

# Preguntas y Respuestas sobre Alzheimer



Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)

Desde hace más de **140**  
**CASASCO** AÑOS  
[www.casasco.com.ar](http://www.casasco.com.ar)

**Dr. Ricardo F. Allegrí**

Profesor de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires; Investigador Principal del CONICET; Jefe de Neurología Cognitiva, Instituto de Investigaciones Neurológicas (FLENI), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.



## 1.- ¿Cuál es la frecuencia de la enfermedad neurodegenerativa de Alzheimer?

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia y una de las principales causas de morbimortalidad en la población añosa. La prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad y afecta actualmente a 47 millones de personas alrededor del mundo. Para el año 2050 el número ascenderá a más de 130 millones de pacientes. **Uno de cada 8 individuos mayores de 65 años tiene EA y, en general, la incidencia se duplica cada 10 años a partir de los 60 años.** En el subestudio de Cognición del Estudio de Salud Cardiovascular (CHS-CS) solo 19 de 160 participantes vivos a los 93 años no presentaban demencia o deterioro cognitivo leve. Aunque hay poca diferencia en la incidencia y en la prevalencia de la EA con respecto al sexo, en números absolutos son más las mujeres afectadas por la enfermedad, sobre todo si son mayores de 85 años, debido probablemente a una mayor expectativa de vida en comparación con los hombres. La incidencia específica por edad según varios estudios longitudinales es de 5/1000 individuos entre los 65 y 70 años y de 60-80/1000 en los pacientes mayores de 85 años. Solo en el 1% de los casos la EA se presenta antes de los 65 años y la mayoría de los afectados tienen un patrón familiar hereditario autosómico dominante.

## 2.- ¿Cómo diferenciar olvidos normales de los signos de la enfermedad de Alzheimer?

El patrón de deterioro de la memoria en la EA es característico (Tabla 1). La memoria declarativa episódica (memoria de los hechos o episodios que sucedieron en un momento y lugar particular a lo largo de nuestra vida) se ve muy afectada en la EA. Este tipo de memoria depende del hipocampo y de otras estructuras del lóbulo temporal. Por el contrario, la memoria de tipo procedural no se ve afectada en las primeras etapas de la enfermedad como tampoco pasa con la memoria semántica (memoria de los conceptos lingüísticos y culturales), las cuales se deterioran un poco más tarde. Dentro de la memoria episódica se debe diferenciar el recuerdo inmediato, por ejemplo, repetir mentalmente un número de teléfono; la memoria de eventos recientes, que nos permite recordar un objeto una vez que este se ha alejado de la conciencia, y la memoria para eventos distantes o remota. **Es la memoria reciente, almacenada en el hipocampo, en la corteza entorrinal y en otras estructuras del lóbulo temporal medio, la que se ve afectada al principio de la enfermedad. La memoria inmediata (codificada en el área de asociación**

**Tabla 1.** Diferencias entre los signos de la EA y los del deterioro normal de la edad.

Signos de la EA	Cambios relacionados con la edad
· Pérdida de memoria que interfiere con la actividad diaria: olvidar fechas importantes, eventos, preguntar una y otra vez por la misma información.	· Olvidar ocasionalmente nombres o citas pero recordarlas tiempo después.
· Dificultad para resolver problemas: cambios en la habilidad para desarrollar o seguir un plan de trabajo o trabajar con números.	· Errores ocasionales en las cuentas.
· Dificultad para completar las tareas del hogar o del trabajo.	· Pedir ayuda ocasionalmente para hacer ciertas acciones como usar un microondas o un televisor.
· Confusión de tiempo y espacio.	· Puede confundirse con el día de la semana en que está pero luego lo recuerda.
· Dificultad para entender las imágenes o calcular distancias.	· Cambios visuales asociados a pérdida de visión por cataratas, glaucoma o degeneración macular.
· Problemas para seguir una conversación, encontrar la palabra exacta o llamar a las cosas por el respectivo nombre.	· Algunas veces dificultades para encontrar la palabra exacta.
· Perder cosas y no tener la habilidad para recordar cómo se perdieron.	· Perder cosas de vez en cuando y presentar alguna dificultad para recordar cómo se perdieron.
· Dificultad para tomar decisiones y falta de criterio.	· Tomar una mala decisión de manera ocasional.
· Apatía social y retiro de actividades y hobbies.	· En algunos momentos no quieren compartir con la familia o amigos.
· Cambios en el comportamiento y la personalidad: confusión, depresión, ansiedad, miedo, entre otros.	· Molestia cuando hay interrupción de la rutina.

