Rev Cubana Med Gen Integr 2005;21(3-4)

Demencia en la enfermedad de Alzheimer: un enfoque integral

Víctor T. Pérez Martínez[1]

Resumen

El substrato patológico de la principal de las demencias, lo constituyen las siguientes lesiones: la degeneración neurofibrilar abundante y difusa, las placas neuríticas y el depósito anormal de sustancia amiloide en el cerebro, causante de la toxicidad cerebral. La demencia en la enfermedad de Alzheimer cumple con un patrón clínico-topográfico de tipo cortical característico. Su diagnóstico definitivo es anatomopatológico, pero se puede establecer un diagnóstico probable basado en la clínica y en la evaluación neuropsicológica. No existe tratamiento efectivo concluyente para el deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: Neurofibrilar, neuríticas, amiloide, cortical, anatomopatológico, cognitivo.

La enfermedad de Alzheimer fue descrita por vez primera por el neuropatólogo alemán *Alois Alzheimer* en 1906, quien siguió el curso clínico de una mujer cuya demencia comenzó a los 51 años y que acabó con su vida 4½ años después.[1] Actualmente constituye la causa más frecuente de demencia en los países occidentales, representando del 50 al 75 % del total de casos. Afecta el 3 % de las personas entre los 60 y los 80 años, y casi el 20 % de las mayores de 80. Al menos 1 de cada 3 personas mayores de 80 años sufre demencia, y en un 70 % de los casos es debido a esta enfermedad.[2]

Su prevalencia se duplica cada 5 años entre los 65 y los 90 años y es similar por sexos. La incidencia también aumenta con la edad, pero no hay prueba de que su origen esté en el proceso de envejecimiento.[3] Afecta entre 8 y 10 millones de personas en Asia, más de 6 en Norteamérica, 5 millones en Europa y 1,5 en América del Sur, con una prevalencia media del 3 al 15 % en los mayores de 65 años y una incidencia de 0,3 a 0,7 %.[4]

En EE.UU. alrededor de 4 millones de personas la padecen, y se estima que el número de afectados crecerá hasta 14 millones en un plazo de 4 décadas. En Inglaterra se calcula que el número de personas que padecen este trastorno pasará del millón hacia el año 2010. Los porcentajes mundiales van desde el 0,6 en China al 10,3 en Massachusetts, EE.UU.[5]

En los países desarrollados ocupa el tercer lugar en cuanto a enfermedades por su costo social y económico, y se comporta como la cuarta causa de muerte en países como EE.UU., Japón, España y Suiza. La expectativa de vida media en la enfermedad de Alzheimer es de 4 a 10 años.[6]

Estamos en presencia de una enfermedad degenerativa cerebral primaria, un probable síndrome multifactorial en su origen, heterogéneo en su clínica, en su neuropatología y en la predisposición genética.[7] Es un trastorno exclusivo del sistema nervioso central en el que se produce una lenta destrucción y atrofia de la corteza cerebral, y se deposita un material fibrilar de características amiloides en forma de haces neurofibrilares, placas neuríticas e infiltrados vasculares. Como consecuencia de ello, aparece una alteración progresiva de las funciones intelectuales, que puede comenzar por trastornos aparentemente leves de memoria, pero que desemboca en una demencia grave de tipo cortical. El curso y manifestaciones clínicas pueden ser muy variables. Su diagnóstico definitivo se basa en la comprobación anatomopatológica de la presencia de haces neurofibrilares y placas neuríticas en una densidad determinada, pero se puede establecer un diagnóstico probable basado en la clínica y en la evaluación neuropsicológica.[8]

Desarrollo

La demencia en la enfermedad de Alzheimer se inicia por lo general de manera insidiosa, evoluciona lenta y progresivamente durante años. Aunque puede aparecer en la edad madura de la vida, o incluso antes, su incidencia es mayor hacia el final de la vida, por lo que su presentación y evolución clínica son muy variables. Posee rasgos neuropatológicos y neuroquímicos característicos.[9]

