

ENVEJECIMIENTO Y PERDIDA DE MEMORIA

Los Angeles, EE.UU.

En el artículo, el experto brinda una estrategia práctica para establecer el diagnóstico y analiza las posibilidades terapéuticas y preventivas de la pérdida de memoria.

British Medical Journal 324: 1502-1505, Jun 2002

Autor:

Small GW

Institución/es participante/s en la investigación:

UCLA Neuropsychiatric Institute, Los Angeles, EE.UU.

Título original:

[What we need to know about age related memory loss]

Título en castellano:

¿Qué Necesitamos Saber Acerca de la Pérdida de Memoria Relacionada con la Edad?

A medida que los profesionales y el público en general conocieron más acerca de la enfermedad de Alzheimer (EA) y demencias relacionadas, se incrementó la preocupación en relación con la pérdida de memoria que suele acompañar al envejecimiento.

Definiciones

El envejecimiento se asocia con mayor riesgo de desarrollar pérdida de memoria. La forma más leve, la alteración que acompaña el avance de la edad, se caracteriza por la autopercepción de pérdida de memoria y declinación en su rendimiento mediante pruebas sencillas, en comparación con adultos jóvenes. Se considera que en Estados Unidos el 40% de las personas de 65 años o más tiene alteración de la memoria. Sin embargo, sólo el 1% evolucionará a EA.

La alteración cognitiva leve representa una forma más grave de pérdida de memoria sin trastornos funcionales, por lo que el individuo sigue siendo capaz de vivir en forma independiente.

Aproximadamente el 10% de las personas de 65 años o más tiene alteración cognitiva leve y cerca del 15% de ellos desarrolla EA cada año. Dado el aumento de la longevidad, el riesgo de desarrollar EA aumenta en forma importante. Aunque es la causa más común de demencia en etapas avanzadas de la vida, también deben tenerse en cuenta otras posibles etiologías, como la enfermedad vascular.

Valoración

Los factores de riesgo incluyen la edad por encima de los 65 años, la existencia de patologías que incrementan la posibilidad de diagnóstico de demencia -diabetes, enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular o antecedentes familiares de demencia.

Primeramente hay que determinar en cuál de las tres categorías de pérdida de la memoria está el paciente: alteración de la memoria asociada con la edad, trastorno cognitivo leve o demencia.

Existen escalas adecuadas para esta valoración, como la de estado mental mínimo que consta de 30 secciones y permite conocer el nivel de memoria, orientación, atención, lenguaje, cálculo y capacidad visual. Se efectúa en forma rápida pero tiene el inconveniente de que no es capaz de identificar alteraciones sutiles. Otras pruebas neuropsicológicas pueden ser de ayuda en estos casos. La tomografía con emisión de positrones a veces contribuye con el diagnóstico de demencia ya que tiene elevada sensibilidad y especificidad para la identificación de EA precoz.

La evaluación de un enfermo con pérdida de memoria debe incluir examen físico, interrogatorio (ingesta de drogas), rastreo de depresión y análisis bioquímicos -hormonas tiroideas, vitamina B12 y otros parámetros indicadores de enfermedad hepática o trastornos del metabolismo.

Opciones terapéuticas

Cuando la pérdida de memoria es lo suficientemente importante como para sugerir EA, están indicados los inhibidores de la colinesterasa. En los Estados Unidos, muchos profesionales también recomiendan vitamina E en dosis altas (2• 000 unidades por día) que parecen retardar la progresión de la declinación cognitiva. Sin embargo, para formas leves de pérdida de la memoria no hay tratamientos farmacológicos aprobados. No todos los pacientes desarrollarán EA y se sabe que el factor genético sólo explica parte del riesgo de EA. Es por ello que ciertos factores del estilo de vida también son importantes en la prevención.

Factores de riesgo y elementos protectores del envejecimiento cerebral En la última década quedó demostrada la participación del alelo de la apolipoproteína E4 en el desarrollo de la EA a menor edad.

Sin embargo, no se considera que el rastreo de este gen sea de valor en la predicción de EA en personas sin demencia. El índice de concordancia de EA, en gemelos monocigotas, es del 50% lo cual pone de relieve la participación de factores no genéticos.

Los antiinflamatorios no esteroides, los estrógenos en mujeres posmenopáusicas, las vitaminas antioxidantes y las drogas hipolipidémicas como así también la dieta baja en grasas y la actividad física parecen de cierta utilidad para evitar el desarrollo de EA.

