

## Plasticidad y Restauración Neurológica

Volumen **3**  
Volume

Número **1-2**  
Number




Enero-Diciembre **2004**  
January-December

*Artículo:*




### Enfermedad de Alzheimer. Clínica, diagnóstico y neuropatología

Derechos reservados, Copyright © 2004:  
Asociación Internacional en Pro de la Plasticidad Cerebral, A.C.

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in  
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



## Enfermedad de Alzheimer. Clínica, diagnóstico y neuropatología

Jefferson Proaño Narváez\*  
Francisco Aguilar Rebolledo\*\*

\* Unidad de Investigación en  
Neurociencias.  
\*\* Investigador en Neurología.

Centro Médico Nacional  
Siglo XXI.

Solicitud de sobretiros:  
Dr. Francisco Aguilar Rebolledo  
Cuauhtémoc 330  
Col. Doctores, CP 06420 Centro  
Médico Nacional Siglo XXI  
IMSS.  
Tel: 562769 00 Ext. 3071 y 3312  
E-mail:  
fran\_aguilar\_invest@yahoo.com

### RESUMEN

El aumento del promedio de vida de la población mundial se ha acompañado de un incremento de las patologías asociadas al proceso de envejecimiento.

Las manifestaciones clínicas primarias son alteraciones de carácter cognitivo, disminución o pérdida de las funciones mentales superiores como memoria reciente, orientación, cálculo, juicio, etc, progresivas que se asocian a trastornos motores, conductuales y a veces de personalidad. El diagnóstico clínico incluye exploración neurológica cognitiva y laboratorial. Afortunadamente también se han logrado avances tecnológicos que permiten un diagnóstico precoz y adecuado utilizando métodos no invasivos de neuroimágenes.

Estos aportan información morfológica y funcional del cerebro, tanto en condiciones de normalidad como ante la presencia de patologías. Son útiles para el diagnóstico de los diversos tipos de demencia: Alzheimer, vasculares, fronto-temporales, complejo demencia-SIDA y otras. Una contribución de estos procedimientos es la detección de las llamadas "causas tratables de demencia", tales como el hematoma subdural crónico, hidrocefalia de presión normal, depresión, tumores primarios y la enfermedad metastásica cerebral. Las imágenes funcionales aportan información neuroquímica de ciertos metabolitos cerebrales que ayudan a establecer el diagnóstico diferencial de demencia con diversas patologías que pueden involucrar el SNC. Los estudios neuropatológicos constituyen el estándar de oro para el diagnóstico, al observar placas amiloideas y ovillos neurofibrilares.

**PALABRAS CLAVE:** Demencia, manifestaciones clínicas, diagnóstico, neuroimagen, neuropatología.

### ABSTRACT

*Increase of word population average life span is accompanied by increment of against associated pathology.*

*The dementia is clinically characterized by alterations of cognition memory problems in short term memory, orientation, calculation and judgment, etc, progressive and association with motor control, behavior and personality changes. Diagnosis include neurological evaluation motor, cognition and laboratory.*

*Fortunately, technological advances allow early diagnosis through non-invasive, Neuroimaging methods. Morphological and functional information of the normal or pathological brain is obtainer. These data are useful in diagnosing several types of dementia (Alzheimer's vascular, fronto-temporal, AIDS, dementia complex, etc.). "Treatable causes of dementia" are detected with these procedures, such as chronic subdural hematoma, normal pressure hydrocephalus, depression, primary tumors and brain metastatic illness. Functional images offer neurochemical information about certain brain metabolites, which are helpful in differential diagnosis of several others CNS illnesses with signs or symptoms similar to dementia. Neuropathological studies are de gold standard to observe neurofibrillary tangles and amiloid plaques.*

**KEY WORDS:** Dementia, clinical manifestations, diagnosis, neuroimage, neuropathology.

## INTRODUCCIÓN

Aunque se quiera forzar la semántica y se trate de innovar significados y definiciones de términos como ancianidad, senilidad o envejecimiento, lo cierto es que siempre ha existido un eterno interés del hombre por conocer la esencia del envejecimiento, o, en otras palabras, conocer el efecto del paso del tiempo sobre el organismo humano y sus funciones. Esto sigue siendo una utopía para el saber científico actual, ya que son desconocidas las razones por las que las funciones cognitivas declinan con el envejecimiento, a diferente velocidad entre los sujetos. Sin embargo, los procesos involucrados en el fenómeno de envejecimiento cerebral quizás pronto sean descubiertos, en parte a través del avance de la neurobiología y, particularmente, de la neuroquímica y la biología molecular.

Se estima que en el año 2030 entre el 17 y el 20% de la población de los EUA tendrá una edad superior a los 65 años.

La demencia afecta al 1-6% de la población mayor de 65 años de edad y al 10-20% de la de más de 80 años con una incidencia anual de aproximadamente el doble por cada 5 años de edad entre los 75 y los 89 años.

Otros datos actuales demuestran que por cada paciente afectado de demencia existen muchos sujetos sin demencia pero con deterioro cognitivo que afecta de forma adversa su calidad de vida. Por consiguiente y según las anteriores cifras estimadas, en los próximos 35 años se espera que entre 10-20 millones de sujetos de edad avanzada presenten deterioro cognitivo de grado leve a severo, lo cual representa importantes pérdidas humanas y económicas.

Fundamentalmente, el gran progreso en investigación resumido en este texto, constituye nuestra esperanza en tanto que mejoras en el reconocimiento de los riesgos de padecer la enfermedad de Alzheimer (EA) en un futuro, mejoras en la caracterización de la historia natural de la EA, y un mejor entendimiento de la neuropatología de dicha enfermedad den lugar a un diagnóstico precoz y al desarrollo de tratamientos efectivos. Aunque el diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo de la EA son en la actualidad temas que despiertan gran interés, es ahora cuando empezamos a tener conocimientos sobre los mismos.

Aunque la duración máxima de la vida humana no ha aumentado en los últimos tiempos, la esperanza media de vida sí lo ha hecho de forma extraordinaria, en especial desde comienzos del Siglo XX.

En los Estados Unidos era de unos 50 años en 1900, mientras que actualmente es de unos 73 años para los hombres y de 78 para las mujeres.

Este aumento se debe en gran parte a la reducción de la mortalidad infantil, el desarrollo de vacunas y antibióticos, la mejor nutrición, la mejora de las medidas de salud pública y los avances conseguidos en el tratamiento y la prevención de las cardiopatías y los infartos cerebrales.

Pero este aumento de la esperanza de vida ha revelado una nueva epidemia: los ancianos corren un riesgo

significativo de demencia, que es un síndrome caracterizado por pérdida de la memoria y de la capacidad cognitiva (Figura 1).

