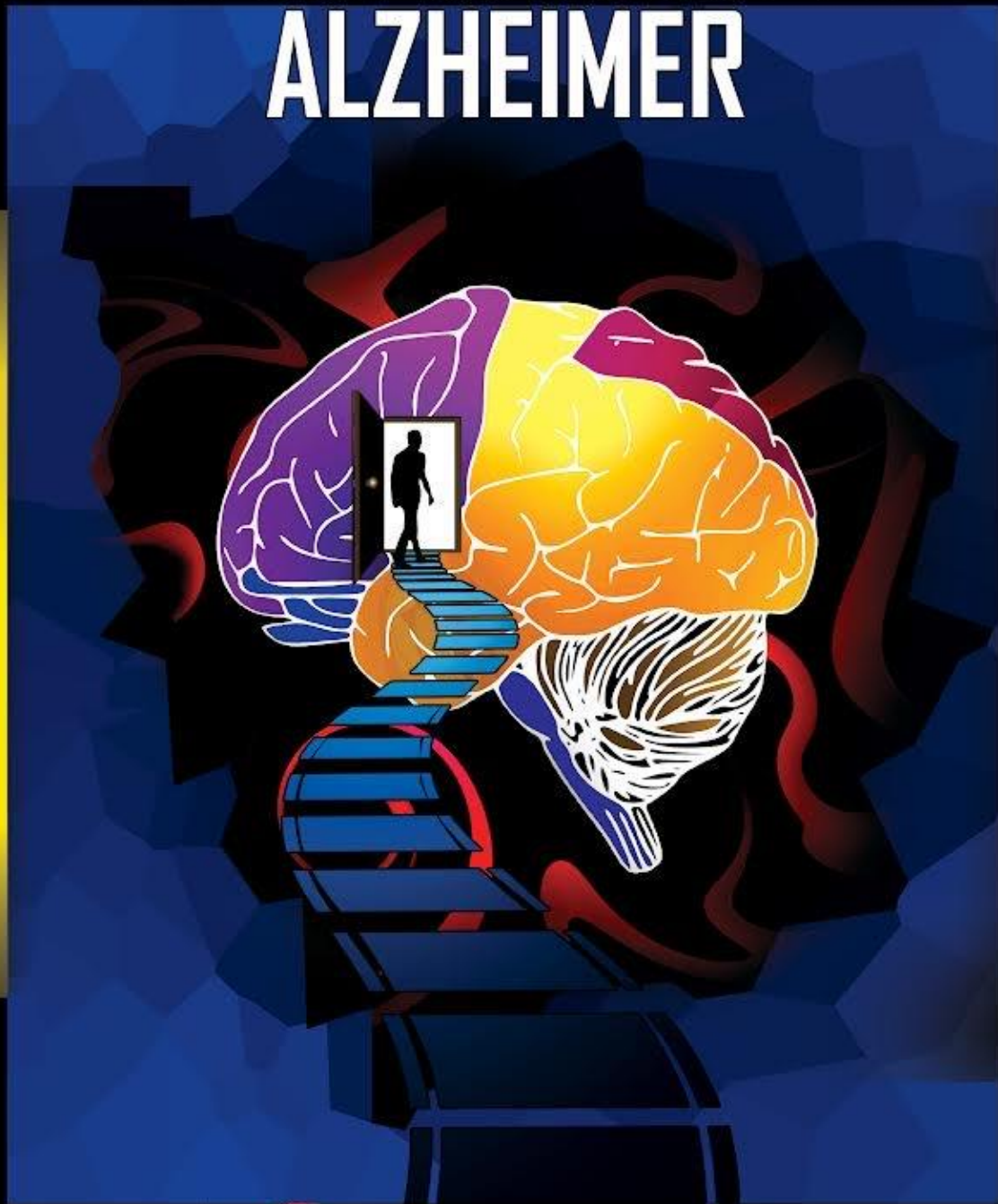


CUARTA EDICION

LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

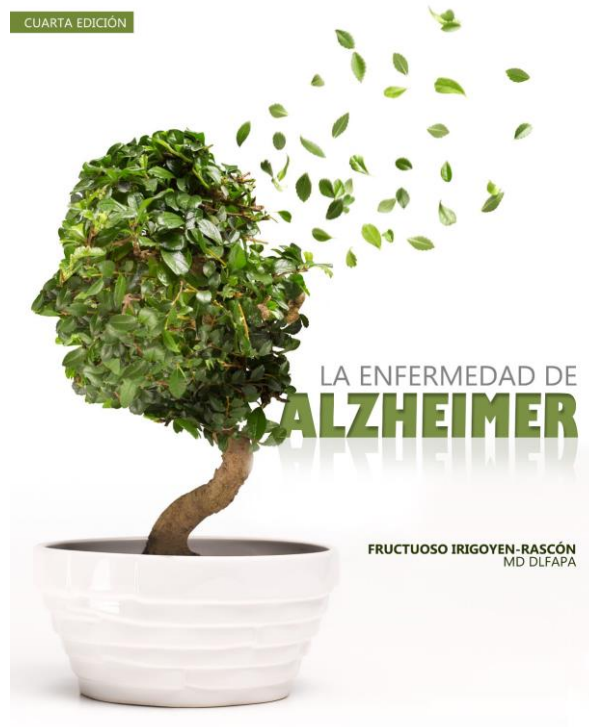


FRUCTUOSO IRIGOYEN MD

La Enfermedad de Alzheimer

Cuarta Edición

Fructuoso Irigoyen-Rascón MD DLFAPA



La Enfermedad de Alzheimer.

Cuarta Edición

Fructuoso Irigoyen-Rascón MD DLFAPA

Edición corregida y anotada por el autor.

© 2017 Derechos reservados de la obra por Fructuoso Irigoyen Rascón y Don Quixote Editions, McAllen, Texas.

© 2017 Queda prohibida la reproducción parcial o total de esta obra sin la autorización escrita del titular del derecho de autor, incluyendo los derechos registrados de los dibujos, diagramas y esquemas. Por lo tanto, está prohibido copiar el libro por cualquier medio o procedimiento, ya sea de reproducción gráfica, electrónica o informática sin permiso escrito del autor.

Las fotografías del doctor Alois Alzheimer en las páginas 10 y 13 son propiedad de Eli Lilly Germany y Eli Lilly USA.

Otras fotografías son propiedad del autor.

Diseño de la Portada: Saúl Irigoyen.

Esta edición fue revisada y anotada por el autor 2023.

Primera edición © 1995

Segunda edición (Kindle) © 2011

Tercera edición (Kindle) ©2016

Kindle isbn 13: 0-9709558-8-X isbn 10: 978-0-9798558-8-3

paperback isbn 13: 978-1521591314 isbn 10: 1521581318

Cuarta edición ©2023

isbn pendiente.

También por Fructuoso Irigoyen

Chá Okó (me duele mucho) Manuak de Propedéutica Médica en Rarámuri. Con Erasmo Palma. Universidad Autónoma de Chihuahua. 1986 y 2021.

Tarahumara Medicine, Ethnobotany and Healing among the Rarámuri of Mexico. (with Alfonso Paredes) University of Oklahoma Press, Norman, Oklahoma 2016.

Cerocahui, una Comunidad en la Tarahumara, 40 Años Después. Don Quixote Editions. McAllen, TX 2011.

Alzheimer's Disease, a Primer for Caregivers. Don Quixote Editions, McAllen, TX 2011.

Rarajípari, the Kick-ball Race of the Tarahumara Indians. Con Jesús Manuel Palma. Don Quixote Editions. McAllen, TX 2012.

Rarajípari, la Carrera de Bola Tarahumara. Con Jesús Manuel Palma. Don Quixote Editions. McAllen, TX 2012.

Santiago, el Hermano del Señor. Novela. Don Quixote Editions/Amazon, McAllen, TX 2014.

Historia de la Tarahumara. Don Quixote Editions/Amazon, McAllen, TX 2020

Don Quijote y su Diagnóstico, Don Quixote Editions. McAllen, TX 2

Nace Chihuahua, Gabriel Tepórame y Diego Guajardo Fajardo los Forjadores. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Ciudad Juárez 2019

ADVERTENCIA AL LECTOR

En 1995 publiqué la primera edición de *La Enfermedad de Alzheimer* (© Don Quixote Editions) la cual llegó a un buen número de hogares afectados por el flagelo conocido como enfermedad de Alzheimer. Aclaraba en esa edición, tal como lo hago ahora, que el librito se escribió sin tener ninguna pretensión de profundidad o precisión académica. Decía a los lectores que simplemente lo había escrito como respuesta a los familiares y amigos de mis pacientes los cuales me habían pedido que les recomendara materiales de lectura en español que pudieran ayudarles a entender la enfermedad de Alzheimer y sus causas. Aunque casi diez años después han surgido muchas nuevas fuentes de información en castellano y otros lenguajes, creo que el presente trabajo continúa siendo de utilidad, especialmente cuando lo he actualizado y corregido extensamente.

Lo anterior es decir que el libro está escrito en español es muy importante ya que según datos de la Alzheimer's Association los hispanos sufren la enfermedad de Alzheimer y otras demencias con una frecuencia 1 1/2 mayor que los de raza blanca. Según la misma fuente en los Estados Unidos 13% de los hispanos mayores de 65 años la padecen.¹

Como también lo declaraba en las ediciones anteriores, el material que presento aquí está basado en parte en estudios y publicaciones de los cuales doy pertinente cuenta y crédito en su debido lugar; sin embargo debo advertir al lector que una buena parte del mismo se ha originado también en mi propia experiencia. Trato pues, de abordar no sólo el estado actual respecto a la especulación científica sobre la enfermedad y sus causas, sino también de compartir con el lector una serie de observaciones y consejos prácticos que les pueden ser útiles en el difícil manejo de estos pacientes. La investigación ha avanzado en forma meteórica durante los últimos años y, aunque está comenzando a rendir frutos prácticos, también ha creado más confusión —lo que era de esperarse al abordar una tarea tan complicada como es el intentar comprender el funcionamiento *mismo del cerebro humano*. Espero pues que la información aquí presentada contribuya a despejar un poco tal confusión y abra una ventana de esperanza para los pacientes y sus familiares.

En esta edición revisada y actualizada en español se presentan fotografías del doctor Alzheimer solo, con su familia, de su primera paciente y con sus colegas en el hospital donde trabajaba, como homenaje al doctor Alois Alzheimer. Estas fotografías se publican con

permiso de Lilly America y Lilly Alemania. Estoy muy agradecido por su ayuda en obtener este permiso con Rubén Garza y Roe Shahr de este lado del océano y con Liisa Kivimaeki de *Lilly Deutschland GmbH* en Alemania. También en Alemania, gracias a Margarete Przybylla de la Casa de Alzheimer en Markbreit por su ayuda en conseguir los permisos correspondientes.

Asimismo expreso aquí mi agradecimiento a Novartis Pharmaceuticals por su apoyo en la publicación de la primera edición en inglés y al Dr. Lawrence Gelman y Doctors Hospital at Renaissance de Edinburg Texas por su apoyo a la de la segunda edición en inglés.

Debo reconocer a el Centro de Educación de Geriátría del Sur de Texas de el Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en San Antonio y a la *Alzheimer's Association* por haberme incluido en varias presentaciones particularment las relativas al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en los Simposios Educativos de 2013 en McAllen/Edinburg y 2015 en Brownsville. Para preparar esas presentaciones hube de revisar tópicos que ahora se reflejarán también en este libro. Nuevamente a Novartis por la preparación de un DVD respecto a Exelon Patch® y el manejo de la enfermedad de Alzheimer.² Otras presentaciones dependientes del Behavioral Hospital at Renaissance and Doctors Hospital at Renaissance también contribuyeron al mismo fin.

Finalmente, esta cuarta edición aparece publicada tanto en nuestra colección en Don Quixote Editions/Amazon y Kindle ebook y ahora por la Escuela de Medicina y Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Chihuahua en su plataforma electrónica. Para esta publicación quedo endeudado con la Ingeniera Nancy Barraza Rivera y el doctor César R. Aguilar Torres, ex Secretario de Extensión y Difusión de dicha institución.