El substrato patológico de la principal de las demencias, lo constituyen las lesiones siguientes: la degeneración neurofibrilar (DNF) abundante y difusa, las placas neuríticas (PN) y el depósito anormal de sustancia amiloide (AM) en el cerebro, causante de la toxicidad cerebral.[10] Las lesiones fibrilares características de la enfermedad de Alzheimer se distribuyen en la corteza cerebral, más intensamente a lo largo de la arquicorteza (hipocampo y corteza entorrinal), la paleocorteza (corteza límbica) y las áreas de asociación de la neocorteza. Pueden hallarse en menor o mayor número en el hipotálamo y ciertos núcleos subcorticales, como el basal de *Meynert*, el *locus coeruleus* y los núcleos reticulares de proyección difusa sobre la corteza cerebral, situados a lo largo del tegmento mesencéfalo-mesencefálico.

El componente principal de las placas neuríticas o seniles es el péptido Beta amiloide (B-amiloide), que es el mismo que se deposita también en la microvasculatura cerebral. Este péptido se produce por desdoblamiento o rotura anómala de una proteína precursora, abreviadamente llamada B-APP. La transformación aberrante, el exceso de producción o un metabolismo alterado de la B-APP, debido a factores genéticos o ambientales, conduce a los agregados insolubles de B-amiloide extracelular en las placas neuríticas. Parece real la posibilidad de que la toxicidad del B-amiloide pueda estar asociada con el daño que causa el exceso de aminoácidos excitadores (AAE), condicionados a su vez por la entrada de calcio en la neurona.[11] La deprivación de glucosa, el estrés oxidativo y los receptores de neurocininas son puntos de acción terapéutica para evitar la formación de estos agregados insolubles.

Consideraciones etiopatogénicas

1. Déficit colinérgico cortical: la hipótesis del déficit colinérgico es la primera de las teorías neuroquímicas propuestas en la enfermedad de Alzheimer. A finales de la década de 1960, tuvo lugar el descubrimiento de que la acetilcolinesterasa (ACE), enzima degradadora de la acetilcolina, estaba notablemente disminuida en el cerebro de los enfermos que fallecían con dicha enfermedad. En la siguiente década se descubre que también existía una importante pérdida en estos cerebros de colinacetiltransferasa (CAT), marcador mucho más específico de las neuronas colinérgicas. Posteriormente se estableció que existe una correlación muy estrecha entre la actividad de la CAT y el grado de demencia. No obstante, hay que recordar que la mayor correlación se da entre el grado de demencia y la concentración de ovillos neurofibrilares en el núcleo basal de Meynert.[12]

   La asunción de que la hipótesis colinérgica no puede explicar por sí sola la patogenia de la enfermedad de Alzheimer viene sustentada por el relativo fracaso de la terapéutica de sustitución colinérgica, la detección de alteraciones en otros sistemas de neurotransmisión, y la identificación de las bases moleculares y genéticas de la enfermedad. Es bien conocida la situación del cerebro del enfermo con enfermedad de Alzheimer, en el cual, aunque el mayor déficit es de función colinérgica, existe también una deficiencia serotoninérgica, noradrenérgica y dopaminérgica.

2. Acumulación de proteínas anómalas: los haces neurofibrilares o depósitos intracelulares son acúmulos de naturaleza proteica, que se agrupan en forma de haces a lo largo del cuerpo neuronal, las dendritas principales y las prolongaciones dendríticas. Están formados por filamentos dobles dispuestos en espiral (filamentos helicoidales apareados), que a su vez están formados por proteínas del citoesqueleto neuronal, especialmente la llamada proteína tau, la cual es capaz, bajo determinadas condiciones, de formar polímeros que adoptan conformaciones muy similares a las de los filamentos helicoidales que forman los haces neurofibrilares. Se cree que los filamentos helicoidales apareados se forman como consecuencia de las alteraciones en el metabolismo intracelular del calcio, que producirían modificaciones postraduccionales de la proteína tau que favorecen su agregación y digestión proteolítica (la proteína tau asociada a los haces neurofibrilares está truncada, modificada y anormalmente fosforilada).[12] Los acúmulos intraneuronales de tau producen importantes alteraciones de la función neuronal, y su número se correlaciona estrechamente con el grado de la demencia. Además de tau se han hallado otras proteínas que parecen formar parte de estos depósitos, entre la que se destaca la ubiquitina, una proteína involucrada en el catabolismo intracelular de las proteína.
3. Factores genéticos: su influencia en el desarrollo de la enfermedad se apoya en los hechos siguientes: la existencia de casos familiares que se transmiten con un patrón mendeliano de tipo autosómico dominante y la agregación de casos en familias sin un patrón hereditario definido, así como la presencia invariable de cambios tipo Alzheimer en el síndrome de Down. No obstante, estudios en gemelos univitelinos han demostrado un bajo grado de concordancia entre

