupo de más de 90 años es de 56.1 por 1000 personas-año <sup>3</sup>.

### II. FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo para desarrollar EA es la ancianidad. La frecuencia de la enfermedad aumenta con cada decenio de la vida adulta y llega a 29 a 40% de la población a los 85 años de vida <sup>4</sup>. Otro poderoso factor de riesgo es el antecedente familiar de EA. Se han demostrado casos familiares de inicio temprano (minoría) y de inicio tardío. En algunas familias el riesgo de sufrir EA de inicio temprano llega hasta el 50% cuando hay un familiar de primer grado afectado, lo que sugiere un mecanismo autosómico dominante para ésta variedad de la EA <sup>5</sup>.

El alelo ε4 de Apolipoproteína E (ApoE), que está involucrado en el metabolismo del colesterol, es un factor genético importante para el desarrollo de la EA. Los niveles elevados de colesterol y de presión arterial sistólica en la vida adulta también constituyen factores de riesgo independientes <sup>6</sup>. Sin embargo, un estudio comunitario grande reveló que la presión arterial elevada no estaba relacionada con un riesgo aumentado de EA <sup>7</sup>.

Un estudio demostró que el consumo semanal de pescado y la ingesta de ácidos grasos omega 3 pueden constituir un factor protector contra el desarrollo de EA <sup>8</sup>.

### III. CUADRO CLINICO

Los cambios cognitivos de la EA son progresivos y tienden a seguir un perfil característico que comienza con deficiencias de la memoria y que termina finalmente en déficit del lenguaje y visuoespaciales. Algunos individuos presentan un deterioro constante, mientras que otros presentan etapas de estabilidad sin deterioro grave.

En las etapas iniciales de la enfermedad puede que no se identifique la falta de memoria o que ésta se atribuya a distracción. Cuando la amnesia empieza a afectar la vida diaria, entonces el paciente pasa a tener un trastorno cognitivo leve. A medida que avanza la enfermedad las alteraciones de la memoria empiezan a interferir con actividades como las finanzas, el trabajo, conducir un carro o hacer tareas domésticas. Los cambios en el entorno dejan desconcertados a los pacientes, quienes se pueden perder con facilidad, por lo que deben ser supervisados <sup>4</sup>.



En las etapas intermedias de la EA, el individuo ya no puede trabajar, se pierde y confunde fácilmente. Sin embargo, conserva algunos aspectos de la socialización, como el comportamiento habitual y la conversación superficial. El idioma comienza a alterarse, primero el nombre de las cosas, luego la comprensión y luego la fluidez verbal. También aparece la apraxia y la persona tiene dificultad para hacer actividades seriadas. Los déficits visoespaciales interfieren con actividades como vestirse, comer, copiar figuras geométricas, hacer cálculos sencillos o decir la hora <sup>4</sup>.

En las etapas tardías de la EA se pierde el juicio y las capacidades de razonamiento y cognitivas. Pueden aparecer delirios (de robo, infidelidad). Se alternan episodios de desinhibición y agresividad con momentos de pasividad y retraimiento. Se altera el ciclo sueño-vigilia, estando éstos pacientes despiertos en la noche. En la etapa final de la EA la persona está rígida, encamada, muda e incontinente. Puede presentar hiperreflexia, mioclonías o convulsiones generalizadas <sup>4</sup>.

La muerte sobreviene generalmente entre 8 a 10 años después del diagnóstico de la enfermedad aunque la EA puede evolucionar hasta por 25 años. Las principales causas de muerte son las infecciones secundarias, malnutrición, tromboembolismo pulmonar y las cardiopatías <sup>4</sup>.

#### IV. PATOLOGÍA

Las placas neuríticas (PN) de amiloide y los ovillos neurofibrilares (ONF) son los cambios neuropatológicos fundamentales de la EA. Ocurren predominantemente en el hipocampo, en la corteza entorrinal y en las áreas de asociación de la neocorteza. Se produce muerte neuronal, atrofia cerebral, falla cerebral y muerte. La muerte neuronal ocurre por apoptosis que lleva a la atrofia cerebral y marca el progreso de la enfermedad <sup>1</sup>.

Las PN están compuestas predominantemente por el péptido de  $\beta$ -amiloide de 42 aminoácidos (A $\beta$ 42), que es un derivado proteolítico no soluble de la proteína transmembrana llamada proteína precursora del amiloide (APP). Además, las PN contienen restos neuronales, ApoE, elementos del complemento y el componente no  $\beta$ -amiloide (NAC) que es un fragmento de la  $\alpha$ -synucleina. La APP es degradada por las secretasas. La vía de la  $\alpha$ -secretasa resulta en la formación del péptido p3 (soluble) como producto final; mientras que la vía de la  $\beta$ -secretasa produce el péptido A $\beta$ 42 (insoluble). El paso final de ambas vías es realizado por la  $\alpha$ -secretasa <sup>1</sup>.