A - D Supervivencia masculina o femenina, E supervivencia masculina

F Supervivencia femenina

A - B Mejora de la vivienda, sanidad, antibióticos

B - C Salud pública, higiene, vacunaciones C - D antibióticos, mejora de la asistencia médica, nutrición, educación sanitaria D - F avances biomédicos recientes

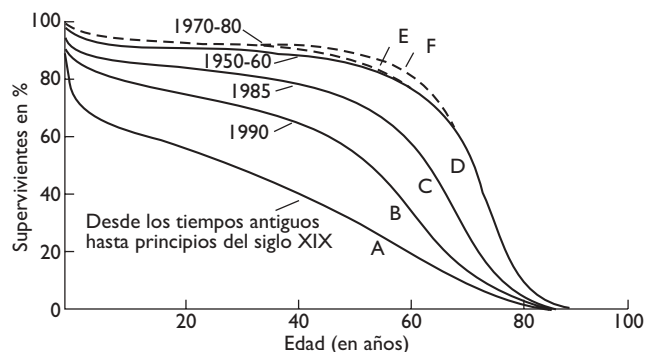


Figura 1. Las tendencias de la longevidad humana desde los tiempos antiguos hasta el presente ilustran los rápidos cambios que se han producido en los últimos 150 años. Los principales factores responsables de estas transiciones se muestran en la lista que aparece encima de la gráfica. En los hombres de 50 o más años de edad, la esperanza de vida sólo ha cambiado ligeramente desde 1950. Sin embargo, la longevidad femenina ha mejorado de forma significativa durante este periodo, en parte por los adelantos en el tratamiento de los tumores malignos del aparato reproductor. (Adaptado de Principios de Neurociencias 1999).

La prolongación de la vida tiene poco interés si no se conserva su calidad. Uno de los principales objetivos de la investigación del envejecimiento no es sólo el de prolongar la vida sino, lo que es igual de importante, el de mantener y mejorar su calidad.

En este capítulo revisaremos las alteraciones asociadas con el envejecimiento de la cognición, la estructura cerebral y la bioquímica, y a continuación estudiaremos la enfermedad de Alzheimer, que es la causa más frecuente de pérdida importante de la memoria y de grave deterioro intelectual en el anciano.

Entre el envejecimiento cerebral normal y el patológico existe un espectro de continuidad, y las diferencias en muchos de los casos son puramente cuantitativas. El examen de cerebros de personas de edad avanzada ha demostrado que es posible que conserven las características histológicas y bioquímicas de los cerebros jóvenes. Lo común es que con la edad aparezcan alteraciones de evolución lenta sobre funciones cerebrales superiores como la velocidad de aprendizaje, el procesamiento de nueva información, la reacción a estímulos simples o complejos, alteraciones sensoriales, de fuerza muscular y función motora fina, cambios posturales, cambios sobre la estabilidad o la marcha y otras pérdidas cognitivas de diversos grados, etc.

No hay un acuerdo universal sobre una definición de envejecimiento. Sin embargo, se puede considerar al envejecimiento como la fase de la vida en la que se observa una reducción de las funciones orgánicas y celulares que conducen a un deterioro clínico de los sistemas integradores. Debe tomarse en cuenta que el envejecimiento cerebral coincide simultáneamente con el de otros órganos y aparatos.

### Teorías para explicar algunos mecanismos moleculares del envejecimiento

Hay distintos tipos de pruebas que indican que algunos aspectos de la senescencia podrían ser el resultado de cambios en las macromoléculas de la información (ADN, ARN y proteínas). Según un punto de vista, las mutaciones y las anomalías cromosómicas se acumulan con la edad. Otra hipótesis mantiene que los errores de la duplicación del ADN aumentan con la edad debido a las lesiones aleatorias que se producen con el tiempo (desgaste, efectos radiactivos, etc.); cuando se acumula un número significativo de errores genéticos, se forman ARNm y proteínas aberrantes, lo que finalmente conduce a la senescencia. Otras hipótesis sugieren que existe un programa genético específico para la senescencia o que el envejecimiento forma parte de un proceso más amplio del desarrollo.

Una variante particularmente curiosa de estas ideas, basada en los trabajos de Leonard Hayflick, es que una célula puede dividirse sólo un número limitado de veces. Este investigador descubrió que los fibroblastos humanos normales cultivados se dividen de forma regular hasta que cubren toda la superficie del frasco de cultivo. Si las células son subcultivadas en un medio reciente se dividen hasta que cubren de nuevo toda la superficie del frasco. Pero el número total de divisiones es limitado: a lo largo de un periodo de 7-9 meses, los fibroblastos humanos normales cultivados no se duplican más que unas 50 veces. Aproximadamente tras la división número 35, su capacidad para seguir dividiéndose disminuye, y finalmente las células dejan de hacerlo y mueren.

El número de duplicaciones celulares está relacionado aproximadamente con la edad del donante: los fibroblastos procedentes de personas ancianas se dividen significativamente menos veces que los obtenidos de embriones.

El número de posibles pasos está también en relación con la longevidad de la especie de la que proceden los fibroblastos.

Los obtenidos de embriones de ratón (cuya esperanza de vida alcanza los 3 años) se dividen unas 15 veces antes de morir; las células de las tortugas de las Islas Galápagos (cuya esperanza de vida es de 175 años) se dividen unas 90 veces. Además, si se intercambia el núcleo de un fibroblasto joven con el de otro viejo, la capacidad de la célula híbrida formada de esa manera para dividirse depende de la edad del núcleo y no de la del citoplasma. Por lo tanto, el reloj biológico de las células parece estar situado en el núcleo.

Otras teorías invocadas para explicar esta declinación de las funciones se sustentan principalmente en la genética, creando la teoría de genes envejecedores. Esta teoría argumenta que la edad acumula mutaciones y anomalías cromosómicas que alteran el ácido desoxirribonucleico (DNA) y el ácido ribonucleico (RNA) de las macromoléculas, de tal suerte que los cambios seniles serían una expresión del programa genético, y que los errores en la duplicación y mensajes del DNA y el RNA aumentarían con la edad. Podría ocurrir que cada célula tuviera un reloj biológico que dictara y estableciera la duración de la vida celular, el cual podría estar localizado en el núcleo de los fibroblastos.

Leonard Guarente y sus colaboradores establecieron una sólida conexión causal entre inestabilidad genómica y envejecimiento en un modelo formado por la levadura *Sciccharomyces cerevisiae*.

En ella, la división celular es asimétrica, y produce una pequeña célula hija y una gran célula madre.

