

SITUACIÓN ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Mercè Boada

¿QUÉ ES LA DEMENCIA?

Cuando hablamos de demencia nos referimos a un término genérico que describe un problema de salud, cuyo órgano diana es el cerebro, que de forma progresiva y crónica provoca la disminución global de las funciones cognitivas —corticales y subcorticales— y funcionalmente incapacita a la persona. Estos cambios habitualmente se acompañan de alteraciones en el carácter, la conducta y la personalidad. Su consecuencia inmediata es la de irrumpir y alterar la vida social, laboral y cotidiana de la persona afectada e interferir las relaciones con su entorno próximo, familiar o no. La “dependencia” será el hecho común que marcará la complejidad de las necesidades y demandas al tiempo que la gravedad clínica.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más habitual de demencia en los adultos. Aunque esta forma de demencia se expresa más frecuentemente a partir de los 80 años, puede presentarse en personas con edades comprendidas entre los 65 y 75 años y, excepcionalmente, en adultos jóvenes a partir de los 30 años. Se considera una demencia neurodegenerativa primaria, actualmente irreversible y progresiva, cuyo origen no es atribuible a una sola causa, sino que en ella concurren múltiples factores de riesgo que interactúan, activando una cascada de acontecimientos cuyo “efecto dominó” desemboca en las lesiones cerebrales que la caracterizan, aunque, sin lugar a dudas, el factor de riesgo por excelencia es la edad.

Su complejidad etiológica y los diferentes factores de riesgo que entran en juego hacen que sea una de las enfermedades más investigadas en la actualidad. El mayor

conocimiento que de ella disponemos, gracias a los estudios de neuroimagen, a los hallazgos neuropatológicos y genéticos, nos permite caracterizarla en subgrupos clínicos o bien, por la edad de presentación, en temprana o tardía.

Si hablamos en código de cifras, los estudios epidemiológicos^a demuestran que la incidencia y prevalencia de EA aumentan a partir de los 65 años de edad. La incidencia de EA se sitúa entre el 1 y el 3 % al año, aumentando desde los niveles más bajos entre los 65 y los 70 años de edad hasta índices que pueden aproximarse al 4 % al año a partir de los 85 años.

Aunque la prevalencia de la EA ha sido motivo de discusión, la mayoría de los estudios han encontrado que ésta se duplica cada lustro a partir de los 60 años. En general, los cálculos aproximados de prevalencia oscilan entre el 3 % en individuos de 65 a 75 años de edad y el 47 % en los que tienen más de 85 años de edad. Por lo tanto, la EA y las demencias relacionadas con ella constituirán una carga significativa para los médicos, los responsables de diseñar políticas de salud pública y la sociedad en general^b.

¿CÓMO SE PRESENTA, CÓMO SE ADIVINA, CÓMO SE CONSTATA?

Clínicamente la EA se manifiesta con la presencia de síntomas imperceptibles, tan discretos que no se les presta atención, y, con el tiempo, de forma silenciosa y progresiva, de repente, da la cara llenando todo el escenario de nuestras vidas. La “casi normalidad” de su existencia dificulta su detección al inicio y por lo tanto su diagnóstico precoz. La importancia del diagnóstico en esta fase es la constatación científica de su presencia, ya que si se interviene farmacológicamente en las fases iniciales, puede modificarse su curso o historia natural, lo que favorece en gran medida que la persona mantenga la autonomía durante el mayor tiempo posible, se demore la dependencia y la enfermedad sea una carga más llevadera para todo el núcleo cuidador.

^aLa incidencia y prevalencia son medidas de frecuencia de una enfermedad. Permiten conocer en cifras la dimensión de la enfermedad y diseñar estrategias sanitarias y planificar recursos. La prevalencia nos indica la proporción de individuos que presentan una enfermedad determinada en una población determinada o grupo etario, por ejemplo en los mayores de 80 años. La incidencia hace referencia a los casos nuevos que pueden aparecer en un período de tiempo determinado, es en sí misma una medida de riesgo.