EA, enfermedad de Alzheimer

de la corteza prefrontal) al igual que la remota, no se afectan durante las primeras etapas de la EA ya que no requieren la función del hipocampo.

El déficit de la memoria inicial en la EA se describe como amnesia anterógrada, es decir que hay una pérdida de memoria en la que los nuevos acontecimientos no se guardan en la memoria a largo plazo.

### 3.- ¿Cuáles son los síntomas cognitivos y conductuales que acompañan a los olvidos?

La alteración de la memoria es el síntoma inicial más frecuente en la demencia de la EA. Los pacientes con la forma típica de la enfermedad pueden tener otros déficits cognitivos que aparecen asociados con la amnesia o son posteriores a esta:

#### Síntomas

- La disfunción ejecutiva y el deterioro del aprendizaje visuoespacial a menudo se presentan en etapas tempranas, mientras que los déficits en el lenguaje y los síntomas conductuales se manifiestan más adelante en el curso de la enfermedad.
- En las primeras etapas de la EA, el deterioro en la función ejecutiva varía de leve a grave. Los familiares y compañeros de trabajo pueden notar una menor organización o motivación del paciente, y dificultades para hacer multitareas. Además de una percepción deficiente, puede haber una capacidad reducida para el razonamiento abstracto. A medida que la enfermedad progresa, generalmente surge una incapacidad para completar las tareas.
- La percepción reducida de los déficits funcionales neurológicos por parte del paciente (anosognosia) es una característica común, pero variable en la EA. Es común que los pacientes subestimen los síntomas y busquen explicaciones para excusarlos cuando alguien les señala el déficit. Durante la entrevista del paciente con EA es importante hablar con un informante que conozca bien al individuo para determinar el deterioro cognitivo.
- La pérdida de la introspección (*insight*) empeora con el tiempo y la gravedad de la enfermedad y puede asociarse con trastornos del comportamiento como depresión (más grave en aquellos pacientes con mayor consciencia de enfermedad), apatía, aislamiento social, irritabilidad, agitación y psicosis. La falta de introspección también es peligrosa puesto que algunos pacientes quieren seguir haciendo tareas que ya no pueden realizar, por ejemplo, conducir vehículos.
- Otros síntomas incluyen: apraxia, agnosias, alteraciones visuoespaciales, deterioro de la función olfativa, alteraciones en el sueño (los pacientes pasan más tiempo en la cama despiertos y tienen un sueño más fragmentado en comparación con los adultos mayores sin EA), convulsiones y mioclonías (ocurren en el 10% al 20% de los pacientes en las últimas etapas de la enfermedad).

### 4.- ¿Qué estudios hay que hacer ante la sospecha de deterioro cognitivo?

La evaluación clínica detallada proporciona un buen acercamiento diagnóstico para la EA en la mayoría de pacientes, aunque la sensibilidad y la especificidad, sean bajas.

**Los criterios clínicos para la EA se basan en el inicio insidioso y la evolución progresiva de la enfermedad, la exclusión de otras etiologías y la identificación de deficiencias cognitivas en uno o más dominios** (principalmente la disminución de la memoria y otro dominio cognitivo, que conducen al deterioro del funcionamiento). Es primordial realizar un examen neurológico cognitivo y general detallado.

La evaluación neuropsicológica sirve para la evaluación de los individuos con deficiencia cognitiva y demencia. Cada laboratorio de neuropsicología utiliza pruebas propias, lo importante es que estas estén adaptadas al lugar de toma y se cuente con los baremos correspondientes.