El envejecimiento resulta evidente en el fenotipo de la célula madre antes de la senescencia, así como en el limitado número de divisiones celulares que realiza. En algún momento de la vida de la madre surge una copia circular del ADN ribosómico (ADNr) a partir de las 100 a 200 copias en tándem de ADNr presentes en el cromosoma XII por recombinación homóloga.

Durante los siguientes ciclos celulares, este ADNr extracromosómico se replica y pasa a la célula madre. Por lo tanto, las madres acumulan círculos de ADNr mientras que las hijas carecen de ellos.

Según se acumulan los círculos en la célula madre, hasta alcanzar el número de 100, acortan la duración de la vida de la célula al causar la fragmentación del nucléolo, que es el sitio de transcripción del ADNr y de ensamblaje de los ribosomas. Se desconoce la forma en que se produce esta fragmentación, pero puede que sea el resultado de una pérdida por dilución de componentes fundamentales necesarios para la transcripción y la replicación del ADN.

En el síndrome de Werner, una enfermedad humana caracterizada por un envejecimiento prematuro, se produce una mutación con pérdida de función de un gen que codifica una ADN-helicasa.

Esta helicasa suprime la recombinación de ADNr pequeño en la levadura y determina la formación progresiva de círculos de ADNr pequeños extracromosómicos, con lo que reduce la duración de la vida de la célula.

Muchos ancianos se mantienen intelectualmente intactos, y algunos incluso llegan a hacer importantes contribuciones a una edad avanzada: Sófocles, Ticiano, Verdi, Eleanor Roosevelt, Picasso, Rebecca West y Richard Strauss son ejemplos bien conocidos de ello. Ticiano seguía pintando obras de arte a los 90 años, y se dice que Sófocles escribió su Edipo en Colona con 92 años.

Sin embargo, muchos otros ancianos experimentan un ligero deterioro de la memoria y la capacidad intelectual,

y algunos más desarrollan demencia. Por lo tanto, por la simple exploración física es difícil determinar si una persona con una leve pérdida de memoria asociada al envejecimiento se mantendrá relativamente estable o empeorará hasta una demencia grave. El método más preciso para analizar las anomalías relacionadas con la edad consiste en medir la capacidad intelectual y la memoria del mismo paciente varias veces a lo largo de un periodo prolongado incluso de años.

Otros factores considerados como causas primarias de envejecimiento son aquéllos inducidos por las radiaciones ambientales, el incremento de uniones de aldehído en el colágeno y los efectos de los radicales libres resultantes de las reacciones óxido-reducción. Como consecuencia de estos factores, la persona de edad avanzada tiene predisposición por presentar algunas enfermedades cuya manifestación principal es el envejecimiento acelerado. Existen muchas otras causas secundarias, cuya incidencia aumenta con la edad, algunas de ellas son potencialmente tratables, como la arteriosclerosis, enfermedades metabólicas, entre ellas la diabetes mellitus, hipertensión arterial, depresión, intoxicaciones, infecciones y algunas neoplasias entre otras.

En suma, el envejecimiento cerebral puede considerarse como la consecuencia de la declinación de reservas neuronales o de una falla de los mecanismos de neuroplasticidad, que determinan alteraciones funcionales y estructural.

### Algunos cambios estructurales macroscópicos, microscópicos y bioquímicos observados en el envejecimiento

1. Reducción volumétrica (atrofia). Estrechamiento de las circunvoluciones (frontal, temporal, parietal), ensanchamiento de los surcos corticales (silvianos). Crecimiento ventricular supratentorial (ventrículos laterales y tercer ventrículo –hidrocefalia normotensa–), además de una pérdida del peso global del cerebro en tamaño y peso. Es decir, el continente – el cráneo– no disminuye de tamaño, –el contenido– el cerebro con sus componentes celulares (glia, astrocitos y neuronas) sí sufren pérdida, atrofia y degeneración.
2. Pérdida de neuronas corticales y de otros núcleos (*locus coeruleus*, sustancia nigra, núcleo basal de Meynert, etc.) (Figura 2).
3. Tortuosidad de arteriolas y vénulas. Aumento del diámetro y longitud de capilares. Depósito de amiloide en la pared vascular. No obstante, la arteriosclerosis –contrariamente a la opinión vulgar– no es la principal causa del envejecimiento cerebral normal o patológico.
4. Pérdida de arborizaciones y espinas dendríticas. Reducción del número y funcionalidad de sinapsis corticales.

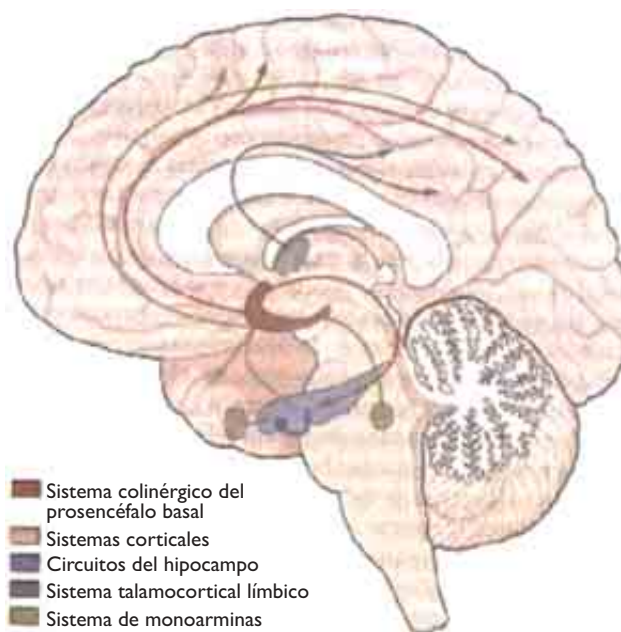


Figura 2. En los análisis morfológicos y neuroquímicos se ha identificado que varios sistemas neuronales específicos son vulnerables en envejecimiento acelerado o en la enfermedad de Alzheimer. Muchas neuronas neocorticales especialmente las de la corteza de asociación están afectadas.

5. Acúmulo de granos de lipofusina en el citoplasma neuronal. Aparición de organelos granulovacuolares en el citoplasma y las dendritas del hipocampo y neocórtex. Ovillos neurofibrilares que reemplazan el citoesqueleto neuronal degenerado (lesión única de la especie humana). Cuerpos amiláceos esferoides intra-astrocíticos, subpiales y subependimarios.
6. Cambios bioquímicos:
  - a. Aumento de DNA (proliferación glial); descenso del contenido de proteínas
  - b. Descenso no selectivo ni específico de acetilcolina, dopamina, noradrenalina, serotonina, GABA y neuropéptidos tanto hipofisiarios como en la corteza cerebral y otras áreas del tallo cerebral
  - c. Además de alteraciones de enzimas que sintetizan o degradan los neurotransmisores, neuropéptidos y neuromoduladores

### Algunas alteraciones clínicas y paraclínicas del envejecimiento

1. Alteraciones de tipo cognitivo: rendimiento intelectual disminuido, lentitud en la realización de trabajos de procesamiento de datos (abstracción, percepción, memoria y rememorización, etc.).
2. Relativa conservación de capacidad verbal, aunque puede existir lentitud en el desarrollo y procesamiento del habla.