Los ONF son agregados intracelulares insolubles compuestos por filamentos helicoidales pareados de la proteína asociada al microtúbulo anormalmente fosforilada, tau. Normalmente los fosfatos se unen y son removidos de tau en un proceso dinámico que regula la capacidad de la proteína para facilitar el ensamblaje y estabilización de los microtúbulos. En la EA, la proteína tau está hiperfosforilada por lo que se disocia de los microtúbulos resultando en su desestabilización y alteración en la formación del citoesqueleto neuronal <sup>1</sup>.

#### V. GENÉTICA

Las características clínicas y anatomopatológicas son idénticas en la EA de inicio temprano y en la de inicio tardío, pero a veces la enfermedad de inicio temprano es mendeliana y autosómica dominante, en tanto que la EA de inicio tardío no es mendeliana y sólo muestra un agrupamiento familiar moderado <sup>2</sup>.

En la EA dominante de inicio temprano están involucrados tres genes: el de la APP (21q21), el de la presenilina-1 (14q24) y el de la presenilina-2 (1q42). Éstos 3 genes sólo explican el 10% de los casos de EA que inician antes de los 65 años de edad y están notablemente relacionados con los casos de inicio muy temprano <sup>2</sup>.

Las familias de inicio tardío no mostraron relación con los loci anteriores, pero sí con el locus de la ApoE (19q13.2) <sup>2</sup>. Se conocen 3 alelos con mayor frecuencia en caucásicos:  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 4. El alelo de Apo  $\epsilon$ 4 constituye un factor de riesgo mayor para el desarrollo de EA <sup>9</sup>. Tanto la EA de inicio temprano como la esporádica se relacionan con firmeza con el alelo  $\epsilon$ 4, mientras que el alelo  $\epsilon$ 2 se vincula con resistencia a la enfermedad. Se advierte que el alelo Apo  $\epsilon$ 4 puede regir la edad de inicio de la EA y el comienzo más temprano se ha relacionado con el estado homocigoto  $\epsilon$ 4 <sup>129</sup>. El riesgo acumulativo durante la vida (LTR) para EA aumenta significativamente con el número de alelos  $\epsilon$ 4 presentes. Para la edad de 90 años, los LTR para individuos con alelos  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 4  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 fueron respectivamente 29.2%, 46.1% y 61.4% <sup>9</sup>.

**" El Científico no sólo tiene que hacer ciencia, también debe escribirla "**

**Robert Day**



## VI. DIAGNÓSTICO

El National Institute of Neurological and Communicative Disorders y la Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorder Association (NINDS-ADRDA) crearon unos criterios para el diagnóstico de la EA <sup>10</sup>:

EA definitiva: tiene los criterios para EA probable y además presenta los cambios histopatológicos característicos en la biopsia o en la autopsia.

EA probable: demencia establecida clínicamente o por pruebas neuropsicológicas:

Déficit progresivo en dos o más áreas de la cognición incluyendo la memoria.

Inicio entre 40 y 90 años.

Ausencia de enfermedad sistémica u otra cerebral que pudiera producir síndromes demenciales (como delirio).

EA posible: presencia de un síndrome demencial de inicio, presentación o progresión atípicos y sin una etiología conocida. Presencia de enfermedades que pueden producir demencia, pero que no se cree que sean las responsables del estado del paciente.

EA improbable: un síndrome demencial con cualquiera de las siguientes características: inicio súbito, signos focales, convulsiones o alteraciones de la marcha que aparecen temprano en el curso de la enfermedad <sup>10</sup>.

Se realizan también pruebas de laboratorio para identificar otras causas de demencia o comorbilidades. Se solicitarán pruebas de función tiroidea y niveles de vitamina B12 para excluir otras causas de demencia. También se ordenará biometría hemática completa, electrolitos, pruebas de función renal, pruebas de función hepática y niveles de glucosa. Otros estudios más especializados se reservarán para cuando la historia del paciente nos haga sospechar de infección o de intoxicación: prueba de VIH, prueba de sífilis y tamizaje de metales pesados <sup>11</sup>.

Los estudios de neuroimagen juegan un rol esencial en el diagnóstico, porque permiten excluir otras causas de demencia. La tomografía computada (TC) y sobretodo la resonancia magnética nuclear (RMN) pueden identificar atrofia difusa o de predominio posterior de corteza e hipocampo. También tienen utilidad los estudios de imagen funcionales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la TC con emisión de fotón único (SPECT) <sup>11</sup>.

## VII. TRATAMIENTO

El Alzheimer no es curable en la actualidad y hasta la fecha no existe ningún fármaco que sea totalmente eficaz en controlar la enfermedad. Es importante que el cuidador del paciente tenga mucha paciencia y que se establezca una relación de confianza entre él y el paciente.

El principal tratamiento disponible en la actualidad es el de los inhibidores de la colinesterasa, que actúan aumentando los niveles de acetilcolina en el cerebro. La FDA ha aprobado para su uso la tacrina, galantamina, donepezilo y la rivastigmina. Éstos medicamentos han demostrado desacelerar el deterioro cognitivo de los pacientes. La memantina, ha demostrado utilidad en pacientes con EA moderada a severa cuando es usada en conjunto con los inhibidores de la colinesterasa <sup>11</sup>.