los 2 miembros con respecto a esta enfermedad, lo que sugiere la participación de factores no genéticos en su desarrollo.

Los casos hereditarios de esta enfermedad pueden dividirse en varios grupos, de acuerdo con el gen implicado. Los de comienzo o presentación precoz están asociados a mutaciones del gen de la proteína precursora del amiloide y de los genes de la presenilina 1 (cromosoma 14) y 2 (cromosoma 1), mientras que el alelo E4 del gen de la apolipoproteína E, situado en el cromosoma 19, se asocia a un mayor riesgo de desarrollar las formas tardías de las enfermedades familiares y esporádicas. La enfermedad de Alzheimer es un trastorno genéticamente heterogéneo, pues es el resultado de alteraciones genéticas distintas que afectan distintos genes en distintos cromosomas.[13]

4. Estrés oxidativo: en la enfermedad de Alzheimer se le considera un factor patogenético de ella, e incluso un cofactor etiológico. Las radiaciones ionizantes, los procesos enzimáticos homeostáticos de la cadena respiratoria, y las reacciones no enzimáticas del oxígeno con compuestos orgánicos producen constantemente radicales libres, particularmente del tipo superóxido. La enzima superóxido dismutasa (SOD) convierte los superóxidos en peróxido de hidrógeno, y éste junto con los superóxidos y los radicales hidróxilos, se conocen con el nombre de especies de oxígeno reactivo (ROS). En la enfermedad de Alzheimer el cerebro está sometido a un estrés oxidativo desordenado por producción excesiva de ROS y aumento de peroxidación de lípidos. Se ha comprobado una actividad exagerada de la enzima SOD, especialmente en el hipocampo en las neuronas, que son selectivamente vulnerables a esta enfermedad. Esta reacción peroxidativa en cadena, iniciada por la formación de radicales libres, se propaga de manera no específica y destruye las membranas celulares neuronales.[14]

   En la enfermedad de Alzheimer existe un aumento de la actividad de la enzima Monoaminoxidasa tipo B (MAO-B). Las células gliares son ricas en esta enzima, y en las placas neuríticas de esta enfermedad existe una proliferación glial reactiva. La monoaminoxidasa puede producir peróxido de hidrógeno y formar radicales citotóxicos hidróxilos que conducen a la peroxidación lipídica de la membrana, además de la posible formación de otros metabolitos tóxicos.

5. Hipótesis glutaminérgica o excitotoxicidad: hacia 1989 surge esta hipótesis, (que no excluye otras como la colinérgica), la cual defiende que una alteración de los aminoácidos excitadores, principalmente el ácido glutámico y el ácido aspártico, pueden desempeñar un papel etiológico en esta enfermedad, y en la explicación de sus síntomas clínicos. Las grandes células piramidales del hipocampo que utilizan como neurotransmisores excitadores el glutamato y el aspartato, están implicadas en los mecanismos que sustentan las funciones cognitivas y los procesos de memoria. Tanto en los cerebros de personas fallecidas por enfermedad de Alzheimer, como en animales envejecidos, se ha encontrado un exceso extracelular tanto de glutamato como de aspartato, así como también una notable reducción de sus receptores, especialmente el subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA).[13] Se dedujo así que en este trastorno existía un exceso de actividad

glutaminérgica que resultaría neurotóxica por hiperexcitación de los receptores NMDA. La hiperactividad glutaminérgica sería la responsable del aumento del calcio intraneuronal que, a su vez, alimentaría el exceso de activación de los aminoácidos activadores cerrando un círculo vicioso.