3. Enlentecimiento de diversos patrones de conducta (correr, teclear, reacción a estímulos sensitivos o sensoriales, dificultad para mantenerse "parado con un pie" o dificultad para desvestirse).
4. Alteración de la memoria de corto plazo (preservación de la memoria mediata, evocación de recuerdos de largo plazo o sea eventos ocurridos hace años, pero incapacidad para recuerdos inmediatos, por ejemplo: "¿dónde dejé las llaves?", "¿qué me dijiste hace rato?", "¿a dónde tenía que ir?", o bien piensan en algo que tienen que retirar del refrigerador y cuando llegan y lo abren ¡¡¡"ah caray, a qué vine, o qué es lo que necesito"!!! ya olvidaron el motivo de ir al refrigerador, etc., y afectación también de la memoria semántica).
5. Lentitud para ejecutar cualquier tarea que requiera al menos dos áreas cerebrales (motora, psicomotora, mental, etc.). Dificultad para abordar de forma simultánea dos propósitos, por ejemplo: hablar por teléfono y comer galletas, etc. Olvido de nombres, objetos y personas. Inseguridad en la postura o en la marcha. Trastornos en el ritmo circadiano sueño vigilia.
6. Resultados variables e inespecíficos en los estudios de neurofisiología e imagen, por ejemplo en la medición del flujo sanguíneo cerebral, electroencefalograma, mapeo cerebral, potenciales evocados multimodales, tomografía axial computarizada del cerebro (TACC), al igual que de la resonancia magnética nuclear (RMN) y de la tomografía por emisión de positrones (TEP).

### Abordaje clínico neurológico

Una buena historia clínica es de importancia capital. Hay que obtenerla de la mejor manera posible y en el lugar apropiado con mucha calma y detalles, en un ambiente tranquilo y con la ayuda del familiar más próximo al paciente; hay que ganarse la confianza de éste con todo el esfuerzo que se requiere para escuchar y preguntar adaptándose al nivel sociocultural de la persona con la que vamos a entablar la entrañable transacción que implica la relación médico-paciente.

La búsqueda de signos de alarma que nos orienten sobre la probable presencia de deterioro cognitivo debe realizarse preguntando específicamente sobre tareas o funciones que exploren la capacidad de aprender y retener nueva información, la realización de tareas complejas, el razonamiento, la orientación, el lenguaje y cambios en el comportamiento. De haber sospecha de alteración en alguna de las funciones mencionadas se recomienda pasar a una prueba más sistematizada y de fácil realización como el examen mínimo del estado mental de Folstein, traducido, modificado y validado para la población donde se vaya a aplicar (Cuadro I).

### Historia clínica general, neurológica y neuropsicológica

En los casos de síndrome de deterioro cognitivo o intelectual, la mayoría de los diagnósticos correctos se logran sobre la base de la historia clínica y del examen físico, sin embargo es conveniente complementarlos con algunos análisis básicos de laboratorio, como la biometría hemática, química sanguínea que incluya ácido úrico, electrolitos, perfil de lípidos, pruebas de funcionamiento hepático, examen general de orina. En caso de sospecha de demencia deberá realizarse un estudio de imagen como la tomografía computada de cráneo y si es necesario resonancia magnética de encéfalo, además de pruebas de la función tiroidea, niveles de ácido fólico y vitamina B12 y ya en casos específicos, seleccionados en base a la historia clínica: tamizaje para drogas, metales o toxinas y deberá aplicarse un instrumento para evaluar depresión. Se ha de prestar especial atención a los fármacos que, en una persona de edad, pueden alterar su memoria y razonamiento, tales como la digoxina, barbitúricos, benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, diuréticos, indometacina y otros antiinflamatorios no esteroideos; trimetoprim, cimetidina, levodopa, bromocriptina, anticolinérgicos, neurolépticos, etc.

El diagnóstico diferencial de las demencias debe incluir además del síndrome de deterioro intelectual ligado a edad avanzada, la demencia vascular que después de la enfermedad de Alzheimer constituye la segunda causa más frecuente de demencia, la demencia frontotemporal y la enfermedad de Pick, las demencias subcorticales son aquellas en las que participan predominantemente estructuras cerebrales subcorticales, entre ellas predominantemente la asociada a enfermedad de Parkinson. Deben evaluarse los síndromes mentales orgánicos secundarios, también conocidos como demencias tratables, enumerando más adelante, aquellas que se pueden manejar o en las que al menos se ha intentado una o varias formas de tratamiento.

### Conceptos históricos

El concepto de demencia, como un diagnóstico médico, se atribuye a Philippe Pinel (1809), quien la definió como "abolition de la pensée". Emil Kraepelin (1919) clasificó los síndromes demenciales en tres categorías:

- a. Demencia precoz (a la cual Bleuler, en 1950, rebautizó como esquizofrenia)
- b. Demencia presenil o enfermedad de Alzheimer
- c. Desórdenes maniaco-depresivos de la edad avanzada o demencia senil.

El término senilidad fue introducido por Pitágoras, quien la definió como el estado de las dos últimas épocas de la vida (que comienzan a las edades de 63 y 81 años),