Fructuoso Irigoyen Rascón MD DLFAPA
McAllen, Texas
Estados Unidos de América.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La *enfermedad de Alzheimer* (pronunciado als-jáimer) es una enfermedad degenerativa y progresiva del cerebro la cual afecta la función cognitiva y la conducta, y que se presenta especialmente en personas de edad avanzada. La enfermedad produce un trastorno o *síndrome clínico* definido que se caracteriza por pérdida de la memoria, deterioro del raciocinio y de la personalidad y que generalmente se acompaña de alteraciones de la conducta. Conforme a que la enfermedad avanza, la pérdida de la memoria se acentúa y el enfermo se desorienta en el tiempo y el espacio. Después aparecerán episodios de delirio, comportamiento agresivo, depresión, problemas motores e imposibilidad de expresarse y de vivir independientemente. Eventualmente el deterioro neurológico evoluciona produciendo convulsiones y coma. Por último, sobreviene la muerte (precipitada generalmente por padecimientos agregados que, por así decirlo, se aprovechan de la debilidad de el o la paciente para acabar con él o ella).

La enfermedad de Alzheimer afecta actualmente a más de 5 millones de personas en los Estados Unidos y se calcula que afectará a más de 13 millones para 2050.

Todavía existe una controversia teórica —especialmente tratándose de las formas leves y las de aparición tardía de la enfermedad— por la cual se discute si es ésta realmente una enfermedad o tan sólo se trata de cambios "*normales*" producto del deterioro por envejecimiento de las estructuras cerebrales.³ De hecho en la práctica tal debate carece de importancia puesto que es la *severidad de los síntomas*, más que las consideraciones teóricas, lo que lleva a los pacientes o a sus familiares y cuidadores a buscar tratamiento.⁴ En efecto, desde que Alois Alzheimer reportó por vez primera el padecimiento que lleva su nombre ⁵ el progreso del conocimiento sobre el mismo ha aumentado con una magnitud tal que se podría formar una biblioteca con todos los datos acumulados. Aún así las víctimas de la enfermedad y sus familias siguen sufriendo lo mismo que en los tiempos del doctor Alzheimer.



Fig. 1 Doctor Alois Alzheimer

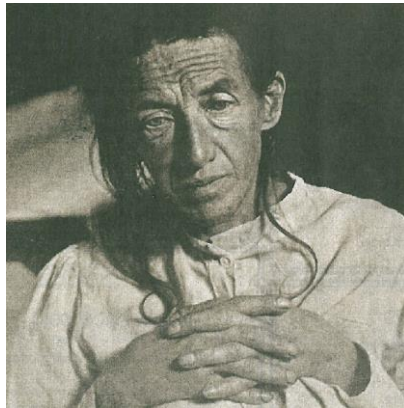


Fig. 2 Augusta, Primera paciente diagnosticada con la enfermedad de Alzheimer.

SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD

Los pacientes con la enfermedad de Alzheimer desarrollan el *síndrome⁶ clínico* conocido como *trastorno neurocognitivo debido a la enfermedad de Alzheimer*,⁷ o demencia del tipo Alzheimer,⁸ Este nombre sirve para distinguirlo de otros padecimientos como son el *trastorno neurocognitivo vascular*,⁹ la enfermedad de Korsakoff (o demencia alcohólica), el *trastorno neurocognitivo parkinsoniano*, el *trastorno neurocognitivo fronto-temporal*, la enfermedad de Pick, la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, la corea de Huntington, el *trastorno neurocognitivo del SIDA* y algunos otros más. Sin embargo como el término *trastorno neurocognitivo debido a la enfermedad de Alzheimer* es un tanto engorroso, a lo largo de este texto he preferido usar llanamente **enfermedad de Alzheimer**.

La clasificación diagnóstica DSM5¹⁰ define *trastorno neurocognitivo* como el deterioro cognitivo en uno o más de ciertos "*dominios cognitivos*" incluyendo el de la atención compleja, funcionamiento ejecutivo, aprendizaje y memoria, lenguaje, percepción y motricidad, y cognición social. En palabras más simples el cuadro incluye defectos cognitivos que incluyen el deterioro de la memoria¹¹ y trastorno del lenguaje, deterioro de la habilidad para efectuar actividades motoras aun cuando se tenga una función motriz intacta, incapacidad de reconocer o identificar objetos aun cuando la función sensorial permanezca intacta, y decaimiento de la "*función ejecutiva*" (la cual supone, por supuesto, el deterioro de facultades como son la planeación, organización, formación de secuencias y abstracción)¹² DSM requiere también que el cuadro sintomático represente un deterioro franco respecto a un estado previo de mejor funcionamiento.¹³ Nótese que para establecer el diagnóstico de *Trastorno Neurocognitivo debido a la enfermedad de Alzheimer* la alteración en el "*dominio*" que abarca memoria y aprendizaje continúa siendo esencial.

Los pacientes presentan inicialmente síntomas vagos y de alguna manera triviales: se tornan olvidadizos y tienen problemas para recordar algunas cosas. Particularmente lo que ocurrió ayer u hoy por la mañana. Poco después repetirán una y otra vez la misma pregunta y tendrán dificultad para encontrar la palabra adecuada para describir o pedir algo que necesiten.

En esta etapa muchas veces se deberá decidir si la persona todavía puede conducir un automóvil. La evaluación de la que depende un fino balance entre la autonomía de la persona y la seguridad pública en

muchos casos es difícil y puede necesitar ser asistida por un especialista.¹⁴

Relativamente temprano en el curso de la enfermedad, los pacientes comenzarán a tener problemas para desarrollar un plan de acción o seguirlo, o resolver problemas cotidianos. Pagar las cuentas o seguir una receta de cocina se vuelven tareas difíciles. Para este tiempo se notará que muchas labores que comienzan son abandonadas sin completarlas. Los problemas para llegar en automóvil a algún lugar aumentan. La persona se puede perder en el camino. Ya tienen en esta etapa **problemas para encontrar palabras y para continuar una conversación** que han comenzado.

Seguirá entonces aquello que muchos ven como una característica típica de la enfermedad, el poner cosas donde no van, donde no pertenecen. "*Un zapato en el refrigerador*". La pérdida de objetos —que probablemente comenzó mucho antes— se vuelve repetitiva y constante. A esta altura del padecimiento el paciente tiende a aislarse y a limitar mucho sus actividades.¹⁵

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por un comienzo gradual y un deterioro progresivo y continuo. Este curso la diferencia del *trastorno neurocognitivo* vascular que, por lo general, se presenta abrupta y repentinamente y después avanza a saltos. El curso típico de la enfermedad vascular hace algunas veces parecer que el estado del paciente se deteriora de un día para otro y, en efecto, tales "*saltos*" representan en muchos casos la aparición de un nuevo infarto cerebral que se añade a los ya presentes.¹⁶ Además del comienzo y curso diferentes, la enfermedad vascular suele acompañarse de signos y síntomas neurológicos focales ¹⁷ y de evidencia radiológica de infartos múltiples en la corteza cerebral o en la sustancia blanca subcortical. Es necesario señalar que a veces sucede que un paciente con un *trastorno neurocognitivo* que seguía el curso lentamente progresivo de la enfermedad de Alzheimer de pronto presente un deterioro abrupto, el cual sugerirá la adición de un fenómeno vascular o, al revés, un paciente que comenzó su padecimiento con el curso típico de la enfermedad vascular continúa después con un desarrollo lento y sostenido de su enfermedad, más característico de la enfermedad de Alzheimer.

Independientemente del tipo de trastorno neurocognitivo o de su causa, en las etapas más avanzadas algunos problemas específicos se presentan frecuentemente. Conocidos por sus siglas en inglés como BPSD,¹⁸ el más común de ellos es la apatía,¹⁹ la cual se presenta muchas veces en forma temprana y tiende a persistir hasta la muerte del paciente. Como el nombre lo indica, estos pacientes pierden el interés en hacer

cosas, es difícil moverlos; tienden a estar aislados de los demás, sentados en un rincón...

El siguiente problema en frecuencia es probablemente la desinhibición, con agitación y hostilidad. Sigue a éste —y probablemente muchas veces aparecerá en combinación con la agitación— la presencia de síntomas delirantes, el paciente piensa que alguien le ha robado; que su cónyuge le es infiel; que las personas no son quienes dicen ser, ecétera. La depresión es también muy común, y se ve más en personas con antecedentes familiares o personales de esta enfermedad. La agitación es más común en las etapas más avanzadas de la enfermedad.²⁰



Fig 3. El doctor Alzheimer con su esposa Nathalie, sus hijas Gertrude y Marie y su hijo Hans.



Fig. 4 El doctor Alzheimer con sus colegas en la Königlichen Psychiatrischen Klinik de Munich. Con su bata Blanca, el doctor Emil Kraepelin.

¿Qué pasa en el cerebro de la persona con la enfermedad de Alzheimer?

FISIOPATOLOGÍA

Se han descrito un número importante de cambios que afectan en forma difusa al cerebro de la persona que padece la enfermedad de Alzheimer: produciendo primero degeneración y luego atrofia.²¹ De estos cambios se derivan las lesiones clásicas halladas en el material de biopsias y autopsias entre los cuales se encuentran principalmente las placas amiloides y las marañas neurofibrilares que describiera el doctor Alzheimer y que mencionaremos en detalle más adelante.

Un avance reciente, que considero de gran interés, es el logrado por Rudolph Tanzi y Doo Yon Kim consistente en producir en el laboratorio de cultivo de tejidos células cerebrales con los cambios típicos de la enfermedad de Alzheimer.²²

Sin embargo, los científicos han estudiado también un número de cambios bioquímicos y anatómicos relativamente mejor localizados en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Mencionaré aquí únicamente algunos de ellos que me parece que tienen una particular importancia. El primero es un cambio anatómico en el que algunos especialistas han creído ver el origen de los problemas *tempranos* de memoria en la enfermedad de Alzheimer; el segundo y tercero, de naturaleza bioquímica, han servido de justificación teórica para algunos de los tratamientos que han surgido para la misma enfermedad.

Se ha observado que la capa de células piramidales (CA-3) del hipocampo es particularmente afectada por el envejecimiento.²³ Esta capa constituye el área principal de captación de los corticosteroides en el cerebro. Los corticosteroides, a su vez, regulan las defensas contra el estrés. Por ello, algunos investigadores ven en este cambio la explicación de algunas características del funcionamiento cerebral en las personas de edad: desde los cambios en el patrón electroencefalográfico del sueño hasta las alteraciones de la memoria características de la senectud y de la enfermedad de Alzheimer.²⁴

Debemos notar que es en el hipocampo y particularmente en el área conocida como *corteza entorrinal*, donde se piensa que comienzan los cambios anatómicos y bioquímicos característicos de la enfermedad de Alzheimer. Algunos científicos han determinado que es ahí donde se

encuentra el centro de la memoria, responsable de convertir las memorias recientes en memorias de largo plazo las cuales serán entonces almacenadas en otras partes del cerebro.²⁵

La segunda alteración con importancia práctica y que aparece en forma relativamente temprana en la enfermedad de Alzheimer, consiste en que las vías nerviosas colinérgicas, que se proyectan desde el cerebro basal anterior hacia la corteza cerebral y el hipocampo, se deterioran de una manera relativamente selectiva y ocasionan una deficiencia de acetilcolina en la corteza.²⁶ Algunos investigadores atribuyen a este deterioro las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer inicial o moderada.²⁷ Este hallazgo ha llevado a desarrollar drogas como la tacrina, el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina que poseen una acción inhibitoria de la acetilcolinesterasa en el sistema nervioso central y que por ello pueden detener el progreso de la enfermedad —o al menos de sus síntomas— al hacer disponible más acetilcolina para la función de la corteza cerebral.

El tercer cambio se deriva de que ya entendemos mejor, en salud y enfermedad, la función del *glutamato* —un neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central— y de sus receptores en la corteza cerebral. Este conocimiento nos ha permitido explicar la relación de algunos de los mecanismos químicos subyacentes en los procesos del aprendizaje y la memoria. Especialmente los receptores del glutamato conocidos como NMDA se han relacionado con esas funciones mentales: por su dependencia en la diferencia de voltaje en la membrana neuronal para impedir o permitir la entrada de calcio a la célula.