6. Homeostasis cálcica: la alteración de la homeostasis cálcica neuronal es un factor etiológico y patogénico en la muerte neuronal, no solo en situaciones de isquemia cerebral, sino también en el envejecimiento cerebral y en la enfermedad de Alzheimer. El aumento del calcio intraneuronal es el responsable del daño celular. El exceso de entrada de calcio en la neurona es un hecho crítico de la excitotoxicidad provocada por los aminoácidos. Es posible que esta enfermedad curse con una alteración sistémica generalizada en la regulación del calcio, no limitada exclusivamente al tejido cerebral. En ella están alteradas las proteínas reguladoras del calcio, la calbindina, la calmodulina y la proteinquinasa C.
7. Inflamación crónica: hay una hipótesis que plantea que en el cerebro hay una respuesta inmune específica en la enfermedad de Alzheimer. La posibilidad de que en dicha enfermedad exista una inflamación crónica de bajo grado está reforzada por la presencia de antígenos HLA-DR en la microglia, linfocitos T, aumento de citocinas, componentes del complemento clásico y la presencia de inmunoglobulinas.
8. Neurotrofinas: durante mucho tiempo el factor de crecimiento nervioso (FCN) fue el único representante de la familia de las neurotrofinas. Posteriormente se identificaron 3 más (NT-3, NT-4, NT-5). Se sabe que existe una unidad biológica entre el FCN y las neuronas colinérgicas del sistema núcleo-basal-núcleo septo hipocámpico, de ahí que se establezca una relación entre neurotrofinas y la Beta-APP. Incluso se ha especulado que la enfermedad de Alzheimer sea, en parte, el resultado de una deficiencia del FCN.
9. Agentes infecciosos: se involucran a los virus lentos o priones. La espiroqueta, del género Borrelia burgdorferi, que es portada y transmitida por la garrapata o ácaro del venado.

Patrón cortical (temporoparietal) de demencia

La demencia en la enfermedad de Alzheimer cumple con un patrón clínico-topográfico de tipo cortical que se caracteriza por:[15]

- Presentación generalmente insidiosa.
- Alteración precoz de la memoria, la atención, el cálculo (acalculia), la función visuespacial y las capacidades ejecutiva (síndrome disejecutivo), de abstracción y juicio.
- Instauración progresiva de un síndrome afásico-apráxico-agnósico (tríada clásica).
- Suelen estar preservadas la velocidad intelectual y motora-gestual.

Pautas o criterios para el diagnóstico

1. Comienzo insidioso y deterioro lento y progresivo.
2. Ausencia de datos clínicos, o en las exploraciones complementarias que sugieran que el trastorno mental pudiera deberse a otra enfermedad cerebral o sistémica capaces de dar lugar a una demencia; por ejemplo, el hematoma subdural crónico, la hidrocefalia normotensa, la neurosífilis, la hipercalcemia, el hipotiroidismo, o la deficiencia de vitamina B12 (deficiencia de niacina).
3. Ausencia de inicio apoplético, súbito o de signos neurológicos focales, tales como la hemiparesia, la paresia, los defectos del campo visual, los déficits sensoriales o la falta de coordinación de los movimientos.
4. Presencia de un cuadro demencial caracterizado por:

- En los casos de presentación precoz (entre 45 y 50 años) es posible contar con antecedentes familiares de una demencia similar, de síndrome de Down o de linfomas. El curso evolutivo suele ser más rápido, y predominan los síntomas que acusan lesión en los lóbulos temporales y parietales en períodos relativamente precoces de la evolución, afasias, agrafia, alexia o apraxias.
- En los casos de inicio tardío, a finales de la séptima década e incluso pasada esta, el curso tiende a progresar más lentamente, lo cual es característico del deterioro más global de las funciones corticales superiores, con un predominio del deterioro de la memoria, y aunque puede presentarse en algunas familias, el papel de los genes es menos directo y definitivo.[16]

Cuadro clínico

Como toda demencia, las manifestaciones clínicas dependerán de la magnitud y extensión de la región afectada, de la localización de la lesión (cortical o subcortical), y además del nivel intelectual del paciente, la ocupación, las características de la personalidad premórbida, las motivaciones y el grado de integración social.