**Cuadro I. *The mini-mental state examination (Folstein) 1988 (Modificado por Aguilar RF, 1991)***

Nombre _____			
Edad _____		Sexo _____	
Fecha _____			
1. Orientación	¿Qué año estamos cursando?	(   )	
	¿Qué época del año es ésta?	(   )	
	¿En qué mes estamos?	(   )	
	¿Qué día del mes es éste?	(   )	
	¿Qué día de la semana?	(   )	Total (   )
2. Orientación	¿En qué país nos encontramos?	(   )	
	¿Qué ciudad es ésta?	(   )	
	¿En qué lugar de esta ciudad?	(   )	
	¿Qué hospital es éste?	(   )	
	¿En qué piso se encuentra?	(   )	Total (   )
3. Memoria enséñele tres palabras hasta que las aprenda y logre repetirlas; anotar el número de intentos hasta aprenderlas; ejemplo: azul, caminar, mañana, etc.			
	Intentos	Total (   )	
4. Atención y cálculo Pídale que a 28 le reste 4 en forma sucesiva hasta cinco veces. Si no sabe restar que deleetree la palabra mundo hacia atrás			
	(   )   (   )   (   )   (   )   (   )	Total (   )	
5. Repetición Pídale que repita las tres palabras memorizadas antes			
	(   )   (   )   (   )	Total (   )	
6. Lenguaje	Muéstrele al paciente un lapicero y un reloj, pregúntele cómo se llaman		
	(   )   (   )	Total (   )	
7. Lenguaje	Pídale que repita lo siguiente: "Tres tristes tigres tragaban trigo en un trigal"		
	(   )	Total (   )	
8. Coordinación	Pídale que haga lo siguiente: Tome esta hoja con la mano derecha	(   )	
	Dóblela por la mitad	(   )	
	Colóquela sobre la mesa	(   )	Total (   )
9. Lenguaje	Pídale que cierre los ojos	(   )	Total (   )
10. Lenguaje	Pídale que escriba una oración o idea:		
		(   )	Total (   )
11. Pídale que copie el siguiente dibujo:			
	No.	(   )	
	Forma	(   )	
	Rel.	(   )	Total (   )
12. Comprensión Pídale que interprete lo siguiente:			
	"El que a buen árbol se arrima..."	(   )	
	"Camarón que se duerme..."	(   )	Total (   )
Normal: más de 25 puntos		Total (   )	



“cuando el sistema retorna a la imbecilidad de la infancia”. Algunos años antes (1906), Alois Alzheimer había descrito aspectos clínicos y patológicos de la demencia orgánica que actualmente se conoce como enfermedad de Alzheimer. Kraepelin opinó que la causa más frecuente de demencia entre personas menores de 65 años (o pre-seniles) era la enfermedad de Alzheimer, y que una causa frecuente de demencia senil probablemente eran enfermedades “vasculares”, las cuales no definió más detalladamente.

Durante las décadas siguientes se asumió que la enfermedad vascular responsable de la demencia de edad avanzada era la arteriosclerosis de la carótida interna. Por muchos años se pensó que la estenosis cervical de las arterias carótidas internas producía insuficiente riego sanguíneo de los lóbulos frontales y que ésta sería la causa del deterioro mental en la edad avanzada o senil. Estudios del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y del metabolismo cerebral por PET han demostrado que el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral no están alterados en personas cuya demencia se considera ser de origen vascular (Figura 3). Por otro lado, los estudios de neuroimagen tales como tomografía computada de cráneo (TAC) (Figura 4a), resonancia magnética de cráneo (RM) (Figura 4b), y resonancia magnética funcional (RMf) (Figura 4c). Otro estudio importante de mayor acceso en nuestro medio, es la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) (Figura 5). Estos estudios han permitido el diagnóstico más preciso de los diversos síndromes demenciales.

## DEMENCIA DE ALZHEIMER

Demencia, por definición, es la pérdida adquirida y persistente de funciones intelectuales que afecta al menos a tres de las siguientes esferas: memoria, lenguaje y percepción visoespacial, personalidad y conocimiento (abstracción, cálculo, razonamiento, etc.). Se trata de un síndrome pluri-etiológico. Pueden causar la demencia más de 60 procesos patológicos.

El cuadro II muestra los principales ejemplos que pueden conocerse más ampliamente en otras publicaciones.

La enfermedad de Alzheimer es un proceso degenerativo que se caracteriza por una serie de alteraciones cerebrales que afectan de forma selectiva a regiones específicas, en particular la neocorteza, el área entorrinal, el hipocampo, el núcleo amigdalino, el núcleo basal, el tálamo anterior y varios núcleos monoaminérgicos del tronco encefálico (es decir, el *locus coeruleus* y el complejo del rafe).

En las regiones dañadas del cerebro, la disfunción y la muerte de las neuronas se asocian con anomalías citoesqueléticas y reducen el nivel de proteínas sinápticas en las regiones del cerebro a donde van a parar estas neuronas.

La distribución y la expansión de esas anomalías siguen patrones característicos, que son específicos de área e incluso de célula.

### Cuadro II. Pluri-etiolología de las demencias

Enfermedad de Alzheimer
Enfermedad de Parkinson
Enfermedad de Pick
Enfermedad de Wilson*
Enfermedad de Huntington
Parálisis supranuclear progresiva
Tumores cerebrales*
Síndromes paraneoplásicos
Gliosis subcortical primaria
Encefalopatía pugilística
Hematoma subdural*
Intoxicación por metales pesados*
Pelagra.* Deficiencia de vitamina B12* o ácido fólico*
Demencia “sensible a corticoides” (sarcoidosis, colagenosis)*
Enfermedad de Whipple*
Porfiria*
Multiinfartos
Encefalopatía de Biswanger
Multiembólica
Cardiogénica*
Sífilis*
Enfermedad de Creutzfeld-Jakob
Hidrocefalia normotensa*
Encefalopatía del SIDA
Hipotiroidismo*
Hipopituitarismo*
Hipo o hiperparatiroidismo*
Encefalopatías metabólicas y posanóxicas
Hipo o hipercalcemia*
* Procesos potencialmente curables

En la neocorteza y el área entorrinal, las células más afectadas son las grandes neuronas piramidales glutamérgicas; en la neocorteza también degeneran las interneuronas.

Asimismo, en el hipocampo, y en particular en las regiones CA1 y CA2, las células piramidales están lesionadas de forma selectiva.

Las neuronas colinérgicas del núcleo basal, el núcleo septal interno y la banda diagonal de Broca, que proporcionan las principales vías colinérgicas a la neocorteza y al hipocampo, están destruidas, lo que reduce el nivel de acetilcolina y de marcadores colinérgicos (es decir, la actividad de la acetiltransferasa de colina) en las zonas de destino de esas células.



Otras neuronas afectadas son las de núcleos específicos del núcleo amigdalino, el núcleo anterior del tálamo, el *locus coeruleus* y los núcleos del rafe.

De tal listado se deduce la necesidad de efectuar una anamnesis y examen físico riguroso ante todo paciente con síntomas de demencia, así como análisis y exámenes diagnósticos exhaustivos (Cuadro III).

Debe considerarse que la causa más frecuente de pseudodemencia es la asociada a trastornos afectivos, especialmente la depresión. Por tanto, la investigación psiquiátrica es una necesidad.

Se han identificado varios factores de riesgo genéticos de la enfermedad de Alzheimer

Se conocen cinco factores principales de riesgo genético de la enfermedad de Alzheimer:

- 1) Mutaciones del gen APP en el cromosoma 21 (Figura 6)
- 2) Mutaciones del gen presenilina 1 en el cromosoma 14;
- 3) Mutaciones del gen presenilina 2 en el cromosoma 1;
- 4) Alelos de *ApoE* situados en el brazo largo proximal del cromosoma 19, y
- 5) Probablemente, una mutación o un polimorfismo de un gen del cromosoma 12 que codifica a  $\alpha$ -2-macroglobulina.
- 6) Presencia de Ab en el tejido cerebral, tanto la fracción soluble, como la fracción amiloide.