Estos receptores son idóneos para localizar en ellos la acumulación de memorias porque ya sea están “*prendidos*” (on) o “*apagados*” (off) como si fueran *chips* de una computadora. Por otra parte la activación excesiva o anormal por el glutamato puede conducir a una entrada excesiva de calcio en la célula causando primero una dificultad en su funcionamiento y después la muerte de la célula. Por ello, la *memantina*, medicamento que actúa sobre este receptor, se ha convertido en un importante agente del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

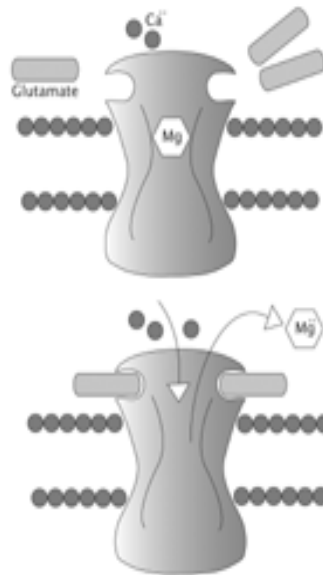


Fig. 5 El receptor NMDA de glutamato. En estado de reposo el magnesio actúa como tapón en el canal de calcio. Al cambiar el voltaje el magnesio se desaloja y el calcio fluye hacia el interior de la célula.

En los últimos años se ha destacado la importancia de un tipo de trastorno neurocognitivo caracterizado por alucinaciones visuales, problemas cognitivos fluctuantes, parkinsonismo espontáneo y reacciones exageradas a los medicamentos antipsicóticos. Se le ha llamado *Demencia* (en DSM5 *trastorno neurocognitivo*) de **Corpúsculos de Lewis** porque los síntomas aparecen asociados a la presencia de estos corpúsculos de inclusión dentro de las neuronas del tallo y la corteza cerebral.²⁸ Los corpúsculos de Lewis son idénticos a los que hasta hace pocos años se habían considerado característicos de la enfermedad de Parkinson. Ahora se sabe que tales corpúsculos se encuentran en 15 a 20% de todos los casos de *trastorno neurocognitivo*. Algunas consecuencias prácticas se derivan de esta información: la relación entre la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson es tal vez más cercana de lo que pensábamos y la de que se debe ser muy cuidadoso al utilizar medicación antipsicótica en aquellos pacientes que parezcan tener las características clínicas del trastorno neurocognitivo con corpúsculos de Lewis.

Los cambios básicos: placas amiloides y marañas intracelulares.

Ya hemos mencionado que el doctor Alzheimer fue el primero en describir las placas amiloides y las marañas intracelulares; ahora revisaremos lo que se ha descubierto más recientemente respecto a estos cambios típicos de la enfermedad de Alzheimer. Se pensaba que estas placas o bien tan sólo ocupaban el lugar de las células que habían muerto o bien se les imputaba un papel causal en la enfermedad. Pero algunas personas pueden tener abundantes placas y no desarrollar la enfermedad, o tener las placas muchos años antes de que ésta se desarrolle.²⁹ Los estudios del doctor Dennis Selkoe y otros han logrado dilucidar cómo es que los péptidos amiloides dañan las células cerebrales:³⁰ existe una proteína llamada PPA (*Proteína Precursora del Amiloide*) que se inserta en la pared celular y genera hilos de amiloide los cuales enzimas llamadas secretasas cortan en fragmentos que quedan libres fuera de las neuronas. Estos fragmentos a su vez se consolidan y forman las placas amiloides. Soelke y sus colaboradores han propuesto que más que las placas o los mismos hilos amiloides son los "*oligómeros*" es decir varios hilos amiloides unidos los que causan el daño celular y por ende la enfermedad. Aunque no todo el mundo la acepta, esta teoría llamada de "*la cascada amiloide*", tiene mucho sentido y ha permitido comenzar a desarrollar medicamentos que puedan actuar sobre la PPA y, todavía mejor, sobre las secretasas.³¹

La otra contribución del doctor Alzheimer al conocimiento de la patología de la enfermedad fue la descripción de las marañas que se encuentran dentro de las células. También respecto a estas ha habido importantes avances, particularmente emanados de las investigaciones de los doctores John Trojanoski y Virginia Lee. Las famosas marañas están formadas por una proteína llamada *tau*, o mejor dicho, las marañas de hecho están formadas por una forma anormal de esa proteína. La proteína tau se encuentra normalmente adherida a los microtúbulos mediante los cuales la neurona transmite la información y se postula que sirve para brindarle a estos apoyo y estructura. Los autores mencionados notaron que la tau de personas que habían muerto con la enfermedad de Alzheimer se encontraba fosforilada en exceso. Esto causa que la proteína tau se despreque de los túbulos con lo cual la actividad neuronal se ve afectada seriamente. Como en el caso de las placas amiloides, los nuevos descubrimientos respecto a la proteína tau inspiran ahora la búsqueda de nuevos remedios; en este caso se trata de encontrar sustancias que puedan detener la fosforilización excesiva de la proteína tau.³²

HISTORIA CLÍNICA Y ESTUDIOS NEUROPSIQUIÁTRICOS

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer **continúa siendo una tarea clínica**, por ello una *historia clínica detallada* es el elemento más importante para su diagnóstico. Esta debe de incluir tanto las declaraciones subjetivas del paciente como las observaciones hechas por personas de su familia y quienes hayan tenido que ver con su cuidado. En muchos casos el expediente médico general revelará que el paciente, ya tiempo atrás, se quejaba con su médico familiar de problemas incipientes de memoria y confusión. Estos datos adquieren importancia pues permitirán, en algunos casos, datar el inicio de la enfermedad mucho tiempo antes de que nadie hubiera presentado la aparición del terrible espectro de la enfermedad de Alzheimer. Algunos de los factores de riesgo que se analizan más adelante fueron encontrados al revisar retrospectiva y cuidadosamente el historial médico de los pacientes. Como veremos después, también es importante investigar los antecedentes respecto a otras enfermedades psiquiátricas que el paciente haya sufrido y particularmente la presencia o ausencia de casos de enfermedad de Alzheimer en su familia.

Una buena historia clínica siempre contendrá un examen del estado mental. Este documentará el estado de la conciencia: ¿está el paciente enteramente conciente, obnubilado, estuporoso o bien letárgico? Orientación: en el **tiempo**: ¿sabe el día, mes, año, estación?; **lugar**: ¿sabe dónde se encuentra, ¿dónde vive? ¿en que país, estado y ciudad está? ¿sabe si está en el hospital, el consultorio, su casa? **persona**: ¿sabe quién es él mismo, con quién está hablando? ¿conoce los nombres de sus familiares? y **situación**: ¿está conciente el paciente de su propio estado actual? ¿sabe que está enfermo? ¿qué está pasando en su vida? ¿por qué es sujeto de esta investigación?).

¿Exhibe el paciente un afecto inapropiado? ¿está alerta o distraído? ¿parece confuso, perdido, ído? ¿está deprimido, excitado? ¿parece regresivo y se comporta como un niño? ¿está preocupado? o ¿disimula y pretende que todo está bien?

La memoria se examina en varias modalidades: la remota (que ordinariamente es la última que se pierde), cosas que pasaron hace ya tiempo; personas que —*ille tempore*— tuvieron importancia en la vida del paciente; fecha de nacimiento y lugar del mismo; eventos históricos significativos. La memoria reciente (que yo divido en intermedia y reciente): ¿qué desayunó hoy? ³³ ¿cómo llegó al lugar en donde estamos?

etcétera. Se examinará también en esta sección el poder de concentración y la memoria anterógrada, es decir la capacidad de aprender información nueva y retenerla. Para esto, se utilizan las series de siete o de treses (se pide al paciente que reste siete de cien, y luego, que continúe substrayendo siete de cada residuo. Si el paciente no puede seguir estas instrucciones, se le pedirá entonces que reste tres de veinte). Una prueba alternativa consiste en pedirle al paciente que intente deletrear una palabra común; primero en el orden usual, luego al revés (m-u-n-d-o, o-d-n-u-m). También se verá si el paciente puede retener, por cinco minutos, los nombres de tres objetos comunes que se le mencionan pidiéndosele que los recuerde.

Su pensamiento, juzgado por su expresión tanto verbal como no verbal, ¿tiene un contenido normal? O... ¿está éste empobrecido? (los tópicos de que habla son pocos; no parece saber que pasa en el mundo; contesta a las preguntas con frases cortas o monosílabos; confecciona historias para ocultar que sufre de grandes *lagunas de memoria*; acude a "frases hechas", por ejemplo, "¡oh sí!, así es, ya me acuerdo" o a estereotipos de cortesía: "¡oh yo muy bien!.. ¿y usted?" los cuales no son sino artificios usados para ocultar vacíos de pensamiento o memoria).

Cuando se le propone un problema sencillo, el paciente elude el resolverlo, —o bien, trata y no puede. Si se le pide que interprete un dicho o proverbio a veces podrá hacerlo (abstracción); pero el individuo con enfermedad de Alzheimer será cada vez más concreto y simple en proporción directa al avance de su deterioro mental.

Otra prueba muy útil es la consistente en pedirle al paciente que siga una sencilla instrucción de tres pasos (1: tome esta hoja de papel; 2: dóblela por la mitad y 3: colóquela sobre la mesa).

Generalmente también se explorará en esta parte del examen la presencia de problemas con la memoria visual y habilidad de construcción visual-espacial pidiéndole al sujeto que copie en una hoja de papel un modelo (por ejemplo dos polígonos intersectándose) o, un modelo algo más complejo, como el dibujo de Rey-Osterrieth que dará mucha información importante.

Finalmente, el clínico estimará que tan apropiado es el juicio del paciente, es decir, su habilidad para tomar decisiones racionales.

La prueba neuropsiquiátrica más sencilla y probablemente más útil es precisamente un *estado mental estandarizado*. Pruebas como las mencionadas en el párrafo anterior se califican y se traducen en un número de puntos (generalmente treinta es una puntuación perfecta y

menos de 25 indica que ya hay un problema serio) lo que permite apreciar qué tan severo es el deterioro global de las funciones cognitivas del paciente.

Una prueba también muy sencilla y útil es la de pedirle al paciente que dibuje una carátula de reloj indicando una hora específica, por ejemplo las cuatro cuarenta y cinco. El clínico y el investigador podrán apreciar el deterioro progresivo reflejado en los dibujos cada vez más imprecisos e incompletos.

Algunos estudios neuropsiquiátricos más complejos pueden servir para precisar el grado de avance de la enfermedad de Alzheimer; evaluar síndromes específicos (por ejemplo la enfermedad de Pick) y, ocasionalmente, para detectar fenómenos añadidos causados por algún otro factor.

Existe un buen número de escalas para evaluar el deterioro neurocognitivo. Las más populares son la *Dementia Rating Scale* (Mattis, 1988),³⁴ la *Escala de Demencia de Blessed*, la *Escala de Deterioro Progresivo*, la *Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)* y otras. El uso de estas escalas es especialmente importante cuando se estudia la eficacia de medicamentos u otros tratamientos.

Como la DSM5 establece que para dar a un paciente el diagnóstico de trastorno neurocognitivo se requiere deterioro en **uno o varios dominios** psicológicos —ver arriba— los estudios neuropsiquiátricos dirigidos a evaluar esos dominios seguramente adquirirán una renovada importancia en un futuro cercano.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE.

La tomografía axial computarizada (CAT SCAN o TAC) y la resonancia magnética nuclear (MRI), pueden demostrar, en un gran número de casos, diversos grados de atrofia cerebral.

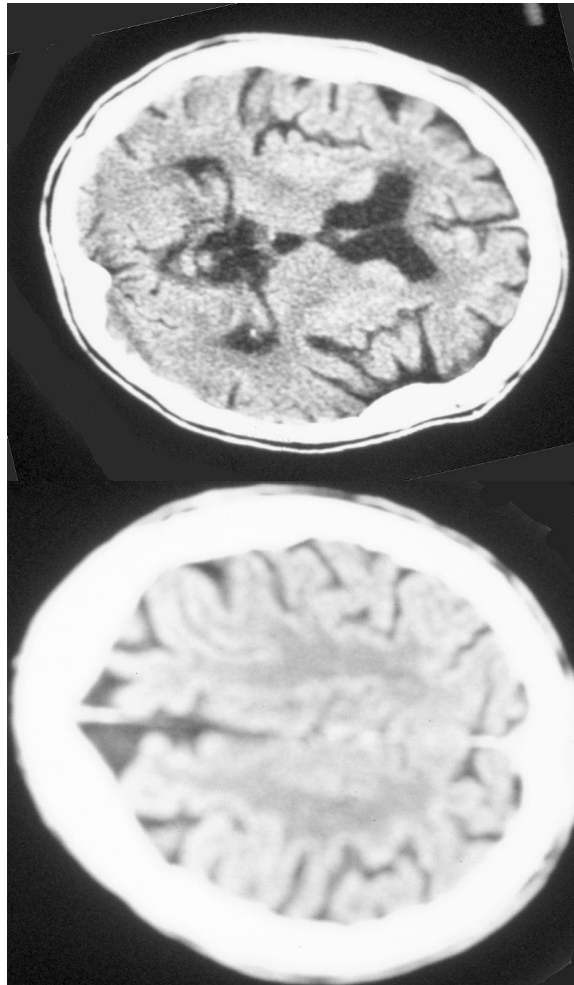


Fig 7. Enfermedad de Alzheimer (CAT Scan).