- Semiología psíquica: del 20 al 40 % de los pacientes presentan un síndrome depresivo, síntomas psicóticos (del 30 al 50 %) que no suelen correlacionarse con la gravedad de la demencia, la agresividad y la agitación psicomotora está presente en el 20 % de los casos, y las alteraciones del sueño en alrededor del 40 al 70 %. También aparecen con frecuencia *delirium*, deterioro progresivo de la memoria reciente, conductas desinhibidas o socialmente inadecuadas, cambios de personalidad y labilidad emocional.[17]
- Semiología somática: cuadro afaso-apraxo-agnósico.

Se debe sospechar la presencia de otra demencia distinta a la que se produce en el curso de la enfermedad de Alzheimer cuando los síntomas defectuales se inician con rapidez, el curso clínico es escalonado o fluctuante, se asocian manifestaciones neurológicas focales, alteraciones de la marcha y

mioclonías en fases precoces, crisis epilépticas, temblor, alteración precoz de la personalidad con cambios de conducta, o cuando no existan alteraciones del lenguaje o desorientación espacial en estadios moderados o severos de la enfermedad.

Es preciso también señalar que pueden ensombrecen el pronóstico la asociación con signos extrapiramidales, los trastornos psicóticos y las mioclonías. Como pistas para su diagnóstico podemos citar la evaluación clínica y neuropsicológica (*tests* psicométricos), la realización al paciente de tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM), ya que señalan una disminución en el tamaño de la corteza cerebral o del área del cerebro responsable de la memoria (el hipocampo), pero no existen hallazgos específicos. Estos exámenes no confirman el diagnóstico, pero sí excluyen otras causas de demencia como los tumores y accidentes cerebrovasculares.[18] El electroencefalograma, por su parte, indica un enlentecimiento inespecífico.

Marcadores biológicos

- Atrofia del hipocampo.
- Disminución hasta el doble de su valor normal de la proteína B amiloide en el líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Aumento hasta el doble de su valor normal de la proteína tau en el LCR.
- Presencia del alelo de la apoliproteína E4.

Factores protectores

- Hábito de fumar (nicotina y sus derivados): está comprobada la gran reducción que existe de receptores nicotínicos en el hipocampo y el neocórtex en la enfermedad de Alzheimer. El uso de tabaco y nicotina en fumadores tiene un efecto protector frente a la enfermedad. Se especula sobre la posibilidad de que la nicotina pueda influir en el depósito o en la toxicidad del péptido Beta amiloide.
- Terapia sustitutiva de estrógenos en mujeres posmenopáusicas.
- Relación inversa entre el desarrollo de la enfermedad y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (indometacina) por largos años, o con enfermedades como la artritis reumatoide.
- Nivel educativo previo: se ha observado una sociación entre el nivel educativo alto y la menor gravedad de la enfermedad al inicio, en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por el contrario, los bajos niveles educativos previos se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de

demencia vascular.

- Pertenecer al 15 % de la población general que porta la apoliproteína E2, (existen discrepancias sobre el papel supuestamente protector del alelo E2).
- El consumo de te, no así de café.

Factores de riesgo

- Edad: en todos los estudios el riesgo de demencia se incrementa con la edad.
- Pertenecer al sexo femenino, debido a que las mujeres generalmente viven más que los hombres, por lo tanto, tienen mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad.
- Antecedentes personales de síndrome de Down (un gran número de estos pacientes desarrollan la enfermedad).
- Antecedentes familiares de demencia.
- Enfermedad tiroidea.
- Homocigótico para el gen de la apolipoproteína E4.
- Antecedentes de trauma craneal: se ha demostrado un RR (riesgo relativo) = 1,82 a favor del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer para aquellos pacientes que habían sufrido un trauma craneal, siendo la relación más acusada en los casos que afectaba a varones y sin historia familiar de demencia. Es posible que la presencia del alelo E4 modifique el riesgo, en el sentido de que el trauma craneal solo incremente el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer en los sujetos portadores de este alelo.[19]
- Niveles altos de hemocisteína (químico corporal que contribuye a enfermedades crónicas como la enfermedad cardíaca, la depresión y posiblemente la enfermedad de Alzheimer).