Cualquiera de las tres primeras mutaciones se asocia con un inicio precoz de la enfermedad entre los treinta y

### Cuadro III. Análisis y exámenes diagnósticos

Electrólitos séricos  
 Biometría hemática completa  
 Calcio sérico, fosfata alcalina, cobre y plomo  
 Médula ósea  
 Test de Schilling (determinación de B12)  
 Pruebas de función tiroidea (T3, T4, TSH)  
 Test de supresión de dexametasona  
 VDRL  
 HIV  
 Proteínas séricas  
 En orina, N-metilnicotilamida entre otras  
 TAC cerebral  
 Resonancia magnética nuclear RM  
 Resonancia magnética funcional RMf  
 Tomografía por emisión de fotón único SPET  
 Tomografía por emisión de positrones PET  
 Radiografía de cráneo y de tórax, Rx tórax  
 Electrocardiograma (ECG)  
 Electroencefalograma (EEG)  
 Mapeo cerebral EEG  
 Magnetoencefalografía MEG  
 Electronistagmografía (ENG)  
 Potenciales evocados multimodales  
 Angiografía digital  
 Cisternografía radioisotópica

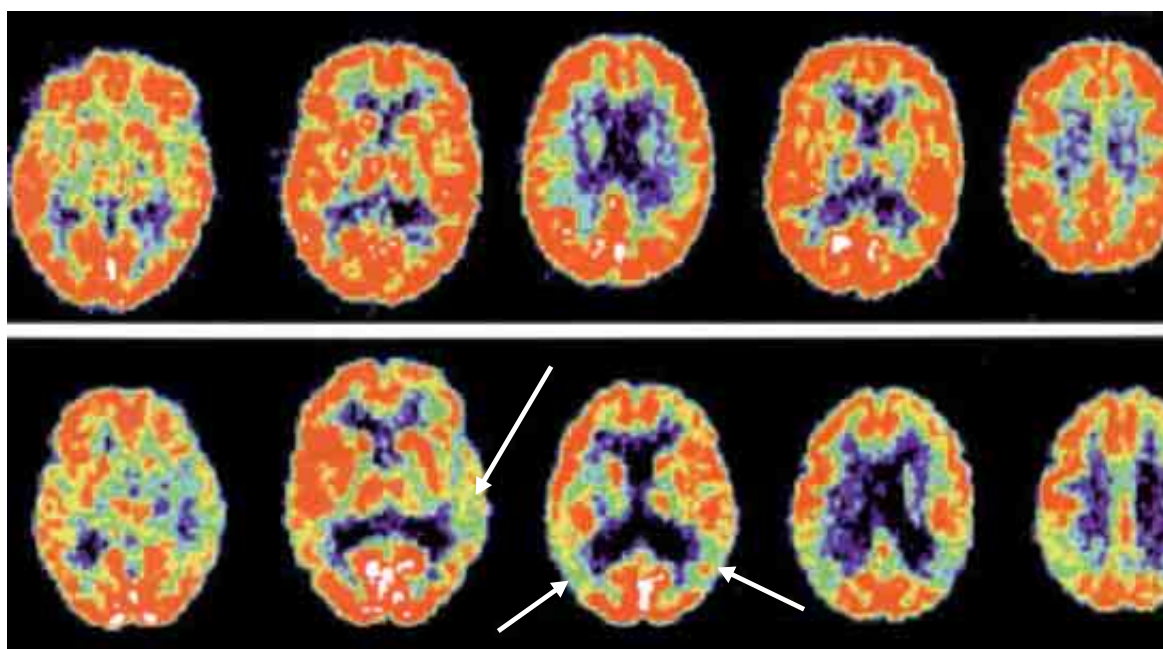


Figura 3. Estudios de metabolismo cerebral, tomografía por emisión de positrones (PET).

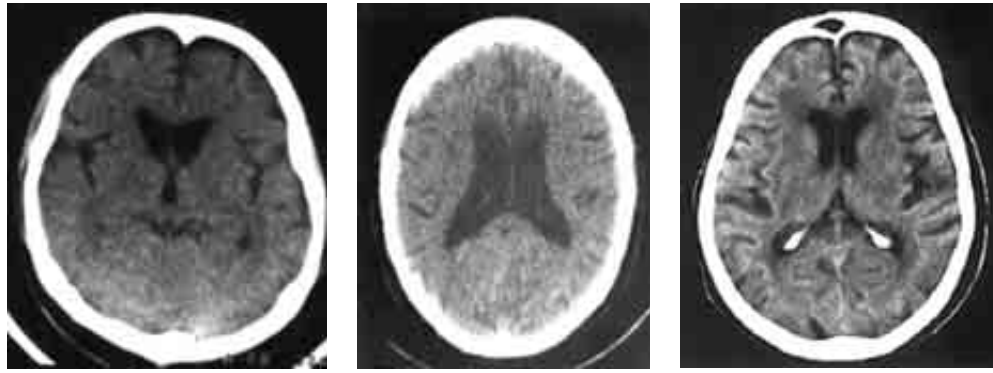


Figura 4a. Tomografía computada simple (TC), la cual muestra atrofia cortico-subcortical. Dilatación ventricular compensatoria, y disminución del volumen cerebral.

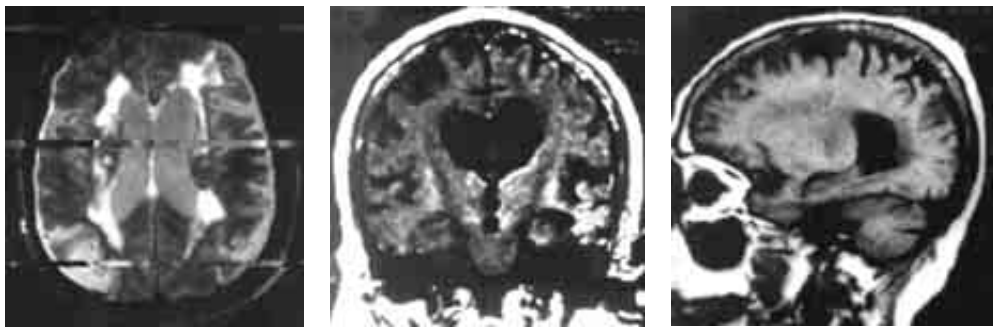


Figura 4b. Resonancia magnética nuclear de cráneo (RM). La primera imagen, corte axial T2, echo 1 la cual muestra atrofia cerebral, dilatación ventricular y áreas periventriculares de leucoaraiosis. La segunda imagen, corte coronal, muestra atrofia de ambos hipocampos y de la región infero-lateral de los lóbulos temporales, además de disminución importante del volumen cerebral. La tercera imagen, corte sagital, muestra atrofia cerebral, disminución del hipocampo derecho y del volumen cerebral.