La atrofia se manifiesta por la presencia de un pronunciamiento de los surcos entre las circunvoluciones cerebrales y el aumento de tamaño de los ventrículos cerebrales (ver esquemas y fotografías). No es raro, sin embargo, encontrar algunos pacientes que padeciendo una enfermedad de Alzheimer avanzada resultan con una imagen radiológica o magnético-nuclear "*normal*".³⁵

Estos estudios tienen una gran importancia para detectar enfermedades que pueden simular la enfermedad de Alzheimer, ya que

algunos de ellas son curables, como la hidrocefalia con presión normal, la depresión, tumores y otros padecimientos.

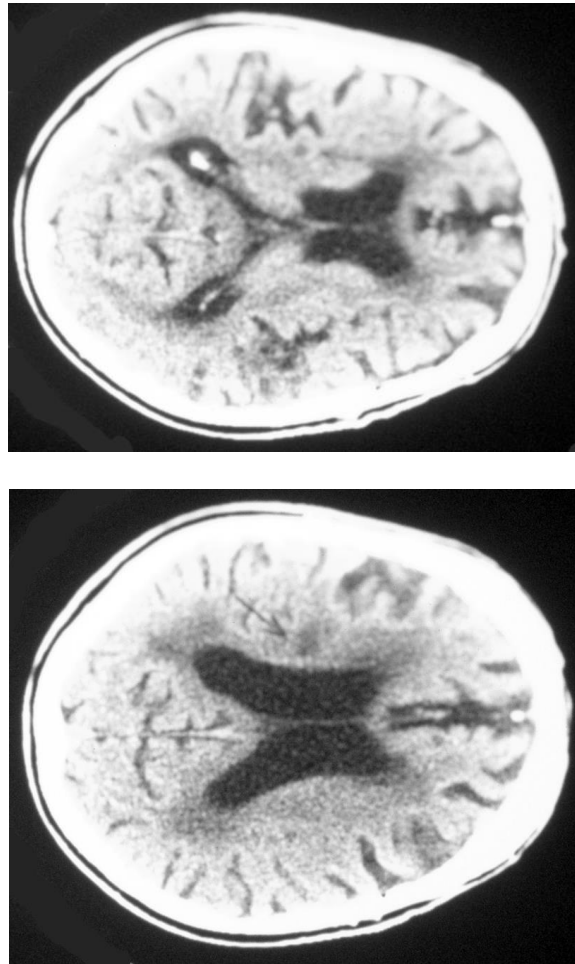


Fig. 6. Enfermedad vascular

En muchos centros médicos se dispone de la tecnología SPEC-SCAN (tomografía de emisión de un solo fotón) la cual permite visualizar no sólo la estructura sino también el funcionamiento de la corteza cerebral³⁶ pudiéndose observar defectos de funcionamiento relacionados con los síntomas de la enfermedad de Alzheimer aun antes de que estos puedan determinarse por el CAT SCAN o MRI.³⁷ Observaciones todavía más completas y detalladas pueden hacerse con el PET SCAN (tomografía por emisión de positrones); pero, aunque esta tecnología es cada vez más accesible a la práctica clínica, todavía muchos lugares no cuentan con ella. Otro avance importante ha sido el desarrollo del MRI funcional que permite observar no solo la estructura sino la función del cerebro. También es este último todavía un instrumento de investigación aunque creemos que pronto se le verá en centros médicos y hospitales ordinarios.

Un avance significativo en el estudio y comprensión de lo que ocurre en el cerebro de una persona con la enfermedad de Alzheimer ha sido el uso de medios de contraste que adhiriéndose a las placas amiloides permiten estudiar su distribución y su evolución. El primer medio de este tipo que apareció fue el *Compuesto Pittsburgh B* ³⁸ un colorante radioactivo que se adhiere al amiloide y se puede ver en el PET Scan. Después vendría el *florbetapir* que se usa ya, con ciertas restricciones, en muchos centros clínicos.³⁹

Aunque no existe un examen de laboratorio clínico específico para diagnosticar la enfermedad de Alzheimer, algunos exámenes de laboratorio, relativamente sencillos y baratos, permiten diagnosticar y tratar efectivamente padecimientos que a veces se presentan con síntomas neurocognitivos. Entre ellos se encuentran el hipotiroidismo, la toxicidad de algunos medicamentos, la deficiencia de vitamina B12, y la sífilis. También comienzan a generalizarse los exámenes que pueden indicar una susceptibilidad a la enfermedad como es el del APOE ϵ -4 (ver más adelante Factores de Riesgo)

El examen microscópico de tejido cerebral procedente de biopsias y autopsias de pacientes con enfermedad de Alzheimer permite demostrar directamente la existencia de los cambios histológicos característicos de la enfermedad: placas seniles, marañas neurofibrilares, degeneración gránulo-vascular, pérdida neuronal, gliosis de los astrocitos, y angiopatía amiloide. Sin embargo, como se comprenderá fácilmente, no es posible hacer biopsias de cerebro sólo para confirmar si una persona tiene o no la enfermedad de Alzheimer.⁴⁰ Este procedimiento es invasivo y podría causar daños irreparables al paciente. A pesar de que en la actualidad el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer ya no es más un diagnóstico de exclusión,⁴¹ su confirmación patológica, con el 100% de certeza, se reserva todavía en la mayor parte de los casos para la autopsia.

NI TODO LO QUE BRILLA ES ORO; NI TODAS LOS TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS SON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

La familia llevó a L., un hombrachón de unos 90 años de edad, a una de las clínicas mas famosas del mundo para un reconocimiento completo. El reconocimiento era necesario porque L. había tenido en años anteriores un cáncer de la próstata y su cita de seguimiento se hacía ya necesaria. Un número enorme de exámenes y especialistas después, la familia oía al médico coordinador del reconocimiento señalar que no habia indicios que sugirieran una recurrencia del cáncer. Entonces la familia le preguntó al doctor que si qué se podía hacer con el problema de su memoria y orientación. El médico les explicó que esos eran problemas "*normales*" para su edad y, tal vez pensando más en la familia que en el paciente, les recomendó que a su vuelta a Texas le consiguieran un *psiquiatra* que "*manejara el caso*". En efecto, dediqué la primera sesión mas a intentar disipar la ansiedad de la familia que a valorar la condición de L. Lo que oí de ellos era una descripción típica —casi de libro— de un paciente con enfermedad de Alzheimer. Durante la segunda sesión —unos días después— pude sin embargo observar algunos detalles que me llevaron a profundizar más en el examen de L.: su pantalón estaba orinado y su cara y postura eran típicamente parkinsonianos. Un somero examen neurológico —no tan exhaustivo como el que, supongo, L. había tenido en la clínica— me reveló además otros signos neurológicos menores. Ordené entonces un MRI de la cabeza. El estudio (reproducido aqui) demostró un enorme tumor que extirpado por el neurocirujano resultó ser benigno. A pesar de la mejoría de algunos de los síntomas neurocognitivos, desafortunadamente para este paciente, otros daños producidos por la presión sostenida del tumor sobre su cerebro, fueron irreversibles.

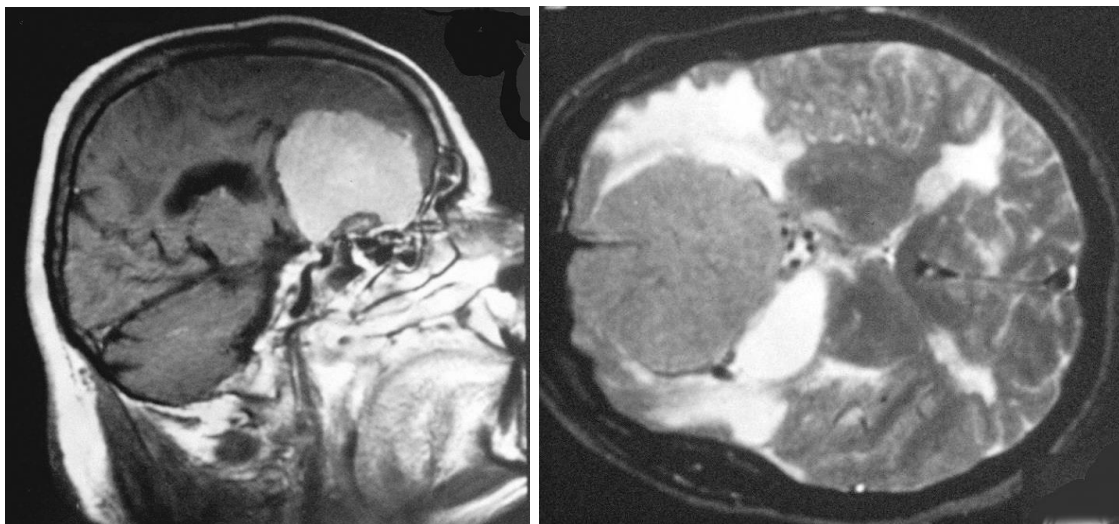


Fig. 8 Tumor cerebral.

FACTORES DE RIESGO.

Los factores de riesgo para los cuales se ha establecido un papel causal en la enfermedad de Alzheimer son la edad, la historia familiar de enfermedad y la genética de la misma.⁴² Enfocando su atención en aquellas poblaciones que presentan mayor incidencia de la enfermedad, los investigadores esperan descubrir factores de riesgo adicionales. Otro objetivo, tal vez más importante, de estas investigaciones es identificar factores, si los hay, que protejan contra la enfermedad. Algunos de los estudios incluyen el examen post-mortem de cerebros de personas que vivieron hasta una edad avanzada y que no desarrollaron la enfermedad, los cuales los investigadores comparan con los de aquellas que sí la desarrollaron.⁴³ A continuación discutiremos los factores de riesgo más comunes y mejor conocidos.

• EDAD.

La edad es el factor de riesgo que, por supuesto, se ha establecido con mayor certeza. Conforme la persona envejece, el riesgo de sufrir la enfermedad de Alzheimer aumenta. Aunque se llegan a ver casos de enfermedad de Alzheimer en personas de 30, 40 y 50 años, la gran mayoría de los casos corresponden a personas de mas de 65 años de edad.⁴⁴

• ORIGEN ÉTNICO.

Como lo he anticipado en la introducción, la enfermedad de Alzheimer es vez y media más frecuente en los pacientes de **origen hispano** que en los caucásicos. Así mismo la enfermedad afecta dos veces más frecuentemente a los **afroamericanos** que a los caucásicos,

Desgraciadamente también las personas de estos grupos tienden a ser diagnosticadas en etapas más avanzadas del padecimeinto, Su cuidado también resulta más difícil y costoso.⁴⁵

• HISTORIA DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LA FAMILIA

Desde la década de los veinte los médicos han reconocido la tendencia de la enfermedad de Alzheimer a presentarse en varios miembros de la misma familia. Con métodos mas modernos los epidemiólogos han observado consistentemente que los pacientes con la enfermedad de Alzheimer tienen una mayor probabilidad de tener parientes que tambien la sufren —o la sufrirán— que aquellos que no la padecen. Aquí hay que tener el cuidado de diferenciar entre los factores que realmente son transmitidos por vía genética y los factores ambientales ya que frecuentemente los miembros de una misma familia comparten, además de muchos factores genéticos, la exposición sostenida a un mismo medio ambiente.

• GENÉTICA.