^bSe calcula que alrededor de 25,54 millones de personas en todo el mundo presentan algún tipo de demencia. Se calcula un incidencia de 4,56 millones de nuevos casos anuales. Estos datos en España se sitúan alrededor de 0,47 millones de personas con demencia con una incidencia de 0,08. En la población de mayores de 65 años la prevalencia es del 6,9 %. Para los mayores de 100 años, del 1,1%. Fuentes: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. “Las Personas Mayores en España, Informe 2002”. Wilmo A, Winblad B, Agüero Torres A, Von Strauss H. The Magnitude of Dementia Occurrence in the World. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2003;17(2):63-7. Adaptada por Lluís Tárraga y Mercè Boada.

La EA pasa por diferentes etapas, caracterizadas cada una por un progresivo empeoramiento de la sintomatología cognitiva, funcional, conductual y de la motricidad. Podemos dividir todo el proceso de la enfermedad en tres grandes estadios: uno, inicial, con una sintomatología ligera o leve, en el que la persona mantiene su autonomía y precisa supervisión en tareas complejas; un estadio intermedio, con síntomas de gravedad moderada y moderadamente grave, con dependencia de un cuidador para realizar las actividades cotidianas y rutinarias, y un tercer estadio ya grave, donde la pérdida de la funcionalidad determina una total dependencia.

Para relacionar los síntomas con el grado de demencia se utilizan escalas clínico-evolutivas que sitúan la enfermedad en un punto determinado. Una de las más conocidas y útiles, tanto en la práctica médica como en la investigación, es la Global Deterioration Scale.¹

¿QUÉ LE PASA AL CEREBRO ALZHEIMER?

¿Conocemos lo que pasa en el cerebro Alzheimer que justifique la pérdida progresiva y total de la capacidad de regir? ¿Es lo suficiente y a tiempo para evitar tal catástrofe y prevenirla? No, aún no. La investigación en la enfermedad de Alzheimer avanza a un ritmo frenético, pero es tan compleja, que cuando parece estar en su punto final, muy cerca de la solución, aparece un nuevo eslabón que debe superarse tan difícil como el anterior. Sus casi 100 años de historia así lo ponen de manifiesto, desde unas lesiones cerebrales peculiares hasta su relación con la pérdida de neuronas colinérgicas, la presencia de A β 40 y A β 42 en la composición de las placas neuríticas, los factores de riesgo ligados a la apo-E, los hallazgos genéticos vinculados al APP, presenilinas, neprelisina, las recientes investigaciones sobre la proteína tau y el papel de la GSK3 β y sin lugar a dudas, su historia natural, se modifica con la entrada de fármacos con beneficios más que notables sobre la cognición, la actividad funcional y el entorno del cuidador social.

En general, los trastornos cerebrales que encontramos relacionados en la EA pueden dividirse en dos categorías: los que están asociados al déficit del metabolismo de los neurotransmisores y los que están relacionados con la pérdida estructural de tejido cerebral. Ambos hechos, junto a la presencia de placas seniles con depósito de amiloide y la degeneración neurofibrilar, distribuidas en todo el cerebro siguiendo la ruta de Braak y Braak, desde el corte transentorrinal hasta el neocórtex, correlaciona la morfopatología de la EA con las manifestaciones clínicas.²

Las alteraciones cognitivas de la EA son consecuencia de anomalías en los circuitos neuronales del cerebro normal. Los circuitos de memoria son los más vulne-

rables en la patología de la EA y por lo tanto los primeros en estar afectados. Los estudios que analizan los primeros cambios en el cerebro de los pacientes que presentan una forma incipiente (presintomática) de la EA, indican que éstos tienen lugar en las neuronas de la corteza entorrinal, estructura paralímbica del lóbulo temporal y posteriormente, cuando avanza y se extiende, afecta al hipocampo, estructura límbica. El hipocampo no tiene conexiones directas con otras zonas corticales, y sus entradas y salidas corticales se originan en la corteza entorrinal. La lesión inicial de la patología de la EA en la corteza entorrinal priva al hipocampo de la entrada cortical y la salida de información.