La memoria generalmente se prueba pidiendo a los pacientes que aprendan y recuerden una serie de palabras u objetos inmediatamente y luego con un retraso de 5 a 10 minutos. La capacidad alterada para recordar objetos con pistas selectivas (sugerencias) o reconocer elementos ya estudiados en una prueba de memoria de reconocimiento, representa un déficit más grave y que puede ser particularmente específico para EA en su presentación temprana. Las preguntas sobre orientación y eventos actuales recientes también son pruebas de memoria útiles.

#### Estudios a realizar frente a síntomas de deterioro cognitivo progresivo

<b>Básicos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluación cognitiva.</li><li>• Rutina de laboratorio con estudio tiroideo (TSH, T3, T4) y determinaciones de vitaminas (B12 y ácido fólico).</li><li>• Neuroimágenes: como una tomografía o una resonancia magnética de cerebro.</li></ul>
<b>Especializados</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Biomarcadores: AB42, tau y f-tau en líquido cefalorraquídeo.</li><li>• Estudio de amiloide cerebral por PET.</li></ul>

Los médicos deben comparar lo expuesto por el informante con lo reportado por el paciente acerca de los síntomas de pérdida de memoria en la vida cotidiana, reconociendo que muchos individuos mayores son poco conscientes de su alteración de memoria y pueden sobreestimar y subestimar sus déficits. Además, la falta de conocimiento puede hacer que los pacientes nieguen o subestimen sus síntomas. Es fundamental obtener la perspectiva de alguien que conoce bien al paciente.

## 5.- ¿El diagnóstico definitivo es solo por anatomía patológica?

El diagnóstico definitivo lo hace el estudio neuropatológico. En los últimos años, con el advenimiento de los biomarcadores, se puede demostrar la presencia de depósito amiloideo cerebral en un paciente durante su vida.

**El diagnóstico de la EA en la práctica se basa en los criterios clínicos, la evaluación cognitiva, el laboratorio y las neuroimágenes diagnósticas.** En pacientes con presentaciones clínicas atípicas o inicio temprano de la enfermedad se recomiendan las pruebas de biomarcadores referidos.

Entre las imágenes diagnósticas, la resonancia magnética (RM) del cerebro puede aportar información para descartar enfermedades cerebrovasculares, hematoma subdural, neoplasia cerebral, hidrocefalia de presión normal y atrofia cerebral. En la RM del paciente con EA se puede observar atrofia focal o generalizada y lesiones en la sustancia blanca, hallazgos considerados inespecíficos. Es característica la reducción del volumen hipocampal o la atrofia del lóbulo temporal medio. Ya que con la edad hay una disminución normal del tamaño del hipocampo, se deben utilizar criterios específicos relacionados con la edad.

Las imágenes cerebrales funcionales con tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG), RM funcional, RM de perfusión o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) muestran diferentes regiones con bajo metabolismo (PET) e hipoperfusión (SPECT, MR funcional) en la EA. Estas áreas incluyen el hipocampo, el precúneo (lóbulos parietales mesiales) y las cortezas temporal posterior y parietal lateral. En la práctica, la PET-FDG puede ser más útil para distinguir la EA de la demencia frontotemporal en pacientes con presentaciones atípicas. Los trazadores amiloides en la PET (por ej. PIB) evalúan cualitativamente la densidad de placa beta-amiloide ( $A\beta$ ) en el cerebro y son una herramienta para el diagnóstico y el pronóstico de EA *in vivo*, y para diferenciar la EA de otras causas de demencia. Si el examen es negativo, la probabilidad de que un paciente con demencia tenga EA es muy baja. Un examen positivo en un paciente con demencia sintomática indica EA, pero no descarta una afección coexistente. El PET con estudio amiloideo se reserva, como referimos anteriormente, para los casos atípicos y las formas de comienzo temprano.