Al estudiar en el laboratorio de genética materiales provenientes de pacientes con la variedad de enfermedad de Alzheimer cuya distribución sugiere un patrón familiar de herencia, los investigadores han identificado regiones de tres cromosomas —los llamados “*cromosomas Alzheimer*” (cromosomas 21,⁴⁶ 14 y 19)— que se encuentran con una frecuencia mayor en los miembros afectados.⁴⁷ Los defectos en el cromosomas 21 ocurren solamente en los casos de enfermedad de Alzheimer de comienzo temprano (en la cual los síntomas aparecen entre los 30 y 50 años) y no hay evidencia que estos cromosomas estén asociados con la forma más común de la enfermedad o sea la que se presenta después de los sesenta y cinco años de edad (y que por lo tanto es conocida como enfermedad de Alzheimer de inicio tardío). El defecto en el cromosoma 14 se ha encontrado en la forma que afecta familias completas.⁴⁸

Los científicos han ido más allá, explorando los genes mismos. Buscando el o los genes implicados en la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío encontraron que el gene llamado **APOE**, en el cromosoma 19, tiene algo que ver con el desarrollo de la enfermedad. Este hallazgo fue considerado por algunos investigadores como una verdadera revolución en la genética de la enfermedad de Alzheimer.⁴⁹ Aquí lo revisaremos someramente: la versión ϵ -4 del gene APOE se encuentra más frecuentemente en personas que sufren enfermedad de Alzheimer de inicio tardío que en aquellas que no la sufren. Esto es cierto tanto para el tipo familiar como para el esporádico de la enfermedad.⁵⁰ Así pues la versión ϵ -4 del gene APOE puede ser considerada por lo menos como un **factor de riesgo** para la enfermedad de Alzheimer. Es importante distinguir que no se postula que el gene contenga la causa misma de la

enfermedad; sino únicamente que es un factor predisponente para su aparición. Así, una persona puede tener el gene y no desarrollar la enfermedad; sólomente lo hará si otros factores coadyuvan a desencadenarla. Además, el gene APOE ϵ -4 no puede ser la causa única de la enfermedad de Alzheimer ya que un número importante de pacientes con enfermedad de Alzheimer no tiene tal gene. De cualquier manera, los métodos de laboratorio para detectar el gene (evaluación del genotipo APOE) representan un avance tecnológico que ya se está usando a lo largo y ancho del mundo.

Otro hecho al que se ha dado gran importancia en la investigación genética de la enfermedad de Alzheimer es el relativo a la incidencia exagerada de esta enfermedad en los pacientes con **Síndrome de Down**. Estos individuos, que en un buen número tienen un cromosoma 21 adicional, tienden a desarrollar la enfermedad de Alzheimer particularmente después de los 35 años de edad. Algunos autores investigan esta relación esperando, como en los otros casos, encontrar pistas que permitan desentrañar el misterio de la causa de la enfermedad de Alzheimer.

• OTROS FACTORES DE RIESGO.

Otros muchos factores de riesgo han sido propuestos; pero estos son mucho mas dudosos y por ello puntos de controversia. De cualquier manera los examinaremos someramente: **el traumatismo severo de la cabeza** es el factor de riesgo ambiental que ha sido estudiado más ampliamente por los epidemiólogos. Es bien sabido que el traumatismo craneoencefálico por sí solo puede producir deterioro cognitivo importante. La evidencia parece indicar que las personas que sufrieron pérdida de la conciencia a consecuencia de un golpe en la cabeza tienen un riesgo mayor de desarrollar enfermedad de Alzheimer en el futuro; se ha visto que estos individuos pueden desarrollar la enfermedad incluso hasta 10 años después del traumatismo. Las autopsias de pacientes con *demencia pugilística* ("*cabeza de boxeador*", "*punch-drunk syndrome*"), una forma de trastorno neurocognitivo producida por traumatismos repetidos a la cabeza, confirman la presencia de marañas neurofibrilares idénticas a las observadas en la enfermedad de Alzheimer. Cuando el traumatismo de la cabeza ocurre en una persona de edad avanzada el problema tiende a verse como el de que si qué fue primero, el huevo o la gallina, es decir si el hecho de que la persona se golpeó en la cabeza ocurrió a consecuencia de su enfermedad de Alzheimer o, al revés, la demencia provino o se agravó a consecuencia del golpe.



Fig. 9. Sistema Ventricular del Encéfalo.

Como vimos antes, la enfermedad de Alzheimer y el **síndrome de Down** presentan conexiones biológicas y genéticas muy interesantes. Algunos estudios —que no han podido ser plenamente verificados— sugieren que los familiares cercanos de pacientes con el síndrome de Down tienen un riesgo mayor de desarrollar enfermedad de Alzheimer que sujetos que no tienen este antecedente familiar.

Una asociación similar ha sido postulada respecto a quienes tienen una historia familiar de enfermedad de **Parkinson**. La teoría tiene un atractivo especial ya que hay muchos otros puntos de contacto entre estas dos enfermedades.

Entre las enfermedades que el paciente mismo ha sufrido antes de desarrollar la enfermedad de Alzheimer se ha examinado la relación de algunas de ellas con la aparición ulterior de enfermedad de Alzheimer. Entre estas enfermedades destacan los trastornos hormonales, como el **hipotiroidismo** que, como algún investigador ha sospechado, se asocia con un riesgo mayor de sufrir enfermedad de Alzheimer.

También se han postulado como posibles factores de riesgo para contraer la enfermedad de Alzheimer la presencia de una historia de trastornos y tratamientos psiquiátricos y la de eventos vitales adversos (por ejemplo la muerte de un cónyuge o de un hijo). De los padecimientos examinados, sin embargo, los únicos que parecen tener una relación

significativa con la enfermedad de Alzheimer son la **depresión** y la **esquizofrenia**. La depresión parece estar asociada con la enfermedad de Alzheimer de aparición tardía; pero es importante recordar que la depresión por sí misma puede producir un cuadro (llamado *pseudodemencia depresiva*) que puede ser fácilmente —y frecuentemente es— confundido con la enfermedad de Alzheimer.

Recordaremos también que uno de los primeros nombres que la esquizofrenia recibió fue el de *demencia precoz*. En efecto, la esquizofrenia tardía puede confundirse con la enfermedad de Alzheimer y aun en la esquizofrenia ordinaria,⁵¹ principalmente en aquella caracterizada por los llamados síntomas negativos (pensamiento empobrecido, falta de humor y de entusiasmo, abulia),—tanto con tomografía axial computarizada como con resonancia magnética nuclear— se han encontrado los ventrículos del cerebro dilatados en una forma muy similar a como se ven en las etapas avanzadas de la enfermedad de Alzheimer. Un estudio danés ha demostrado que las personas con esquizofrenia tienen un marcado riesgo relativo de desarrollar demencia que el explicado por otros factores de riesgo.⁵²

PREVENCIÓN

Hasta hace muy poco tiempo no se sabía de ninguna medida preventiva que pudiera modificar la aparición, primero, y el desarrollo, después, de la enfermedad de Alzheimer. No obstante, una gran variedad de remedios enfocados a atenuar o detener los primeros síntomas de la enfermedad han gozado —aquí y allá— de gran popularidad: tónicos para la memoria, energizantes y oxigenantes cerebrales, etc. No es que no valga la pena tratar de detener tales síntomas; por ejemplo, existe alguna evidencia que la Hydergina® (mesilato de co-dergocrina) puede ayudar a pacientes que van perdiendo la memoria e incluso hay evidencia anecdótica de que de hecho puede ayudar a algunos enfermos con enfermedad de Alzheimer *más* avanzada. Otros muchos productos de patente y de uso popular (fitina, ácido nicotínico, lecitina, alcaloides de la vinca, el *Gingko biloba*, etc.) han sido defendidos por sus consumidores, amas de casa y boticarios con diversos alegatos —ninguno científicamente validado— en favor de su efectividad.

Los métodos psicosociales como los centros de tratamiento diurno para ancianos parecen tener algún éxito en preservar la funcionalidad de sus usuarios. También en este rubro debemos considerar observaciones como las del programa *D-Bart* de la Clínica Mayo. Uno de sus integrantes el doctor Glenn Smith observaba que " *pacientes que habiendo sido*

*referidos por instituciones para pacientes crónicos eran dóciles y se encontraban agusto en nuestro pabellón psiquiátrico, pero que al volver a sus instituciones exhibían muy mal comportamiento".*⁵³ Así que no es solo la enfermedad lo que explica tales comportamientos sino también el entorno psicosocial y mucho se puede hacer por estas personas proveyendo el apoyo psicosocial necesario.

La revista LIFE dió a la luz pública información sumamente interesante respecto a las recomendaciones de algunos expertos que han estudiado comunidades de personas longevas que no han desarrollado enfermedad de Alzheimer. Tan interesante como las recomendaciones prácticas es la teoría que las respalda: por medio de cultivos de tejidos y otros métodos, como estudios en animales invertebrados, se ha determinado que la teoría —hasta la fecha predicada por libros de texto especializados y enseñada en muchas escuelas de Medicina— que establece que el crecimiento neuronal cesa por completo en una etapa temprana de la vida es, al menos en parte, incorrecta. Observaciones cuidadosas revelan que es posible desarrollar nuevas conexiones interneuronales —y algunos postulan que incluso es posible hacer desarrollar nuevas dendritas⁵⁴ — para formar así nuevas sinapsis o puentes celulares. En cualquier caso, se piensa que las nuevas conexiones pudieran establecer rutas auxiliares de conducción que actuarían, en el caso de la enfermedad de Alzheimer, remplazando en su funcionamiento algunos de los circuitos nerviosos deteriorados.

Volviendo a las recomendaciones de la revista LIFE, los expertos consultados propusieron las siguientes actividades: armar rompecabezas, resolver crucigramas y otros pasatiempos similares (presuntamente estas actividades estimularán al paciente en desarrollar una habilidad espacial similar a la que se usa para localizar un lugar en un mapa). Yo creo que en particular la lotería mexicana en la cual los participantes localizan objetos y personajes en una tarjeta con los dibujos correspondientes y los nombres de los objetos o personajes escritos que son "*cantados*" por otra persona, lo que implica reconocer el objeto o personaje auditivamente, hacerlo corresponder con su nombre o imagen y luego localizarlo en la tarjeta es aun más benéfica. El encontrar cuatro figuras en línea o completar una "*carta llena*" también tienen virtudes estimulantes a la cognición.

Experimentar con un instrumento musical no sólo da al cerebro una nueva tarea, la de dominar grupos musculares que hasta entonces no se han usado coordinadamente; sino posiblemente también la de abrir nuevas conexiones interneuronales. Mucho mejor aún será el aprender a leer música. Arreglar objetos y aparatos descompuestos. Especialmente si uno ya tiene importantes habilidades verbales, intentar las artes plásticas, pintura, escultura, etcétera, que requieren poner a funcionar una parte del cerebro completamente diferente, producirá buenos efectos. Bailar, salir o

reunirse con *gente* interesante parece ser eficaz también. Algo muy importante es que la nueva actividad que se desarrolle requiera pensar para llevarse a cabo.

Algunos investigadores ⁵⁵ sugieren que el uso de suplementos antioxidantes (complejos de hierro, vitaminas E y C, coenzima Q y glutatión) puede ser importante en la terapia preventiva del envejecimiento cerebral y la enfermedad de Alzheimer. Ya veremos en el apartado dedicado al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer otras recomendaciones nutricionales de importancia.

Un principio que ha adquirido mucha importancia sobre todo al examinar las conexiones de la enfermedad de Alzheimer con el colesterol, la arterioesclerosis y la diabetes es aquel de que: ***"lo que es bueno para el corazón lo es también para el cerebro."***

TRATAMIENTO

Existe un número cada vez más grande de medicamentos que, a pesar de su limitada eficacia, parecen tener una acción directa y definida en los pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana e incluso moderadamente avanzada. Un número todavía mayor se encuentra en diversas fases de experimentación. Por otra parte, no dejan de surgir teorías que sugieren el uso de otros fármacos, por ejemplo los anti-inflamatorios y los estrógenos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Comenzaremos esta sección, sin embargo, describiendo el tratamiento de algunos problemas colaterales que pienso que resulta ser de gran utilidad al manejar el cuadro clínico de la enfermedad de Alzheimer complicada:

El paciente con enfermedad de Alzheimer pierde —muchas veces en forma temprana— la habilidad de decirnos que le pasa, que siente, que le duele (fenómeno que se conoce como ***anosognosia***). Cuando un paciente de estos enferma, sus molestias generalmente se manifiestan aumentando su confusión y desorientación; y, otras veces, aparecen ya sea como conducta agresiva, desesperación o bien depresión. La base de tales complicaciones puede ser tan sencilla como que el paciente este **estreñado**; tenga una infección **respiratoria** o **urinaria**, o bien, dolencias musculares.⁵⁶ Tales posibilidades deben tenerse siempre en cuenta y tratarse (y de preferencia prevenirse) adecuadamente. Una dieta balanceada con abundante fibra es importante. El estreñimiento es un problema severo para el paciente con enfermedad de Alzheimer, y por ello siempre deberá tratar de prevenirse. Muchas veces un ablandador fecal

(Colace®) o un formador de bolo fecal (Metamucyl®) deberá incluirse en el régimen de estos pacientes. El uso crónico de laxantes y lavativas casi siempre se puede evitar (y debe evitarse). Por otra parte, es importante tratar de mantener al enfermo con un **peso** bajo: hay una gran diferencia entre el enfermo pesado y el más ligero, especialmente en cuanto se refiere a las caídas que pueden tener consecuencias devastadoras en estos enfermos. También cuando el enfermo ha perdido la movilidad, que se debe tratar al máximo de conservar, el peso es un factor de tremenda importancia para atender apropiadamente al enfermo.