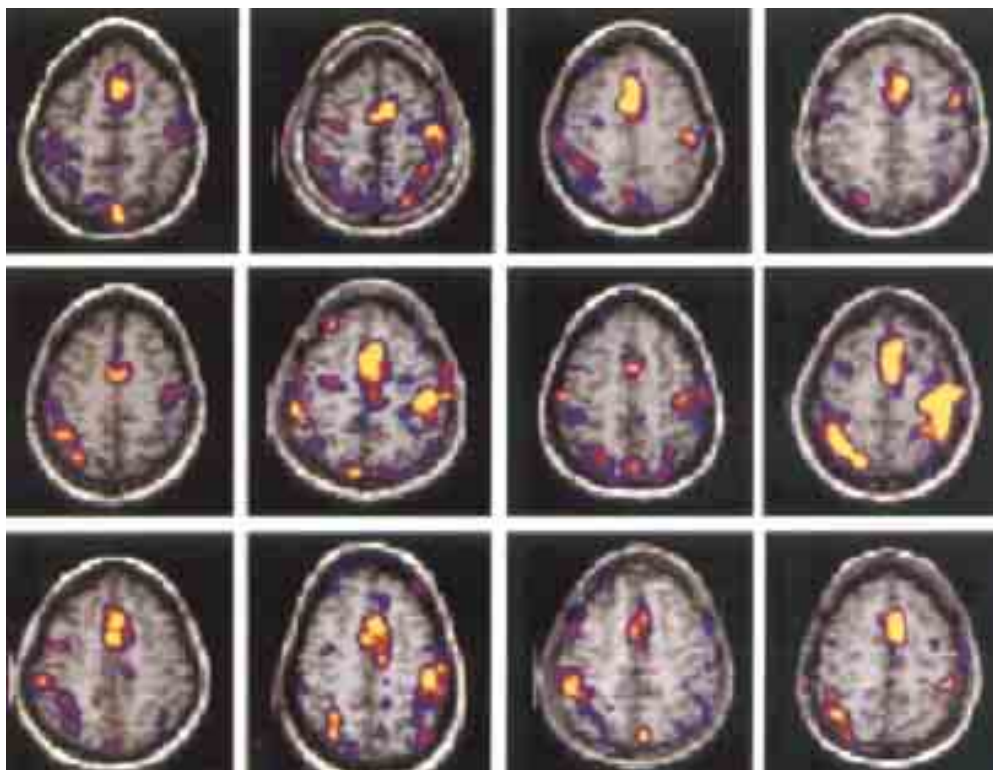


Figura 4c. Resonancia magnética funcional (RMF), la cual muestra distintas áreas comprometidas en funciones específicas de integración cortical. Se observa atrofia cerebral y áreas de pérdida de actividad cortical.

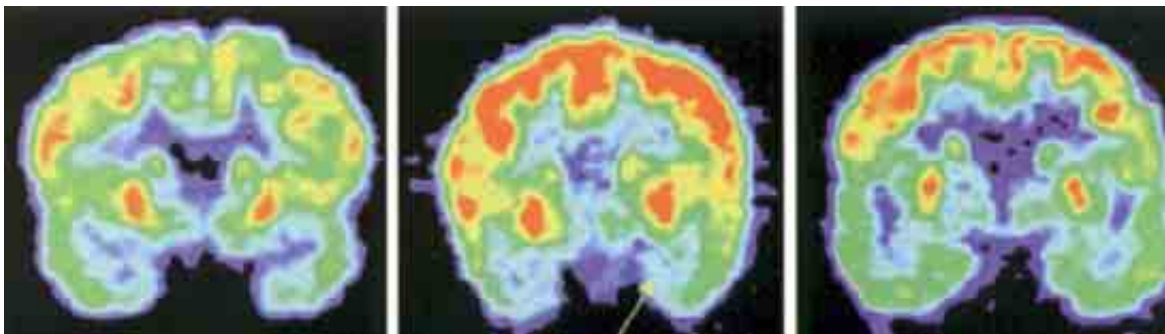


Figura 5. *SPECT, cerebral en corte coronal, el cual muestra disminución bilateral de la perfusión cerebral predominantemente en las regiones temporales.*

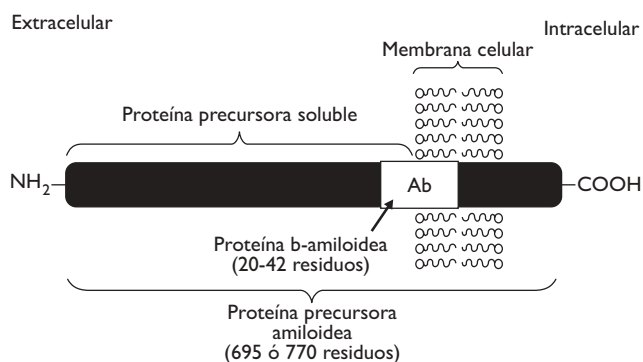


Figura 6. *Representación esquemática bioquímica de la proteína bA amiloide.*

los setenta años. En cambio, los alelos *apoE* específicos o las alteraciones de la  $\alpha$ -2-macroglobulina predisponen a la forma esporádica de inicio precoz de la enfermedad de Alzheimer, y aún más a la enfermedad familiar de inicio tardío.

#### Efectos biológicos de la *apoE*

- Favorece la mielinización
- Favorece el depósito b-amiloideo
- Favorece la formación de marañas
- Modifica la plasticidad neuronal

La enfermedad de Alzheimer se asocia con anomalías citoesqueléticas de las neuronas

En las neuronas afectadas, el citoesqueleto a menudo está alterado. El trastorno más frecuente son los ovillos neurofibrilares, unas inclusiones filamentosas de los cuerpos celulares y la parte proximal de las dendritas, que contienen filamentos helicoidales apareados y filamentos rectos de 15 nm. Estas inclusiones anormales constan de isoformas hiperfosforiladas poco solubles de tau, una proteína que se une a los microtúbulos y que normalmente es soluble (Figuras 7 y 8).

Los ovillos neurofibrilares a menudo se reconocen en primer lugar en la corteza entorrinal, que recibe aferencias

de la isocorteza y envía otras al hipocampo. Más tarde, las alteraciones neurofibrilares se extienden a la neocorteza. Otras anomalías citoesqueléticas fibrilares implican a los axones y sus terminales (axones distróficos) y a las dendritas (filamentos de neurópilo); ambos tipos de lesiones incluyen filamentos intracelulares de tipo helicoidal apareados (Figura 9). Es probable que todas estas inclusiones fibrilares sean el resultado de mecanismos comunes.