Estrategias para mantener la salud cerebral

Reducción del estrés

El estrés crónico puede ser perjudicial para el cerebro y el rendimiento de la memoria. Los estudios en animales demostraron que la exposición prolongada a hormonas de estrés tiene un efecto adverso sobre el hipocampo, una región del cerebro que participa en la memoria y el aprendizaje. Asimismo, las investigaciones en humanos revelaron que varios días de exposición a niveles elevados de cortisol pueden alterar la memoria. Además, el estrés crónico contribuye con el desarrollo de depresión y de trastornos de ansiedad, que a menudo interfieren con el procesamiento normal de la memoria. Por lo tanto, la reducción del estrés podría ser de beneficio.

Actividad física

Cuando los animales de laboratorio están activos en forma regular se observan nuevas neuronas en el hipocampo en comparación con los animales inactivos. El ejercicio físico puede acompañarse de aumento del flujo cerebral que, en definitiva, promueve el desarrollo celular. Los estudios mostraron que las personas que han sido físicamente activas entre los 20 y los 60 años tienen menor riesgo de EA en años posteriores.

Dieta saludable

Las personas con exceso de grasa corporal tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes e hipertensión. Estas patologías relacionadas con la obesidad aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular, el cual puede ser causa de declinación de la memoria y demencia. Los estudios epidemiológicos revelaron que las dietas pobres en grasas, en sujetos jóvenes y de edad media, pueden reducir el riesgo de EA. Sin embargo, también indicaron que algunas grasas pueden ejercer un papel protector. De hecho, una investigación reciente mostró que la dieta mediterránea, con elevado contenido en aceite de oliva, es protectora contra la declinación cognitiva relacionada con la edad.

Las vitaminas antioxidantes también protegen al cerebro. La administración de vitamina C y vitamina E puede ser de ayuda pero aún no se determinó la dosis óptima.

Los especialistas en nutrición desarrollaron métodos para determinar el nivel de potencia antioxidante de varios alimentos.

Así, el arándano, las frutillas, los tomates y algunos vegetales, como brócoli, podrían ser protectores ya que tienen una capacidad antioxidante relativamente alta.

Una dieta rica en hidratos de carbono con elevado índice glucémico puede aumentar el riesgo de diabetes e, indirectamente, el riesgo de accidente cerebrovascular y demencia vascular. La pérdida de peso en combinación con una dieta saludable y actividad física regular, puede reducir la aparición de diabetes tipo 2 en más del 50%.

Actividad mental

El riesgo de desarrollo de EA es menor en personas intelectualmente activas. Las investigaciones también indican que las personas con elevado nivel de actividad mental en la juventud tienen mejor función cognitiva en la vejez.

Los estudios en animales demostraron que ciertos ambientes se asocian con menor pérdida de neuronas en los centros de memoria en el hipocampo. Asimismo, las personas con educación avanzada y con

desempeño profesional tienden a tener mayor densidad de conexiones neuronales en áreas cerebrales involucradas en el razonamiento complejo.

Las observaciones en conjunto apuntan a que la estimulación mental no sólo se asocia con mayor rendimiento de la memoria sino que también confiere protección frente al desarrollo de EA.

Otros factores

Los individuos con antecedente de trauma cerebral y pérdida de la conciencia durante una hora o más tienen el doble de riesgo de EA en años posteriores. Asimismo, una investigación reveló que el 30% de los jugadores de fútbol tenía alteraciones de la memoria en comparación con menos del 10% en nadadores o atletas corredores.

El tabaquismo es otro factor de riesgo de pérdida de la memoria y un trabajo demostró que el riesgo de EA es dos veces más alto en las personas que fuman en comparación con las que nunca fumaron.

Sin embargo, la interrupción del hábito, a cualquier edad, se asocia con reducción del riesgo.

Una amplia investigación epidemiológica de 8 años de duración permitió comprobar que el consumo leve o moderado de alcohol (una a cuatro copas por día) disminuye el riesgo de pérdida grave de la memoria, en comparación con las personas que no beben y con aquellas que toman en exceso. Aunque el mecanismo por el cual el alcohol puede ser protector no se conoce, se supone relacionado con el efecto antiplaquetario con menor tendencia al desarrollo de trombos y al daño tisular.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué factores parecen conferir protección contra la pérdida de memoria relacionada con la edad?