El **ejercicio**, que en otros grupos de edad pudiera considerarse un lujo, en los pacientes con enfermedad de Alzheimer temprana adquiere proporciones de necesidad para su sobrevivencia. Además de que el ejercicio —el cual no necesita ser muy intenso— aumenta la circulación general de la que el cerebro depende para vivir, la ejercitación de grupos musculares por medio de gimnasia ligera, "aerobics" de bajo impacto o simplemente el caminar o nadar,⁵⁷ asume una importancia fundamental para mejorar la circulación en todo el cuerpo y ayuda así a prevenir la atrofia muscular.⁵⁸

La familia puede hacer mucho por el paciente de Alzheimer. Si el paciente todavía vive en su casa se debe procurar hacer su medio ambiente **predecible** y **sencillo**. No conviene acomodar o redistribuir frecuentemente los muebles de la casa porque esto propicia estados de confusión en el paciente. El **cuarto de baño** es un lugar propicio a los problemas por lo que se deberá acondicionar este lo mejor posible para prevenir caídas y otros accidentes. La vigilancia de los **medicamentos** es crucial, muchos ancianos viven intoxicados debido a falta de cuidado en este aspecto. Aligere su carga; si es posible ponga al paciente en un programa de tratamiento diurno (que de por sí lo beneficiara mucho).

No se desmoralice si el paciente parece no reconocerlo o no puede decir su nombre. ¡Ayúdele! ⁵⁹ Exprésele con palabras y señas los datos de orientación que él necesita en ese momento (éste es tu cuarto, hoy es lunes, etcétera). Evite circunloquios innecesarios, simplifique la información; pero *no mienta*. Si hay algo que usted duda que el paciente debiera saber (por ejemplo una muerte en la familia) discuta el caso con el médico. Sonría y toque al paciente.

Sobre todo en las etapas iniciales, y muchas veces aun en aquellas moderadamente avanzadas, el paciente se sentirá mucho mejor si se le permite ayudarnos. Muchos de ellos pueden ser sorprendentemente útiles si sabemos como asignarles tareas que puedan llevar a cabo. Secar los platos —uno por uno, no el montón; regar las plantas —una por una; limpiar la superficie de la mesa; ayudar a vestirse. Con paciencia y asignando una tarea —y no una secuencia de tareas— muchas veces se

consiguen resultados asombrosos y gratificantes. Para asignar al enfermo una tarea compleja es necesario dividirla en tareas sencillas y únicas. Por ejemplo, si queremos que nos traiga una toalla que está en un cajón de la cómoda, debemos intentar una serie de pasos como los siguientes: "*por favor camina hasta la cómoda... ahora jala el cajón... despacito... ¿que hay ahí?... toma la toalla... sí, agárrala... ahora cierra el cajón... ahora ven para acá... gracias... muchas gracias.*" Si nuestro paciente todavía puede ayudarnos, tratándole en esta forma, su sonrisa nos recompensará; si no, probablemente deberemos de tratar otros encargos todavía más sencillos.

Las manos que ayudan nunca están de sobra, si el paciente es elegible para algún programa de ayuda gubernamental o incluso si se tiene que financiar en forma privada, una persona que venga a ayudarnos —aunque sea un par de horas al día— a bañar, asear, alimentar, ambular, a nuestro ser querido es a la larga una gran ayuda puesto que aligerará la carga física que representa cuidar al paciente.

Muchos ven el asilo o residencia (el "*nursing home*") como un punto terminal. El paciente se deposita ahí hasta que muere. Si mucho, la familia visita de cuando en cuando al paciente y atiende a algunas de sus necesidades materiales a petición del asilo. De hecho se puede hacer mucho más que eso por la persona con la enfermedad de Alzheimer, sobre todo en las fases inicial, moderada y aun en algunos casos de enfermedad de Alzheimer más avanzada, cuando se ha decidido instalarlos en una residencia.⁶⁰ Sumarizo aquí las recomendaciones que de rutina doy a los familiares que ponen a su ser querido en un asilo:

- 1) Delege al asilo el cuidado físico del paciente, no la responsabilidad moral. Comprenda que usted necesita descanso para hacer su parte eficientemente. Haga un plan de trabajo.

- 2) Vigile que el asilo provea de un cuidado médico general y regular de su pariente. Pregunte qué medicinas esta tomando y para qué es cada una de ellas. ¿Cuándo vino el doctor a verlo? ¿que dijo? Averigüe cuál es la dieta que tiene el paciente, cuánto pesa, etcétera. Vea quién es la enfermera que más lo cuida y lo quiere, quién su compañero de cuarto, qué tal se lleva con él, cómo se ayudan mutuamente.⁶¹ Si encuentra deficiencias, trátelas diplomáticamente, previniendo así que algún para-profesional auxiliar tome venganza de usted en la persona de su ser querido; pero *defienda sus derechos* y no deje que las deficiencias se acumulen. Comuníquese frecuentemente con el personal a cargo de su ser querido y granjéeseles como lo haría usted en cualquier otra circunstancia en la cual usted busca un trato especial.

No olvide relacionarse con el trabajador o trabajadora social y con el/la administrador(a) del lugar.

3) Use el sistema de pases. Casi todos los asilos y los doctores autorizan pases para sus pacientes. Investigue si puede sacar a su ser querido a comer, a pasear, a gozar del aire libre. Investigue si su condición le permite jugar boliche o billar o... tantas otras cosas.

4) Explore la posibilidad de que el paciente esté simultáneamente en el asilo y en un programa diurno. Esta combinación podrá brindar al paciente un cuidado más completo y el personal del asilo aligerará, al tiempo, su carga. En algunas partes existen programas que proveen transporte adecuado. Si se llega a lograr establecer esta combinación de programas, es importante asegurarse de que exista buena comunicación entre los dos polos, el asilo y el programa diurno, especialmente si el paciente tiene que tomar medicamentos en los dos lugares. Sirva de puente de enlace. Desafortunadamente muchas veces el asilo o el seguro del paciente no permiten esta combinación.

5) **No prometa lo que no va a cumplir.** Muchas veces los pacientes recuerdan más de lo que nosotros pensamos o lo que el examen neuropsicológico nos hace suponer. No prometa venir tal día o a tal hora si no tiene usted una seguridad razonable de que va usted poder hacerlo. Hay en todos los asilos pacientes esperando a que el hijo o el hermano venga, sumidos en un estado de ansiedad constante, y el dichoso hijo o hermano nunca aparece. No pensemos que porque el paciente no recuerda nuestro nombre no va a poder recordar tampoco nuestra promesa de venir a visitarlo o a sacarlo de paseo.⁶²

MEDICAMENTOS.

Hasta fechas muy recientes las esperanzas de encontrar un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer se cifraban en el desarrollo de nuevos antidepresivos y neurolépticos que tuviesen un menor efecto anticolinérgico (que puede producir o aumentar la confusión en el paciente) que los que los entonces disponibles.⁶³ Incluso en la actualidad el tratamiento sintomático prevalece, es decir si el paciente no duerme se le medica con un sedativo; si presenta alucinaciones o es presa de agitación severa se le da un neuroléptico; si está deprimido un antidepresivo. Algunas veces al mejorar estos síntomas, la concentración y la memoria parecen mejorar, lo que puede ser un resultado de eliminar los síntomas psicóticos o la depresión.⁶⁴

Un riesgo que tienen estos medicamentos, particularmente los neurolépticos, es el de que su utilización busque únicamente la comodidad del personal de los asilos y las familias; es decir, para tener a los pacientes quietos y controlados con medios químicos para que "*molesten menos*" y, por ende, cueste menos trabajo el cuidarlos.⁶⁵

• LOS MEDICAMENTOS MÁS IMPORTANTES.

A continuación examinaremos someramente los principales medicamentos para los cuales se ha postulado una acción directa sobre la enfermedad:

- **Donepezilo** (ARICEPT TM, Eranz ®).

A partir de enero de 1997 hemos emprendido con mucho entusiasmo el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer, leve o moderada con el fármaco japonés *donepezilo*. Este medicamento actúa inhibiendo la enzima que destruye la acetilcolina y por lo tanto aumenta la cantidad disponible de este neurotransmisor en el cerebro. No se pretende que el donepezilo altere el curso básico de la enfermedad; sino solamente la mejoría de síntomas como problemas de memoria, orientación y función ejecutiva. Los estudios norteamericanos y la

experiencia japonesa han sido comprobados en la práctica clínica y ya por más de veinticinco años hemos obtenido un buen número de buenos resultados utilizando este medicamento. Los efectos colaterales del donepezilo son predecibles y debidos a la actividad colinérgica aumentada (diarrea, náusea, vómito, insomnio, fatiga, calambres y disminución del apetito) pero son generalmente transitorios y manejables. No se requiere, como se hacía para la tacrina, de repetidos y costosos exámenes de laboratorio ya que el donepezilo, en las dosis habituales, no ha mostrado toxicidad hepática.

El donepezilo se expende con el nombre Aricept TM, una marca registrada de Eisai Co. Ltd. de Tokio, Japón. En los Estados Unidos. el medicamento es distribuído por Eisai y por Pfizer. En México el mismo producto se mercadea bajo el nombre comercial Eranz ®. Las presentaciones disponibles incluyen 5, 10 y 23 mg.

• **Rivastigmina (EXELON ®)**

El nuevo siglo presencié la aparición de Exelon ®, un fármaco desarrollado por Novartis, como una importante adición a la farmacopea de la enfermedad de Alzheimer. Se postula que esta medicina inhibe, además de la acetilcolinesterasa, la enzima butilcolinesterasa la cual es particularmente importante en el cerebro afectado por la enfermedad de Alzheimer y, que debido a esto, tiene un efecto mayor sobre los comportamientos anormales del paciente con enfermedad de Alzheimer. Al igual que con el donepezilo, tampoco se requieren exámenes de laboratorio para utilizarla, ya que la rivastigmina no afecta el hígado. La rivastigmina se administra dos veces al día y tiene efectos secundarios similares a los del donepezilo los cuales se pueden evitar en gran medida si la dosis se ajusta poco a poco y el medicamento se administra con comida. El medicamento parece ser efectivo aun en casos de enfermedad de Alzheimer moderadamente avanzada y continuar actuando incluso un año después de iniciado el tratamiento. Muchos pacientes que parecían no estar respondiendo ya al donepezilo han logrado mantener su progreso al substituir esta droga por la rivastigmina.

Exelon ® está disponible también en parches que se aplican sobre la piel. Esta presentación tiene la ventaja de proveer una dosificación uniforme y soluciona un problema práctico que muchos pacientes tienen, el de recordar tomar su medicación en la noche. Generalmente se comienza con el parche de 4.56 mg/24 horas y dependiendo de la respuesta y la tolerancia al producto se continuará con los parches de 9.5 mg o incluso en casos más avanzados el de 13.3 mg.

• **Galantamina (REMYNIL ®, RAZADYNE ®; Janssen).**

Como el donepezilo y la rivastigmina, la galantamina también inhibe la acetilcolinesterasa. Dicen sus fabricantes que también actúa

(alostéricamente) sobre los receptores nicotínicos. De esta putativa acción dual algunos derivan que la droga tenga alguna ventaja sobre las otras opciones. Inicialmente el medicamento se tenía que administrar dos veces al día, después Janssen introdujo una presentación mejorada (Razadyne®) que se puede tomar una sola vez al día.