En las distintas fases de su evolución, la patología de la EA se concentra en las zonas límbicas y paralímbicas, luego en las áreas de asociación multimodales, conservando las cortezas sensorial y motora primarias, el cerebelo y muchas partes del tronco encefálico. La distribución de la patología de la EA se asocia con una disminución de la extensión dendrítica y con una pérdida neuronal y sináptica. Esto lleva a una desconexión de múltiples áreas de asociación, lo cual refleja el deterioro cognitivo global que los pacientes con EA desarrollan durante la enfermedad. La pérdida de inervación colinérgica de la corteza cerebral produce la alteración neuroquímica central en la EA. Sin embargo, se desconocen los mecanismos que hacen tan específicamente vulnerable el sistema colinérgico a la patología de la EA.

Estos conocimientos han permitido investigar fármacos que específicamente mantienen y modulan la eficacia de la actividad colinérgica en el espacio sináptico, haciendo que la comunicación interneuronal transmita la información a través de las redes viarias o circuitos neuroquímicos cerebrales. En la actualidad hay tres fármacos cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la colinesterasa: inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE), donepezilo y rivastigmina. Otros fármacos como la galantamina, además de inhibir levemente la acetilcolinesterasa, ejercen un efecto modulador del receptor nicotínico potenciando la transmisión colinérgica. Datos recientemente publicados sobre la galantamina, apuntan hacia un efecto neuroprotector mediado por los receptores nicotínicos α -7. En breve estará disponible una nueva forma galénica de galantamina que permitirá administrar esta medicación en una sola toma diaria, simplificando la prescripción y el cumplimiento terapéutico.

También disponemos de otro fármaco, memantina, que actúa como antagonista-NMDA, ampliando la oferta terapéutica que abarca desde la demencia leve hasta la demencia en estadio grave^c.

^cAricept (donepezilo, Pfizer-Eisai); Exelon (rivastigmina, Novartis Farmacéutica); Prometax (rivastigmina, Laboratorios Esteve); Reminyl (galantamina, Janssen-Cilag); Ebixa (memantina, Lundbeck); Axura (memantina, Andómaco).

Datos más recientes confirman los beneficios clínicos de su combinación, que potencia de forma específica los resultados cognitivos en las fases moderadas.

Los IACE son fármacos específicos, considerados sintomáticos y paliativos, y aunque no curan la enfermedad, sí han demostrado que modifican su curso natural. Sus resultados demuestran que los pacientes tratados con IACE retrasan su ingreso en una residencia y mantienen el deterioro cognitivo 2,5 puntos en el MMSE, por encima de los pacientes no tratados, haciendo indiscutible su prescripción y uso precoz.³

¿LA PSICOESTIMULACIÓN COGNITIVA ES OTRA FORMA DE TRATAMIENTO EN LA EA?

La pérdida de las capacidades intelectuales puede compensarse por la experiencia y los conocimientos adquiridos. Practicarlos y mantenerlos es necesario. Motivan y reafirman la confianza y autoestima en contra del aislamiento, la soledad y la depresión. La actividad social e intelectual mejora de forma global nuestro proyecto de vida favoreciendo un envejecimiento “exitoso”. En un futuro próximo, las personas a las que se les diagnostique una EA, serán pacientes con mayor necesidad de información en lo que afecte a su calidad de vida, toma de decisiones acerca de su salud y gestión de su dependencia. Sin duda la calidad de vida de esta nueva generación de enfermos estará determinada por la necesidad de mantener y preservar al máximo sus actividades intelectuales. La prestigiosa revista NEJM, en su edición de junio de 2003, publicó un artículo del *Einstein Aging Study*,⁴ en el que se asocia actividades de ocio con un bajo riesgo de padecer demencia. Las actividades cognitivas como leer, escribir, participar en grupos de discusión, jugar a juegos de mesa, tocar un instrumento musical o hacer puzzles y crucigramas, disminuyen el riesgo de demencia frente a la mera actividad física como caminar, ir en bicicleta, nadar, realizar tareas domésticas, subir escaleras o bailar.

Todas estas actividades han sido evaluadas con baterías e instrumentos cognitivos que demuestran una mejoría en los pacientes. Aunque estas actividades han sido clasificadas arbitrariamente, lo que sí es notorio es que mejoran las condiciones de las personas mayores y su relación posterior a desarrollar una demencia.

Las actividades cognitivas, metodológicamente administradas a los enfermos de EA, mejoran su capacidad intelectual, autonomía y bienestar si las aplicamos ya desde el inicio de la enfermedad al unísono con los tratamientos farmacológicos, siendo un valor añadido a su eficacia. Más tarde será más difícil integrar esta terapia y los resultados escasos.