Tratamiento farmacológico

No existe tratamiento efectivo concluyente para el deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer.[14] Los objetivos actuales del tratamiento son restaurar habilidades cognitivas y funcionales, y retrasar en la medida de lo posible la progresión del deterioro.

Las consideraciones iniciales deben estar encaminadas a que cuanto más precoz sea la administración de

cualquier fármaco en el curso de esta enfermedad, su beneficio terapéutico será un tanto mayor; se retirarán todos los fármacos de toxicidad cognoscitiva demostrada que no sean imprescindibles; no se aconseja la automedicación, y en un principio utilizar dosis bajas de los medicamentos indicados con pequeños incrementos posteriores; usar la dosis mínima eficaz; evaluar periódicamente la necesidad del uso continuado de cualquier fármaco; valorar el perfil de sus efectos secundarios, y al cambiar uno por otro, dejar períodos intermedios entre ambos.

Habitualmente se utilizan como estrategia los agonistas o precursores de la acetilcolina (anticolinesterásicos), cuyo mecanismo de acción es la inhibición reversible de la acetilcolinesterasa central aumentando los niveles del neurotransmisor acetilcolina. En este grupo se destacan fármacos como la tacrina, el donepezilo (mucho menos tóxico), la rivastigmina, la galantamina, el metrifenato, etcétera.

Otras estrategias de intervención colinérgica propuestas son el empleo de nuevos agonistas muscarínicos pre y postsinápticos específicos de subtipos de receptores, los agonistas nicotínicos, el uso de los reforzadores de la acción colinérgica (citicolina, acetil-L carnitina y el alfa glicerofosfato), así como también el empleo de los liberadores de acetilcolina por activación de la despolarización (linopirdine), el cual refuerza específicamente la despolarización potásica y activa la liberación de acetilcolina, sin alterar la acetilcolina basal, de manera que no provoca depleción ni almacenamiento exagerado de este neurotransmisor. Además, estimula la liberación de dopamina y serotonina, que también son deficitarias en el cerebro de los pacientes con esta enfermedad.

Se han usado también otro grupo de medicamentos que actúan sobre el péptido Beta amiloide, como son los antiinflamatorios, los estrógenos y el factor de crecimiento nervioso. Igualmente se usan los agentes farmacológicos que mitigan o inhiben la peroxidación lipídica del tejido cerebral (agentes antioxidantes o agentes lazaroides) como el tirilazad; o también la L- deprenil (selegilina), que reduce el estrés oxidativo inhibiendo la monoaminoxidasa tipo B y la formación de radicales libres; las neurotrofinas, que estimulan enzimas antioxidantes y ejercen una acción neuroprotectora; los fármacos como el dantrolene, que atenúa la excitoxicidad e inhibe la liberación de calcio intracelular; y otros agentes como la fenitoína y el riluzole, los cuales inhiben la producción de glutamato presináptico al bloquear los canales de sodio, que es otra vía para impedir el mecanismo excitotóxico, y ha sido otra de las posibilidades ensayadas.

Como suplementos empleados se cita el folato (vitamina B9), que es esencial para la salud del sistema nervioso. En las personas con enfermedad de Alzheimer, se han encontrado altos niveles de hemocisteína y bajos niveles de folato y de vitamina B12. Él es el responsable de eliminar la hemocisteína de la sangre.

Los tratamientos más prometedores incluyen los suplementos antioxidantes, como la vitamina E, así como una hierba ampliamente utilizada en Europa para tratar la demencia que contiene flavonoides y mejora el flujo sanguíneo cerebral llamada *ginkgo biloba*, que no debe utilizarse si la persona toma medicamentos anticoagulantes o antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa.