- A. Actividad intelectual intensa.*
- B. Dieta saludable.*
- C. Consumo moderado de alcohol.*
- D. Todos ellos.*

Respuesta Correcta

MECANISMO DE ACCION DE LOS NUEVOS ANTIDEPRESIVOS

Jacksonville, EE.UU.

Estudio sobre la inhibición de la recaptación de norepinefrina, serotonina y dopamina tritiadas en sinaptosomas de cerebro murino producida por distintos antidepressivos y algunos de sus metabolitos.

Life Sciences 52:1023-1029, 2002

Autores:

Bolden Watson C, Richelson E

Institución/es participante/s en la investigación:

Mayo Clinic, Jacksonville, EE.UU.

Título original:

[Blockade by Newly Developed Antidepressants of Biogenic Amine Uptake into Rat Brain Synaptosomes]

Título en castellano:

Bloqueo de la Recaptación de Aminas Biógenas en Sinaptosomas de Cerebro Murino por Nuevos Fármacos Antidepressivos

Introducción

Los antidepressivos ofrecen tratamiento efectivo para la depresión, pero su mecanismo de acción sigue siendo un enigma.

Algunos investigadores han demostrado que varios de estos fármacos son inhibidores potentes de la recaptación de aminas biógenas. La mayoría de las drogas empleadas en este tipo de enfermedades bloquean la recaptación de norepinefrina, serotonina y en menor medida de dopamina. El mecanismo de acción se puede verificar dentro de las horas posteriores a la ingestión del antidepressivo, pero no se correlaciona a largo plazo con su actividad terapéutica, la cual requiere días o semanas para evidenciarse clínicamente. Es muy probable que esta forma de acción se relacione con los efectos colaterales del consumo de las drogas y con algunas de las interacciones farmacológicas descritas.

En este trabajo los autores evaluaron la inhibición de la recaptación de norepinefrina, serotonina y dopamina tritiadas producida por 8 nuevos antidepressivos, 2 metabolitos de antidepressivos de uso clínico reciente, algunos fármacos de este tipo ya analizados en trabajos previos y carbamazepina (un anticonvulsivante empleado en el tratamiento de desórdenes emocionales).

Materiales y métodos

Para medir la inhibición de la recaptación se emplearon norepinefrina, serotonina y dopamina tritiadas; y sinaptosomas de la región cortical, del hipocampo y del núcleo estriado de cerebro murino. Los compuestos analizados fueron: adinazolam, amitriptilina, bupropión, carbamazepina, desipramina, desmetilsertralina, dotiepina, doxepina, etoperidona, femoxetina, fluoxetina, imipramina, lofepramina, nefadozone, norfluoxetina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, tomoxetina, tradozone y venlafexina. Los datos de los estudios competitivos de recaptación realizados se analizaron con el programa Ligand para obtener las constantes inhibitorias en cada caso.

Resultados

La desipramina, la paroxetina y la sertralina fueron las drogas más potentes en la inhibición de la recaptación de norepinefrina, serotonina y dopamina, respectivamente. • ò7É3´ • èLa tomoxetina resultó un potente bloqueante selectivo de la recaptación de norepinefrina, con efectividad levemente inferior al mazindol y actividad similar a la desipramina y laprotriptilina. La lofepramina fue 2.7 veces menos potente que la tomoxetina, aunque con una mayor selectividad por esta catecolamina.

Respecto de los restantes antidepressivos estudiados, incluyendo algunos analizados en estudios previos, la paroxetina resultó el más eficiente inhibidor de la recaptación de serotonina. También demostró ser selectiva para este neurotransmisor.

La sertralina fue en este estudio el más potente inhibidor de la recaptación de dopamina, aunque su potencia es inferior a la de otros antidepressivos analizados previamente y sólo presenta un tercio de la potencia de la d-anfetamina. Además, resultó un potente bloqueante de la recaptación de norepinefrina y mostró una inhibición selectiva de la recaptación de serotonina.