La estimulación cognitiva realizada en Alzheimer Centre Educacional, siguiendo la metodología del Programa de Psicoestimulación Integral,⁵ como estrategia terapéutica psicosocial que trabaja con las técnicas de la neuropsicología cognitiva aplicada, ha demostrado ser beneficiosa en esta población. Un reciente trabajo de investigación sobre los efectos de la estimulación cognitiva y la capacidad de aprendizaje (BEPAP) en personas sanas, con deterioro cognitivo leve y enfermos de Alzheimer, realizado en *Fundació ACE. Institut Català de Neurociències Aplicades* en colaboración con el Departamento de Psicología de la Universidad Autónoma de Madrid,⁶ demuestra que existe capacidad de aprendizaje en las tres poblaciones, si bien está disminuida en los enfermos de Alzheimer, reafirmando la necesidad de aplicar esta estrategia al inicio de la enfermedad. Estas mismas expectativas se han demostrado al trabajar estos enfermos con un nuevo programa multimedia; los resultados satisfactorios de este nuevo modelo metodológico de estimulación cognitiva SmartBrain, surgido de la colaboración de Fundació ACE y Educamigos, auguran un buen futuro en su aplicación y difusión en diferentes ámbitos.

¿CÓMO RESPONDERÁN LA SOCIEDAD Y LOS CUIDADORES?

La demencia será, en este primer cuarto de siglo, el gran reto social y sanitario sobre la dependencia. El enfermo con demencia es y será su máximo exponente. Las estrategias de cuidados se desarrollarán en paralelo a los avances científicos. La sociedad experimentará y analizará los cambios de cada uno de los agentes que intervienen en el cuidado de la persona con demencia, frágil, por la edad, y, dependiente, por la pérdida de capacidad intelectual y funcional, reconociendo que los cuidadores, familiares o profesionales, son una población de riesgo expuesta a padecer más trastornos físicos y psíquicos. Los profesionales de la sanidad, la sociedad civil y los cuidadores compartirán responsabilidades e intervenciones médicas y psicosociales con objetivos comunes, desarrollarán estrategias de prevención y detección de crisis de la estructura familiar, y crearán y desarrollarán modelos de atención ágiles y adaptables a los cambios.

Es un hecho conocido que, en los últimos diez años, existe un cambio notorio en el perfil de los cuidadores, tiempo e intensidad de los cuidados y criterios de calidad de éstos. Cada vez más, cuidador y cuidados responden a una actividad hecha a medida del entorno del enfermo y de la enfermedad. Longitudinalmente, en el mundo occidental, se prevé que los cuidadores pasarán a ser exclusivamente mujeres de otras culturas, con escasa calificación y formación en cuidados, dedicadas al cuidado personal y quehaceres domésticos. Sus escasos conocimientos y capacidad educativa demorarán la implantación de la estimulación cognitiva en los cuidados, razón que de confirmarse impone una nueva responsabilidad pública, la de

instruir y educar a estos colectivos con el fin de garantizar una buena y correcta atención a las demencias.

1. Global Deterioration Scale. Reisberg B, Ferris SH, de León MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139(9):1136-9.
2. Ferrer I. Morfopatología de la enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R, López-Pousa S, editores. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2002.
3. López O, et al. Cholinesterase inhibitor treatment alter the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:0-4.
4. Verghese J, et al. Leisure Activities and the Risk of Dementia in the Elderly. *N Engl J Med* 2003;348:2508-16.
5. Programa de Psicoestimulación Integral (PPI, Tárraga L y Boada M, 1990). Tárraga L. Tratamientos de psicoestimulación. En: Fernández-Ballesteros R, Díez Nicolás J, editores. *Libro blanco sobre la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Obra Social de Caja Madrid; 2001. p. 305-23.
6. Fernández-Ballesteros R, Zamarrón MD, Tárraga L, Moya R, Iñiguez J. Cognitive Plasticity in Health, Mild Cognitive Impairment (MCI) Subjects and Alzheimer's Disease Patients: A Research Project in Spain. *European Psychologist* September 2003;8(3):148-59.