Es importante citar también el tratamiento farmacológico de los síntomas no cognitivos más frecuentes. Es conveniente tratar sintomáticamente la psicopatología:

- La depresión: son de elección los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, no existiendo eficacia superior de unos sobre otros.
- La agitación y síntomas psicóticos: la elección del neuroléptico se decidirá en función de su perfil de efectos secundarios. Antipsicóticos tan potentes como el haloperidol tienen escasos efectos anticolinérgicos, pero un mayor potencial de producir acatisia y parkinsonismos, mientras que con los antipsicóticos de baja potencia como la tioridazina ocurre lo contrario. Se recomienda el uso de la risperidona o la olanzapina por sus escasos efectos extrapiramidales.
- Ansiedad: benzodiacepinas de vida media corta (lorazepam y oxazepam).
- Trastornos del sueño: clometiazol, tioridazina, tiaprida, zolpidem.

Summary

Dementia in Alzheimer’s disease: a comprehensive approach

The pathological substrate of the main dementia is composed of the following lesions: the diffuse and abundant neurofibrillar degeneration, the neuritic plaques and the abnormal deposit of amyloid substance in the brain, causing cerebral toxicity. Dementia in Alzheimer’s disease accomplishes a clinicotopographic pattern of characteristic cortical type. Its definitive diagnosis is anatomopathological, but a probable diagnosis based on the clinic and the neuropsychological evaluation can be established. There is no a concluding effective treatment for the cognitive deterioration of Alzheimer’s disease.

Key words: Neurofibrillar, neuritic, amyloid, cortical, anatomopathological, cognitive.

Referencias bibliográficas

1. Geldmacher DS, Whitehouse PS. Evaluation of dementia. N Engl J Med 1996; 335: 330-6.
2. Matias-Guiu, Galiano L. Epidemiología de las demencias. En: Neuroepidemiología. Descriptiva, analítica y metodología de ensayos clínicos. Barcelona: JR Proas; 1993.
3. Katzman R. Education and prevalence of dementia and Alzheimer´s disease. Neurology 1993;43:13-20.

López- Pousa S, Vilalta J, Llinás J. Manual de demencias.Barcelona:Prous Science;1996.

5. Selmes J, Antonie M. Vivir con la Enfermedad de Alzheimer. Madrid: Meditor; 1996.
6. Sellers MA, Pérez L, Cacabelos R. Evaluación neuropsicológica de la demencia senil en atención primaria. FMC 1997;4:150-73.
7. Ser T del, Peña J. Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia. Barcelona: J.R. Prous; 1994.
8. Ortín A. Conducta a seguir ante una demencia. Med Pract Clin 1997;2:151-9.
9. Costa M. Trastornos cognitivos en psicopatología. Barcelona: J.R. Prous; 1995.
10. Barry PP. Medical evaluation of demented patient. Med Clin North Am 1995;78:779- 93.
11. Rosenberg R. A causal role for amyloid in Alzheimer´s disease: the end of the beginning. Neurology 1993;43:851-6.
12. Coria F, Rubio I. Mecanismos moleculares en la enfermedad de Alzheimer. Rev. Neurol 1997;25 (1):50-4.
13. Martí-Massó JF. Enfermedades cerebrales de la vejez. Rev Neurol 1997;25(1):7.
14. Martínez-Lage JM. Perspectivas farmacoterapéuticas en la enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol 1997;25(1):63-9.
15. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (sem FYC). Demencias. Barcelona: Casanova; 1999.
16. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 4 ed. Atención Primaria (DSM-IV-AP). Barcelona: Masson; 1997.
17. García M, González A. Psicopatología y agentes biológicos. Barcelona: Masson; 1998.
18. First MB, Frances A, Alan H. Manual de diagnóstico diferencial del DSM-IV. Barcelona: Masson; 1996.
19. Friedland RP. Epidemiology, education and the ecology of Alzheimer´s disease. Neurology 1993;43:246-66.

Recibido: 26 de noviembre de 2004. Aprobado: 20 de enero de 2005.
Dr. *Víctor T. Pérez Martínez.* Calle H # 360 apto 14 entre 15 y 17, Vedado, municipio Plaza, Ciudad de

La Habana, Cuba. E mail: victorpm@infomed.sld.cu

[1]– Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Psiquiatría. Profesor Instructor.