Un criterio similar se utiliza con los biomarcadores moleculares como  $A\beta$ 42 disminuida en el líquido cefalorraquídeo (LCR), aumento de tau total y tau fosforilada. Actualmente se encuentran en investigación trazadores de tau en PET.

## 6.- ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales ante un deterioro cognitivo?

**Los trastornos más comunes que se deben diferenciar de la EA son la demencia vascular y otras demencias neurodegenerativas (por ej., demencia por cuerpos de Lewy [DLB] y la demencia frontotemporal [FTD]).**

La demencia vascular es causada por accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos o hemorrágicos. El diagnóstico es más específico si el curso de la enfermedad, los signos neurológicos y las pruebas se relacionan con ACV. Sin embargo, el curso de la enfermedad puede no tener signos neurológicos típicos o tener una progresión lenta. El segundo tipo más común de demencia degenerativa después de EA es la DLB, que se caracteriza por la aparición temprana de alucinaciones visuales, junto con parkinsonismo, fluctuaciones cognitivas, disautonomía, trastornos del sueño y sensibilidad neuroléptica.

La FTD es un trastorno heterogéneo en sus manifestaciones clínicas y hallazgos anatomopatológicos y se caracteriza por la degeneración focal de los lóbulos frontal y temporal. A diferencia de la EA, los pacientes con FTD presentan alteración neuropsiquiátrica temprana (apatía y desinhibición) y del funcionamiento ejecutivo; sin embargo, puede ser difícil distinguir entre la FTD y la EA como causa de afasia primaria progresiva, especialmente al inicio de la enfermedad.

## 7.- ¿Qué tratamiento farmacológico necesita el paciente?

Ninguno de los fármacos disponibles hoy en día para el tratamiento de la EA detiene el daño y la destrucción de las neuronas (neuroprotección), por lo tanto, no curan la enfermedad; sin embargo, mejoran los síntomas y la calidad de vida de los pacientes y enlentecen el desarrollo de la misma.

Lo más importante antes del inicio del tratamiento es un adecuado diagnóstico de la enfermedad. La selección de un agente se basa, en gran medida, en la facilidad de uso, la tolerabilidad individual, el costo y las preferencias del médico y del paciente.

El tratamiento de los pacientes con demencia suele ser complejo por la dificultad que tienen para tomar decisiones, adherirse a los planes de tratamiento (incluido el cumplimiento de la medicación) y para informar los

efectos adversos de la terapia. Por eso es útil incluir al cuidador del paciente dentro del plan de tratamiento. Los pacientes con EA tienen reducido el contenido del neurotransmisor acetilcolina lo que conlleva a una función colinérgica cortical alterada. Es por esto que se utilizan los inhibidores de la colinesterasa (ICE) (enzima que degrada la acetilcolina en acetato y coenzima A) como el donepecilo, la rivastigmina y la galantamina que aumentan la transmisión colinérgica y proporcionan beneficio sintomático. **Los ICE producen mejoría en la cognición, los síntomas neuropsiquiátricos y las actividades de la vida diaria en los pacientes con demencia leve a moderada** (por ej., MMSE 10 a 26). En EA grave, los efectos absolutos clínicos de los fármacos son menores. El donepecilo está disponible en tabletas para administrar una vez al día (dosis de inicio 5 mg que se puede aumentar a 10 mg/día luego de 4 a 6 semanas) y también en combinación con memantina. Hay un número limitado de comparaciones directas entre los ICE, y las que existen no sugieren diferencias importantes en la eficacia o tolerabilidad entre los tres fármacos. Sin embargo, algunos estudios muestran mayor discontinuidad en la toma de rivastigmina que de donepecilo y mayor satisfacción en los pacientes por la facilidad en la administración del donepecilo, una vez al día. La respuesta a estos fármacos es variable, algunos estudios demuestran que no hay respuesta en el 30% al 50% de los pacientes, mientras que un 20% tiene respuestas mayores que el promedio. Por lo anterior, el tratamiento debe ser individualizado y con seguimiento estricto de respuesta clínica y efectos secundarios.