Un estudio prospectivo reveló que el uso de antioxidantes como la vitamina E, la selegilina o ambos retrasa el internamiento de los ancianos a los asilos y la evolución hasta la muerte. Se utiliza más la vitamina E por ser menos tóxica y más barata <sup>11</sup>.

La depresión en éstos pacientes suele responder a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y la convulsiones generalizadas deben ser tratadas con fenitoína <sup>1</sup>.

Existe evidencia insuficiente para recomendar el tratamiento con antiinflamatorios y está contraindicado el uso de terapia de reemplazo hormonal para el tratamiento de la EA <sup>11</sup>.

## El Científico

Boletín Docente - Subdirección de Docencia e Investigación  
Complejo Hospitalario Dr. A.A.M. - Caja de Seguro Social  
Página 4

Actualmente se encuentran en investigación terapias que permitan disolver las acumulaciones de  $\beta$ -amiloide. Se estaba realizando un estudio con una vacuna que hacía que el organismo generara anticuerpos contra el  $\beta$ -amiloide, con la consecuente destrucción de sus depósitos, pero el estudio tuvo que ser detenido porque 6% de los pacientes desarrollaron encefalitis. También se están estudiando inhibidores de la  $\beta$ -secretasa y de la  $\gamma$ -secretasa <sup>11</sup>.

### VIII. RESUMEN

La EA es un trastorno neurodegenerativo complejo que produce demencia. Ocurre una pérdida progresiva de la memoria seguida de alteraciones de la conducta emocional y deterioro cognoscitivo general que finalmente llevan al paciente a la postración, con pérdida total del juicio y razonamiento. El principal factor de riesgo para desarrollar EA es la ancianidad. La frecuencia de la enfermedad aumenta con cada decenio de la vida adulta y llega a 29 a 40% de la población a los 85 años de vida. Otros factores de riesgo son la historia familiar y la presencia del alelo Apo  $\epsilon 4$ . Los principales cambios histopatológicos son la formación de las placas neuríticas y de los ovillos neurofibrilares. El diagnóstico de la EA se realiza por la clínica utilizando los criterios NINDS-ADRDA apoyándose en pruebas de laboratorio e imagenológicas. El tratamiento es difícil, pueden utilizarse inhibidores de la colinesterasa (galantamina, donepezilo, rivastigmina) y antioxidantes (vitamina E). La depresión se tratará con ISRS y las convulsiones generalizadas con fenitoína. Es importante que el enfermo y cuidador desarrollen una relación de confianza.

### IX. BIBLIOGRAFIA

- Clark C, Karlawish J. Alzheimer disease: Current Concepts and Emerging Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Ann Intern Med* 2003; 138: 400-10.
- Strachan T, Read A. Genética Humana. Tercera Edición. McGraw-Hill Interamericana. México 2006; 454-5.
- Kukull W, Higdon R, Bowen J, et al. Dementia and Alzheimer disease Incidence. *Arch Neurol* 2002; 59: 1737-56.
- Braunwald E, Fauci A, Kasper D, et al. Harrison Principios de Medicina Interna. Decimosexta edición. Chile 2005. p. 2638-42.
- Romas S, Santana V, Williamson J, et al. Familial Alzheimer Disease Among Caribbean Hispanics. *Arch Neurol* 2002; 59:87-91.
- Kivipelto M, Helkala E, Laakso M, et al. Apolipoprotein E  $\epsilon 4$  allele, elevated midlife total cholesterol level and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer Disease. *Ann Intern Med* 2002; 137: 149-55.
- Morris M, Scherr P, Hebert L, et al. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch Neurol* 2001; 58:1640-6.
- Morris M, Evans D, Bienias J, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 940-6.
- Martínez M, Campion D, Brice A, et al. Apolipoprotein E  $\epsilon 4$  allele and Familial Aggregation of Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 1998; 55:810-6.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
- Cummings J. *Drug Therapy: Alzheimer's Disease*. *N Engl J Med* 2004; 351:56-67.

**Conferencias de Enero, 2007 - 7:00 a.m. a 8:00 a.m.**  
**Auditorios del 8° Piso - Policlínica Especializada, CH Dr.AAM**  
**ESTAS ACTIVIDADES DOCENTES SON DEDICADAS**  
**LOS DRES: RANDALL Vlieg, PUBLIO TOALA Y AHMED VIELGO**

Miércoles 3	Licda. Ingrid Villa – Real	Teoría de los Colores
Miércoles 10	Dr. Ricardo Aguilar	Evaluación de Hemograma Automatizado
Miércoles 17	Dr. Antonio Cachafeiro	Miopatía Inflamatoria
Miércoles 24	Dr. Miguel Cáceres	Cáncer de Ovario
Miércoles 31	Dr. Ricardo Gutiérrez	Pinsamiento Fémuro Acetabular