- **Memantina** (NAMENDA TM; Forest Pharmaceuticals⁶⁶).

La forma de acción de la memantina es diferente de las mencionadas para los tres productos anteriores. La investigación apunta a la excesiva neurotransmisión por glutamato como una de las causas de la pérdida de la memoria en la enfermedad de Alzheimer y otras condiciones similares. La memantina actúa bloqueando temporalmente uno de los receptores de glutamato en la corteza cerebral,⁶⁷ y este bloqueo ocurre únicamente cuando la membrana sináptica se encuentra despolarizada impidiendo la entrada excesiva de calcio a la célula. La FDA norteamericana ha aprobado el uso de la memantina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada a severa ya sea por sí sola o combinada con donepezilo. Un hecho que se debe señalar es aquel de que, *por primera vez en la historia del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer*, la combinación de donepezilo y memantina, al menos en un estudio controlado, ha producido no solo una desaceleración del curso de los síntomas sino una mejoría —pequeña si se quiere— de los mismos. Esto hace de este agente uno de los más prometedores en el manejo de esta enfermedad tan destructiva.

La dosis usual de memantina es de 10 mg. dos veces al día, pero muchas veces se comenzará con 5 y dependiendo de la tolerancia y respuesta al medicamento se incrementará hasta la dosis recomendada. Namenda® es disponible también en su forma "*extended release*" (Namenda XR®) que tiene la ventaja de administrarse una sola vez al día y algo que muchos médicos no saben también se encuentra en forma líquida la cual es muy conveniente para pacientes con dificultades en la deglución.

Finalmente disponemos de un producto que combina en un sola cápsula el donepezilo y la memantina. Ya hemos discutido la utilidad de usar estos productos simultáneamente. Su nombre es *Namzaric* y se encuentra en dos presentaciones 14/10 y 28/10, la primera destinada principalmente para aquellas personas con problemas de insuficiencia renal.

OTROS MEDICAMENTOS.

En esta sección incluimos medicamentos que aunque por una razón u otra han sido retirados del uso general en la enfermedad de Alzheimer algunos pacientes particularmente en América Latina los continúan usando.

- **HYDERGINA ®** Es una mezcla de alcaloides derivados del cornezuelo del centeno (dihidro-ergocornina, dihidro-ergo-cristina y dihidro-ergocriptina) ⁶⁸ y, como tal, tiene acciones vasomotoras. Inicialmente se le atribuyó un efecto positivo sobre la enfermedad de Alzheimer pensando que su acción principal era la de aumentar el flujo sanguíneo al encéfalo; luego, se habló de la posibilidad de que lo que aumentara fuera en realidad la oxigenación misma; finalmente, se ha postulado que la acción de la Hydergina depende de sus acciones alfa-adrenérgica, serotoninérgica y dopaminérgica. ⁶⁹

Este medicamento ha sido usado desde los setentas (aprobado en 1972 por la FDA norteamericana) para el tratamiento de la *declinación idiopática de la capacidad mental* (concepto que probablemente incluye al trastorno neurocognitivo menor y a la propia enfermedad de Alzheimer) y trastornos iniciales de la memoria. Aunque muchos autores concurren en que los efectos de esta droga son marginales, inespecíficos y de relevancia clínica limitada,⁷⁰ evidencia, tanto anecdótica como de estudios abiertos, le hace conservar un papel, al menos histórico, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La dosis máxima recomendada, en los Estados Unidos, era de un miligramo tres veces al día; pero los estudios de bio-disponibilidad indican que esta dosis produce, en un número importante de los pacientes, concentraciones sanguíneas insuficientes y que ello, por lo tanto, pudiera explicar los resultados clínicos irregulares que caracterizaban al tratamiento con este fármaco.⁷¹ La Hydergina ® contrariamente a lo que uno esperaría, de atender únicamente a su putativa acción farmacológica, es bien tolerada y tiene muy pocos efectos colaterales.

- **Tacrina (COGNEX ®)** Aunque ya no se usa debido a su toxicidad hepática, la tacrina inició la revolución en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Este medicamento actúa en el sistema nervioso central inhibiendo la acción de la colinesterasa (enzima que destruye el neurotransmisor acetilcolina), permitiendo así que la reducida cantidad de acetilcolina, que todavía elaboran las neuronas del paciente, se utilice más completamente y por más tiempo. La tacrina, como los medicamentos desarrollados después, no ofrecía curación; pero sí detener por un tiempo el progreso de la enfermedad. Desde que la tacrina se comenzó a usar en la práctica clínica su problema más serio, la hepatotoxicidad, era conocido y, por ello, los pacientes tratados con ella

requerían un seguimiento, cercano y cuidadoso, de sus funciones hepáticas (principalmente de la enzima ALT o aminotransferasa de la alanina) Tal seguimiento era costoso e implicaba extracción de sangre, cada semana, por un largo tiempo.

- **PIRACETAM** (Nootropil ®) Es un medicamento que se expende en México ⁷² y otros países como "*coadyuvante metabólico neuronal y de la microcirculación cerebral*" y ha sido usado en Europa para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En los Estados Unidos la FDA no lo ha aprobado. Como en los casos anteriores, los resultados son irregulares y variables. Me ha tocado atestiguar, empero, un par de casos con resultados dramáticamente positivos que desgraciadamente no caracterizan a todos los pacientes tratados con este fármaco.⁷³

- **NIMODIPINA** (Nimotop ®) Esta droga, que se ha usado ampliamente en varios países en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, difiere de las anteriores en que es un bloqueador de los canales de calcio.⁷⁴ El calcio, elemento esencial para el funcionamiento de la conducción nerviosa, puede también producir daño celular sobre todo cuando su concentración aumenta abruptamente. Se piensa que disminuyendo la rapidez de la entrada del calcio a la neurona se puede obtener un efecto protector para la misma, prolongando así la vida útil de la célula. Una **limitación** muy seria de la nimodipina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es la de que como bloqueador de los canales de calcio tiende a bajar la presión arterial de los enfermos lo cual puede tener como consecuencia *caídas* y otros trastornos.

- **Anti-inflamatorios:** La línea de pensamiento que hemos analizado antes⁷⁵ propone el estudio de los corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos (particularmente la indometacina), colchicina, dapsona, cloroquina y drogas inmunosupresivas. Las observaciones y estudios preliminares parecen promisorios. Un dato importante respecto a esta línea de pensamiento es la observación de que personas que toman crónicamente alguno de estos medicamentos (por ejemplo el dapsona usado para tratar la lepra) parecen ser afectados por la enfermedad de Alzheimer con menor frecuencia que quienes no los toman.⁷⁶

- **Drogas Experimentales:** Muchas drogas se encuentran en diferentes fases de investigación. Como hemos mencionado antes algunas de ellas han sido diseñadas específicamente para actuar sobre la proteína precursora del amiloide, las secretasas que la recortan,⁷⁷ o dentro de la célula la proteína tau.⁷⁸ La investigación también continúa en el área de las drogas antiinflamatorias. También se está experimentando con la insulina intranasal con resultados preliminares prometedores. Resulta innecesario decir que muchos fármacos y remedios en diferentes

categorías han sido evaluados y muchos de ellos abandonados mientras que otros continúan siendo investigados.^{79, 80}

Expectativas del Tratamiento.

Un aspecto de importancia fundamental en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es el de establecer tanto con los pacientes que todavía pueden comprender como con sus familiares y cuidadores expectativas realistas y honestas respecto a lo que se puede esperar de este tratamiento. Como lo hemos discutido arriba el *uso simultáneo de un inhibidor de la acetilcolinesterasa y memantina* es el tratamiento que ofrece mejores esperanzas para detener o al menos hacer más lento el progreso de la enfermedad. Sin embargo sabemos que ésta continuará avanzando y eventualmente el paciente continuará su deterioro progresivo. No debemos sin embargo perder la esperanza de que nuevos tratamientos aparecerán pronto. Se investigan actualmente drogas que podrían inhibir la expresión de genes como el APOE ϵ -4 que hemos discutido antes, y con ello la formación de fragmentos amiloides y disminución de la fragmentación de la proteína tau en las conexiones nerviosas.⁸¹

LA VACUNA

La noticia respecto a la existencia una vacuna capaz de impedir el desarrollo y mejorar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer fue tal vez la más excitante y asombrosa en este campo al comenzar el nuevo siglo. Desafortunadamente en 2002, tras la aparición de complicaciones muy serias en los pacientes experimentales a los cuales se les había aplicado la vacuna la investigación y desarrollo de la misma debió de suspenderse. Se piensa que algunos de los sujetos murieron a causa de inflamación cerebral producida por la reacción a la vacuna. Sin embargo mucho se aprendió de los pacientes que sobrevivieron y aun de la autopsia de los que desgraciadamente fallecieron y los investigadores pronto retomaron el camino para desarrollar esta promisorio modalidad de tratamiento.

La vacuna original surgió de las investigaciones del doctor Dale Schenk y sus colegas en San Francisco, California. Estos se dieron a la labor de inmunizar ratones a los cuales, mediante técnicas de ingeniería genética, se les hizo acarrear el gene al cual se le atribuyen las formas familiares de enfermedad de Alzheimer. Los ratones llamados “*transgénicos*” representan de por sí un increíble avance en la experimentación ya que proporcionan un modelo animal en el cual se pueden probar no sólo la vacuna sino otros medicamentos en desarrollo. Los ratones desarrollaron cambios en sus cerebros prácticamente idénticos a los encontrados en los pacientes humanos con enfermedad de Alzheimer. La vacuna consistente en una “*proteína amiloide acortada*” fue entonces inyectada a los ratones. La inmunización demostró que se puede prevenir y aun hacer desaparecer los acúmulos de sustancia amiloide en estos animales. Finalmente la vacuna humana llamada AN-1792 se administró a voluntarios con enfermedad de Alzheimer con las consecuencias ya mencionadas.⁸²

Un nuevo tipo de tratamiento al que me referí en la edición anterior de este libro como la “*nueva vacuna*” ha venido a reanimar las investigaciones respecto al desarrollo de tratamientos inmunológicos para la enfermedad de Alzheimer. Se trata de los llamados *anticuerpos monoclonales humanizados*.⁸³ Estos tratamientos implican que los anticuerpos mismos se administran y el paciente no tiene que formarlos como en el caso de la vacuna. El primero en aparecer fue el conocido como AAB-001, *Bapineuzumab* o “*bapi*” el cual alcanzó a llegar a una fase avanzada de experimentación en seres humanos. Desgraciadamente parece ser que aunque este producto cumple su función, es decir remueve los

acúmulos amiloides en el cerebro, la función cognitiva de los pacientes en que se ha probado no ha mejorado. Por ello el programa para desarrollar el *Bapineuzumab* se ha cancelado y algunos autores consideran la investigación sobre este producto definitivamente muerta.⁸⁴ Otros piensan, sin embargo que no se ha dicho todavía la última palabra al respecto. Tanto es así que un compuesto similar, el *Solanezumab*,⁸⁵ continuó siendo evaluado⁸⁶ y aunque tuvo el mismo final que "*bap*" representó un avance en la investigación de este tipo de fármacos.

Finalmente, después de que desde 2001 la FDA no había endosado ningún tratamiento para la Enfermedad de Alzheimer en 2021 *aducanumab* (*Aduhelm*®) fue aprobado. El entusiasmo que originó la nueva droga pronto fue un tanto opacado por controversia: parecía que a pesar de su efectividad para remover los depósitos de β -amiloide la acción del medicamento no repercutía en una mejoría de los síntomas cognitivos. Aunque también con cierta controversia en 2023 la FDA dio su aprobación al *lecanemab* (*Leqembi*®) el cual si parece beneficiar a los pacientes retardando el deterioro cognitivo. Como la primera droga ésta también remueve el β -amiloide del cerebro. Como la terminación *mab* lo anuncia los dos nuevos medicamentos son también anticuerpos monoclonales humanizados, se deben administrar por vía intravenosa y tienen un alto precio.

Un tercer medicamento, en esta misma categoría y con un perfil muy promisorio es el *donanemab*. Aunque inicialmente la FDA le negó la autorización acelerada, los resultados de las pruebas de tercer nivel hacen suponer que pronto será autorizado.