Discusión

En este trabajo se definieron las constantes de inhibición que dan idea de la selectividad del antidepresivo estudiado por la recaptación de un determinado neurotransmisor. Según los datos obtenidos, la lofepramina, la desipramina y la tomoxetina presentaron, además de una gran potencia, una mayor selectividad por la norepinefrina que por los otros dos neurotransmisores. La lofepramina y la paroxetina mostraron una selectividad aumentada por la serotonina en comparación con la norepinefrina. Varios compuestos, particularmente la desipramina, se mostraron más selectivos para la norepinefrina, respecto de la otra catecolamina ensayada. Se observó también una mayor selectividad para serotonina que para dopamina en varios de los fármacos estudiados, especialmente en la paroxetina. Una mejor selectividad para dopamina frente a serotonina se encontró en el bupropión; y no se hallaron drogas que hayan sido más selectivas para dopamina que para la otra catecolamina analizada.

La carbamazepina fue débil, y apenas equipotente en el bloqueo de la recaptación de serotonina y dopamina, sin efecto observable sobre la recaptación de noradrenalina. El adinazolam, una benzodiazepina, tampoco tuvo actividad sobre los neurotransmisores estudiados.

La desmetilsertralina, un metabolito de la sertralina, mostró una potencia importante en el bloqueo de la recaptación de serotonina; no obstante, en trabajos anteriores había sido considerada una molécula inactiva. Por el contrario, la norfluoxetina, metabolito principal de la fluoxetina, considerado un derivado activo de la droga, presentó una potencia menor en el bloqueo de este neurotransmisor que la desmetilsertralina. Este contraste en la actividad terapéutica de ambos metabolitos puede obedecer a sus potencias relativas comparadas con la droga sin metabolizar. La desmetilsertralina es veinte veces menos potente que la sertralina, y la norfluoxetina es aproximadamente un 50% menos potente que la fluoxetina.

No son claros los mecanismos de los efectos terapéuticos de los antidepresivos; posiblemente la inhibición de la recaptación que potencia la neurotransmisión monoaminérgica sea el primer paso en una compleja cascada de eventos que culmina en una desensibilización y disminución del número de receptores de algunos neurotransmisores. Esta hipótesis asume que la etiología de la depresión involucra la existencia de receptores de aminas biógenas supersensibles. El tratamiento antidepresivo volvería a estos receptores a su sensibilidad normal.

Hasta que se convalide una teoría que explique la etiología de la depresión, los datos sobre la inhibición de la recaptación causada por los antidepresivos son útiles para predecir sus efectos adversos y posibles interacciones farmacológicas.

Autoevaluación de Lectura

La inhibición selectiva de la recaptación de dopamina:

- A. Se alcanzó en el 50% de los antidepresivos*
- B. Se obtuvo sólo con tomoxetina y lofepramina.*
- C. No se logró con ninguno de los compuestos ensayados.*
- D. Se logró con benzodiazepinas y anticonvulsivantes.*

[Respuesta Correcta](#)

EVALUACION RETROSPECTIVA DE LOS PRIMEROS CIENTOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB.

Cambridge, Reino Unido.

Aún cuando el diagnóstico de la entidad puede ser muy difícil en las etapas incipientes, la combinación particular de síntomas neurológicos y psiquiátricos puede ser de ayuda en la identificación precoz.

British Medical Journal 324: 1479-1482, 2002

Autores:

Spencer MD, Knight RS y Will RG.

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Psychiatry, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, Reino Unido.

Título original:

[First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features]

Título en castellano:

Primeros Cien Casos de la Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: Revisión Retrospectiva de los Hallazgos Psiquiátricos y Neurológicos Precoces

Introducción

Desde que en 1996 se describiera una nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) hay cada vez más evidencia de que la misma es causada por la exposición del hombre al agente causal de la encefalopatía espongiiforme bovina. La descripción inicial -en 10 pacientes- ponía de manifiesto un predominio de manifestaciones psiquiátricas.

El estudio de los primeros 14 casos registrados en el Reino Unido reveló que todos los pacientes presentaron hallazgos psiquiátricos en forma precoz, habitualmente depresión, ansiedad, cambios en el comportamiento; dos enfermos desarrollaron manifestaciones psicóticas. Sin embargo, el análisis no reveló signos distintivos que permitieran efectuar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades psiquiátricas. Empero, el desarrollo posterior de alteraciones neurológicas y de deterioro cognitivo hizo sospechar el diagnóstico de ECJ. Desde la descripción de estos 14 casos, el número de pacientes con ECJ definida o probable en el Reino Unido es de unos 100. En este artículo, los autores revisan retrospectivamente la información clínica de estos cien primeros enfermos con criterios diagnósticos de ECJ. La evidencia epidemiológica hace suponer que la enfermedad está más ampliamente distribuida ya que se han registrado casos en Francia, Irlanda e Italia.