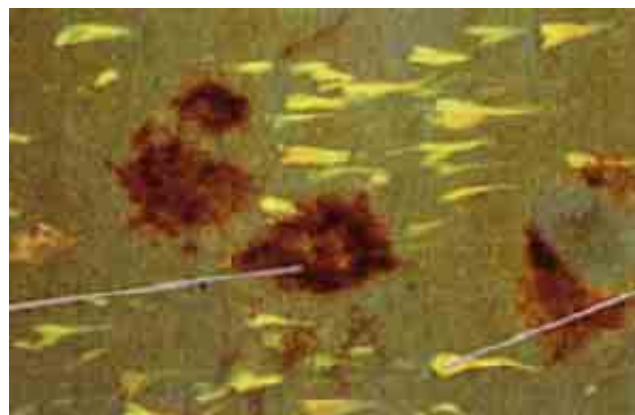


Figura 7. *Imagen patológica de la acumulación de proteína Tau fosforilada, la cual es variable en las neuronas con degeneración neurofibrilar.*

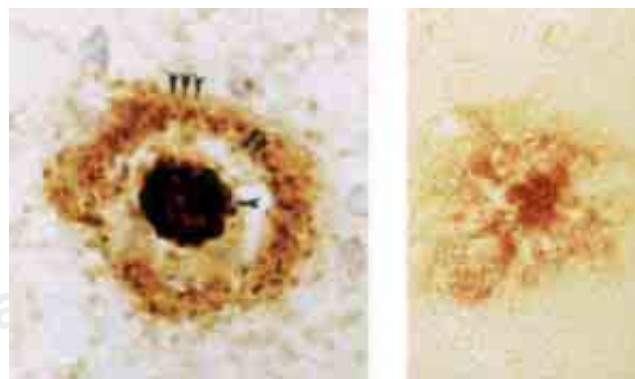


Figura 8. *Cortes seriados consecutivos, los cuales muestran una placa senil mostrando depósitos de central de amiloide (signo beta) A4. Además una corona periférica de neuritas distróficas inmunorreactivas para neurofilamentos*



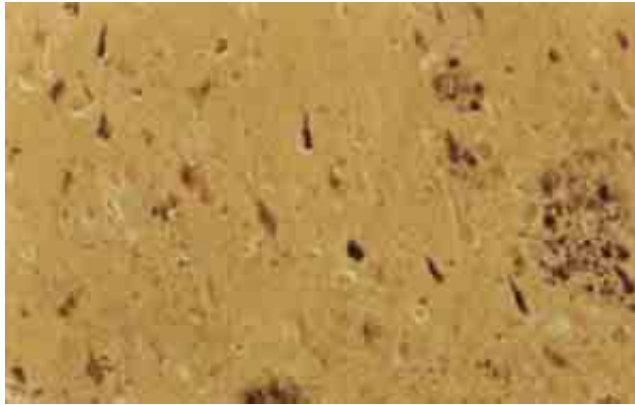


Figura 9. Neuronas distróficas de las placas seniles con procesos celulares inmunorreactivos para neurofilamentos.

El citoesqueleto es esencial para mantener la estructura celular y el tráfico intracelular de proteínas y organelas, incluido el transporte a lo largo de los axones. Por lo tanto, sus alteraciones pueden modificar fácilmente el transporte axonal y de esta forma afectar a las funciones de los terminales sinápticos y, finalmente, la viabilidad de las neuronas. Las neuronas afectadas acaban por morir, dejando atrás los ovillos neurofibrilares extracelulares como lápidas de las células destruidas por la enfermedad.

Según mueren esas neuronas se pierden los terminales sinápticos en regiones del cerebro, fundamentales para la función cognitiva y de la memoria normal.

## REFERENCIAS

- Katzman R, Terri R. Normal aging of the nervous system. In: Katzman R, Terri RD. *The neurology of aging*. Philadelphia, F. A. Davis, 1983:15-50.
- Beck J, Benson F, Scheibel A et al. Dementia in the elderly: the silent epidemic. *Ann Int Med* 1982;97: 231-241.
- García JH, Brown GG. Vascular dementia: neuropathologic and metabolic brain changes. *J Neurol Sci* 1992;109:121-131.
- Amaducci LA, Rocca WA, Schoenberg BS. Origin of the distinction between Alzheimer's disease and senile dementia: how history can clarify nosology. *Neurology* 1986;1:497-499.
- Schoenberg BS. Epidemiology of dementia. *Neurol Clin* 1986;4:447-457.
- 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 auspice of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- Iversen LL. The cholinergic hypothesis of dementia. *TINS* 1986;2(Suppl):44-45.
- Harrison PJ. Pathogenesis of Alzheimer's disease beyond the cholinergic hypothesis. *J Royal Soc Med* 1986;79: 347-352.
- Quinn NP, Rosser MN, Marsden CD. Dementia and Parkinson's disease: pathological and neurochemical considerations. *Br Med Bull* 1988;42:263-287.
- Whitehouse PJ. The concept of subcortical dementia: another look. *Ann Neurol* 1986;19:1-6.
- Brown RG, Marsden CD. Subcortical dementia: the neuropsychological evidence. *Neuroscience* 1988; 25:263-287.
- Salzman C, Shader RI. Depression in the elderly. I. Relationship between depression, psychologic defense mechanisms and physical illness. *J Am Geriatric Soc* 1978;26:303-308.
- Marin SM-O. Aging and dementias. A diagnostic, therapeutic and social challenge. Curso para Fellows en Neurociencias. Good Samaritan Hospital, Portland, Oregon, EUA, 1987.
- Selkoe DJ. Biochemistry of altered brain proteins in Alzheimer's disease. *Ann Rev Neurosci* 1989;12:493-520.
- Creasey H, Rapoport SI. The aging human brain. *Ann Neurol* 1985;17:2-10.
- Barnes DM. Defect in Alzheimer's disease. Is on chromosome 21? *Science* 1987;235:846-847.
- Giuseppe B, Morh E, Gillespie M et al. Muscarinic agonist of Alzheimer's disease. A clinical trial of RS 86. *Arch Neurol* 1986;43:659-661.
- Clarfield AM. The reversible dementias: do they reverse? *Ann Intern Med* 1988;109:476-486.
- Mayeux R, Saunders A, Shea S, Mirra S, Evans D et al. Utility of the apolipoprotein e genotype in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 1998;338:506-11.
- Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 1999;341:1670-1679.