Otro fármaco útil en la EA es la memantina, un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que podría tener efecto neuroprotector. **La memantina demostró, en un estudio de 252 pacientes con EA moderada o grave, una reducción significativa en el deterioro en múltiples escalas de eficacia clínica.** Los efectos adversos fueron similares a los del grupo placebo y más pacientes en el grupo placebo que en el grupo memantina interrumpieron el estudio. La evidencia en pacientes con EA leve es escasa. En otro estudio de 295 pacientes, los grupos que recibieron memantina, asociada o no a donepecilo, obtuvieron una puntuación más alta en el MMSE estandarizado y una puntuación más baja en la escala de *Bristol Activities of Daily Living* (ambos beneficios implicados), en comparación con los que no recibieron memantina.

**En pacientes con EA avanzada se utiliza la combinación memantina-donepecilo que produce mejoría modesta en la cognición y en los resultados globales.** En un estudio de 24 semanas que incluyó 322 pacientes, la combinación memantina-donepecilo logró resultados significativamente mejores que placebo más donepecilo en las medidas de la capacidad cognitiva, las actividades de la vida diaria (ADL), los resultados globales y el comportamiento.

En cuanto al uso de otros tratamientos, como antioxidantes tipo vitamina E y seleginina, los resultados de los estudios aleatorizados han sido negativos.



## 8.- ¿Se puede prevenir la EA? ¿Cómo?

Dos importantes informes publicados en 2017 revisaron la literatura sobre los factores de riesgo potencialmente modificables y el impacto de su modificación sobre la incidencia de la enfermedad. Aunque la evidencia es, en su mayoría, de baja calidad y no admite ninguna intervención única como efectiva para retrasar o prevenir la demencia, sí existe optimismo en que la modificación intensiva de ciertos factores de riesgo, especialmente entre los 45 y 65 años, pueda retrasar o prevenir una cantidad importante de casos de demencia en todo el mundo. Un análisis basado en la prevalencia observada de factores de riesgo potencialmente modificables (hipertensión, diabetes, inactividad) combinado con el riesgo relativo asociado de demencia, sugiere que la reducción del 10% al 25% de estos factores de riesgo puede evitar hasta la mitad de los casos de EA.

**Hay relación entre el estilo de vida saludable y el riesgo de demencia por lo que se recomienda a los individuos mantener o aumentar la actividad física, realizar ejercicio y actividades cognitivas de ocio y fomentar la interacción social.**

El entrenamiento cognitivo en el que se incluye entrenar la memoria ha demostrado efectos positivos. También se ha observado que los individuos con un nivel educativo más alto tienen menor riesgo de demencia o al menos una aparición más tardía de los síntomas relativos a la carga de la enfermedad neuropatológica. Estos se puede explicar por una mayor reserva cognitiva que disminuye el impacto de la patología degenerativa en la función cognitiva y no porque haya un efecto protector contra la acumulación de amiloide u otros cambios patológicos.

Las dietas como la mediterránea y el aporte de ácidos grasos omega 3, flavonoides y multivitamínicos siguen en investigación por mostrar resultados disímiles en varios estudios; tampoco se recomienda el uso de estrógenos, antiinflamatorios no esteroides ni inhibidores de la colinesterasa para la prevención de la EA.

### Bibliografía recomendada:

- Keene C, Dirk, Montine Thomas J, Kuller Lewis H. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease. Uptodate (www.uptodate.com), 19 enero 2018.
- Alzheimer's disease fact sheet. National Institute on Aging. <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/alzheimers-disease-factsheet>. Último acceso: 20 de junio de 2018.
- Grabowski TJ. Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease. Uptodate (www.uptodate.com), 21 de junio 2018.
- Press D, Alexander M. Treatment of dementia. Uptodate (www.uptodate.com), 24 de junio de 2018.
- Press D, Alexander M. Prevention of dementia. Uptodate (www.uptodate.com), 26 de junio de 2018.
- Webmd. Understanding Alzheimer's Disease: the Basics. WebMD Medical Reference Reviewed by Neil Lava, MD on February 11, 2017