Métodos

Se revisó la información de los enfermos a partir del *National Creutzfeldt-Jakob Surveillance Unit*. Para cada manifestación se calculó el tiempo de aparición desde el inicio de la enfermedad.

Así, pudieron ser precoces (dentro de los primeros 4 meses), tardías (entre los 4 a 6 meses) y más tardías (después de ese lapso). Asimismo, se consideraron "comunes" aquellas manifestaciones que se observaron en, por lo menos, el 50% de los pacientes. Las que aparecieron en el 25% al 50% de los enfermos fueron "menos comunes" y las restantes fueron "raras".

Resultados

La edad promedio de estos cien pacientes fue de 26 años. Con la excepción de un sujeto aún con vida, la duración promedio de la enfermedad fue de 13.0 meses.

El 63% de los enfermos había consultado a un psiquiatra durante el transcurso de la enfermedad. La mayoría de los casos había sido derivado, inicialmente, a un psiquiatra, un neurólogo o un médico general. La minoría había sido vista originariamente por otros especialistas -traumatólogo, otorrinolaringólogo, pediatra, cirujano maxilofacial o reumatólogo, entre otros.

Un total de 57 pacientes tuvo, al menos, el primer síntoma neurológico dentro de los dos primeros meses de la patología. Los hallazgos psiquiátricos precedieron a los neurológicos en 63 casos, mientras que la inversa ocurrió en 15 pacientes. En los restantes 22, ambas manifestaciones aparecieron en forma simultánea.

Los signos y síntomas psiquiátricos comunes incluyeron disforia, abandono, ansiedad, irritabilidad, insomnio y pérdida de interés.

No hubo manifestaciones neurológicas precoces comunes.

Los hallazgos psiquiátricos menos comunes fueron los cambios en el comportamiento, anergia y escaso rendimiento. Una minoría presentó dolor como signo neurológico temprano. Los signos más tardíos fueron alteraciones de la memoria, agresión y tristeza en combinación con trastornos de la marcha, disartria y síntomas sensoriales. La desorientación, alucinaciones, ideas paranoides, confabulación, alteración en el cuidado personal y los trastornos involuntarios del movimiento aparecieron posteriormente.

Discusión

Las manifestaciones precoces en estos cien pacientes semejan las descritas en casos anteriores aunque el mayor número permite un análisis más detallado del fenotipo clínico. La etapa precoz se caracteriza por síntomas a predominio psiquiátrico pero los neurológicos precedieron a los psiquiátricos en el 15% de los casos.

La derivación inicial del enfermo a profesionales que no eran psiquiatras o neurólogos se debe a la pequeña proporción en la que los síntomas de inicio fueron el dolor o las manifestaciones sensoriales.

Los trastornos afectivos fueron manifestaciones psiquiátricas precoces y, en muchos casos, indujeron el diagnóstico erróneo de depresión. En una pequeña proporción se desarrollaron hallazgos psicóticos, como alucinaciones visuales o auditivas, comportamiento paranoide o ilusiones. Muchos enfermos se tornaron agresivos o paranoides pero la idea de suicidio fue infrecuente.

La aparición de declinación cognitiva -pérdida de la memoria, de la atención, desorientación y, más rara vez, confusión franca, motivó en muchos casos el diagnóstico de un trastorno neurológico subyacente. Estas manifestaciones aparecieron entre 4 a 7.5 meses desde el inicio del cuadro clínico.

Las anomalías psiquiátricas fueron frecuentes desde las etapas precoces. El síntoma neurológico más común y precoz fue el dolor sin asociación con síntomas sensoriales. El mismo fue persistente y afectó fundamentalmente a los miembros, tronco y cara.

Aunque la entidad es muy rara, la evidencia apunta a que la prevalencia está en aumento e, incluso, no puede excluirse la posibilidad de una epidemia más amplia. La descripción detallada de las manifestaciones clínicas, en estos cien pacientes, seguramente contribuirá con un mejor y más rápido diagnóstico de la ECJ en el futuro, comentan por último los especialistas.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más precoces en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob?

- A. Psiquiátricas.*
- B. Neurológicas.*
- C. Urinarias.*
- D. Digestivas.*

[Respuesta Correcta](#)