Finalmente, algunos científicos que estudian la enfermedad de Alzheimer creen que el curso del padecimiento no se alterará hasta que haya un método efectivo que actúe sobre la proteína tau anormalmente fosforilada. El medicamento conocido como *TRx0237*—que, curiosamente es o se deriva del colorante azul de metileno—es uno de los compuestos que se estudia con este fin.

Agitación

Recientemente la FDA aprobó el uso de *Rexulti*® para la agitación en los pacientes con demencia, lo que es nuevo es que hasta ahora la agencia estatal había rehusado autorizar antipsicóticos para este uso, principalmente por el reporte de que los pacientes así tratados tienen un índice de mortalidad mayor. De hecho todos los antipsicóticos llevan una notificación en forma de esquila ("black box") advirtiendo a los médicos respecto a este problema.

Algunos estudios reportan que ciertos antidepresivos, particularmente la sertralina, el citalopram y la trazodona también ayudan a controlar la agitación en estos pacientes.⁸⁷

Otros medicamentos enfocados al tratamiento de este difícil y común problema son el AXS-05 y el BXL 501.⁸⁸ El primero es una combinación de bupropion, un antidepresivo y dextrometorfán. El segundo, ya disponible con la marca Igalmi® es la dexmedetomidina que se administra como una tirita que se disuelve bajo la lengua o entre la encía y el labio inferior.

Apatía

Una complicación frecuente y que parece determinar un pronóstico negativo para la enfermedad y que ya se está postulando como blanco para los tratamientos actuales y experimentales.⁸⁹ Destacan entre los medicamentos que actualmente se experimentan el difenoxilato y el donepezilo.⁹⁰

Aclaración

Debo señalar que es difícil interpretar la eficacia de los nuevos tratamientos, tanto aquellos que tratan de modificar el curso de la enfermedad (removiendo el amiloide o la proteína tau anormal) o simplemente retardar el curso de la enfermedad o causar una pequeña mejoría. A la fecha los anticuerpos humanizados monoclonales, a pesar de todo el interés que se ha puesto en ellos, no parecen dar mejores resultados que la vieja combinación donepezilo/memantina. Y en las categorías sintomáticas mencionadas el donepezilo parece ayudar a controlar la apatía, mientras que la memantina parece hacerlo con la agitación.

Otros Tratamientos Médicos. TMS.

La Estimulación Magnética Transcraneal (TMS por sus siglas en inglés) es un tratamiento aprobado por la FDA americana para la depresión mayor refractaria. Algunos estudiosos ven muchas posibilidades de ayudar con este tratamiento a persona con la enfermedad de Alzheimer. Un estudio enfocado en la apatía que caracteriza a muchos pacientes con la enfermedad de Alzheimer se encuentra en etapa

avanzada. Sin embargo no debemos concretarnos a esperar de este tratamiento resultados en la apatía; se investiga también su efecto en la cognición en general y en ciertas áreas en particular y también en el funcionamiento ejecutivo.

¿Y los demás qué?

La familia y los amigos probablemente sufren tanto o más que el mismo paciente a consecuencia de la enfermedad de Alzheimer. Estudiar las características de la enfermedad en trabajos como el presente puede ayudar a entender la enfermedad y lo que se puede esperar de ella. Atendiendo al principio psicológico de que se teme menos lo que se conoce más, este entendimiento puede ayudar a atenuar el miedo paralizante que una enfermedad tan destructiva nos causa y por lo tanto a facilitarnos el tratar a los pacientes afectados por la enfermedad de Alzheimer con serenidad, comprensión y compasión.⁹¹ Los grupos de apoyo pueden proporcionar a miembros de la familia no sólo un consuelo moral sino fuentes de información y consejos prácticos que otros familiares y cuidadores de pacientes con enfermedad de Alzheimer han experimentado con éxito. Contactar una organización especializada que pueda proporcionarnos guías útiles es, por supuesto, también muy recomendable.⁹²

Un factor importante que hemos repetido en distintas formas a lo largo de esta exposición es el de que la enfermedad de Alzheimer progresa lentamente. Si una persona afectada todavía puede relatar al menos en parte la historia de su vida, es ahora el tiempo de sentarse a escucharla, de hacerle preguntas, de mostrar interés... después podría ser demasiado tarde. Muchas veces valiosas historias familiares se pierden cuando los familiares se alejan de la persona con la enfermedad. Como en el caso de qué es lo que todavía pueden hacer, muchas veces desperdiciamos la oportunidad de oírles más, de acompañarlos más. Virginia Parker lo dice en una forma muy elegante: *"La 'esencia' de la persona permanece aún después que la demencia se roba la personalidad. Continúe conectando con esa esencia."*⁹³

Por la misma razón, es importante utilizar los tratamientos disponibles—aunque se diga que estos solo desceleran el avance de la enfermedad y que el paciente continuará su deterioro progresivo—pues esto nos permitirá acceso a lo que ellos piensan y sienten por un tiempo mayor. Por otra parte, si en el futuro próximo logramos detener el avance de la enfermedad, podremos aspirar a llegar a curarla.

Finalmente, un cuidado humano y una supervisión técnica adecuada pueden representar una diferencia enorme para el paciente de enfermedad de Alzheimer. Hay en la actualidad muchos rayos de esperanza en la prevención, detención del curso y tratamiento de la

enfermedad. Aunque ningún tratamiento es todavía perfecto o definitivo, se justifica plenamente utilizar, decidida pero juiciosamente, los métodos terapéuticos de que ya se dispone en un intento de aliviar los devastadores efectos de la enfermedad. Por otra parte, no existe una justificación válida para no prevenir o tratar los problemas añadidos y colaterales que afectan al paciente que padece la enfermedad de Alzheimer. Por último, es importante repetir que la familia debe ser tomada en cuenta en toda decisión que afecte el tratamiento y cuidado de estos pacientes

GLOSARIO.

- **Afasia:** Defecto en la capacidad para expresar pensamientos o emociones mediante la palabra escrita o hablada; también incapacidad para comprender la palabra hablada, escrita o impresa.
- **Agnosia:** Pérdida de la capacidad para reconocer objetos o personas familiares o conocidas.
- **Anosognosia:** Incapacidad de reconocer que está uno —física o mentalmente— enfermo.
- **Antidepresivos:** Medicamentos usados para tratar la depresión, aunque existen diversos tipos, los más populares son los inhibidores de la recaptación de la serotonina, la nor-epinefrina o ambas.
- **Apatía:** Pérdida del iniciar y estar motivado en participar en actividades, retraimiento social e indiferencia emocional. (Marin 1991).
- **Apraxia:** Incapacidad de lograr movimientos intencionales, sin haber parálisis.
- **Cariotipo:** El número y morfología de los cromosomas.
- **Neurolépticos:** Medicamentos utilizados para tratar las enfermedades psicóticas. Generalmente actúan bloqueando los receptores del neurotransmisor dopamina.
- **Neurona:** La célula nerviosa. Es la unidad funcional del sistema nervioso. Consiste de un cuerpo celular y, como las demás células del cuerpo, posee un núcleo, citoplasma y organillos. Recibe impulsos nerviosos de otras células por medio de las dendritas y los pasa más adelante por medio del axón. Los axones se comunican con las dendritas o directamente con los cuerpos celulares de otras neuronas por medio de las sinapsis. En la sinapsis es donde se liberan los neurotransmisores de que hemos venido hablando.
- **Nootrópico:** Dícese de aquel medicamento que pretende estimular, acrecentar o habilitar las funciones cognitivas. Bajo este rubro se encuentran todos los medicamentos usados para tratar la enfermedad de Alzheimer.

- **Síndrome:** Conjunto de síntomas (información relatada por el paciente o sus familiares y cuidadores) y signos (cambios observados por el examinador).
- **Trastorno Degenerativo:** Este término denota un deterioro progresivo y pérdida funcional en un individuo que previamente funcionaba sin déficit alguno. (Bigler [1984] basado en Corkin, Hutton, Terry y Katzman)
- **Trastorno Neurocognitivo:** La DSM5 requiere para este diagnóstico un deterioro en uno o más de las facultades llamadas dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, percepción y motricidad, o cognición social) Como se explica arriba la forma leve se diagnostica cuando hay una interferencia con la vida diaria del individuo que es modesta y le permite seguir funcionando aunque con mayor esfuerzo y ayuda. Y la forma *mayor*, antes llamada *demencia*, en que los mismos cambios ya afectan importantemente la vida diaria del paciente.

Bibliografía.

Aisen PS, Davis KL. *Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: implications for therapy*. Am J Psychiatry 151:8, August 1994.

Alexopolous GS, Adams RC, Young RC y Shamolan CA. *Cornell scale for depression in dementia*. Biol Psychiatry 23:271-284, 1988.

Alzheimer A. *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*. Alg. Z. Psychiatr. 64:146-148. 1907.

Amen DG, Paldi JH. *Clinical applications of triple headed SPECT in Psychiatry*. (Work in Progress) 1992.

American Psychiatric Association. *DSM - IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition*, Washington, D.C., 1994. Text Revision 2000.

American Psychiatric Association, *DSM5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition*, Washington, D.C., 2013.

Andreasen N, Glazer W, Pickar D y Schwartz A. *Innovations in the management of schizophrenia: the importance of new drugs*. Clinical Courier 12:5,1994.

Antuono PG, Tikofsky RS, Hellman RS y Saxena. *Single photon computed tomography (SPECT) in the evaluation of the dementias*. En Mental Illness and Neurological Disorders. Abbott Laboratories, 4:1, 1990.

Arnold BR, Cuellar I y Guzman N: *Sensitivity and specificity of the Dementia Rating Scale-Spanish Adaptation*. University of Texas-Pan American, Edinburg, Texas, 1994a.

Arnold BR, Cuellar I y Guzman N: *Statistical and clinical evaluation of the Mattis Dementia Rating Scale-Spanish Adaptation: an initial investigation*. Journal of Gerontology: Psychological Sciences. 53b(6):363-369, 1998.

Arnold BR y Guzman N: *Performance of impaired and nonimpaired elderly on a Spanish Dementia Rating Scale*. University of Texas-Pan American, Edinburg, Texas, 1994b.

Ballard C, Orrell M, YongZhong S, Moniz-Cook E, Stafford J, Whittaker R, Woods B, Corbett A, Garrod L, Khan Z, Woodward-Canton B, Wenborn J y J Fossey. *Impact of antipsychotic review and nonpharmacological intervention on antipsychotic use, neuropsychiatric symptoms and mortality in people with dementia living in nursing home: a factorial, cluster-randomized controlled trial by the Well-being and Health for People with Dementia (WHELD) program*. Am J Psychiatry 173:3 March. 2016.

Bartus RT. *Drugs to treat age-related cognitive disorders: on the threshold of a new era in the pharmaceutical industry*. En Crook T, Bartus R, Ferris S y Gershon S. Treatment development strategies for Alzheimer's disease. Mark Powley Associates Inc. Madison, Connecticut, 1986.

Bayer /Tropon. *Effects of chronic nimodipine treatment on behavior of old rats. Y, Old rats: an animal model of senile dementia?* Colonia, Alemania, 1988.

Bigler ED. *Degenerative disorders diffusely affecting the nervous system*. En Diagnostic Clinical Neuropsychology. University of Texas Press, Austin, Texas. 1984.

Bowen D.M. *Can the pathophysiology of dementia lead to rational therapy?* En Crook T, Bartus R, Ferris S y Gershon S. *Treatment development strategies for Alzheimer's disease*. Mark Powley Associates Inc. Madison, Connecticut, 1986.

Brousseau T, Legrain S, Berr C, Gourlet V, Vidal O y Amouyel P: *Confirmation of the e4 allele of the apolipoprotein E gene as a risk factor for late-onset Alzheimer's disease*. Neurology 44:324-344,1994.

Carstensen LL y Edelstein BA. *Handbook of Clinical Gerontology*. Pergamon Books. New York, 1987.

Chutka DS. Geriatrics. En *Mayo Internal Medicine Board. Review 1944-1995*. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Rochester, Minnesota, 1994.

Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Behavior Rating Scale for Dementia. Second Edition*. CERAD. Durham N.C. 1996.

Cotman CW, Nieto-Sampedro M y Geddes J. *Synaptic plasticity in the hippocampus: implications for Alzheimer's disease*. En *Treatment development strategies for Alzheimer's disease*. Mark Powley Associates Inc. Madison, Connecticut, 1986.

Crook T, Bartus R, Ferns S y Gershon S. *Treatment development strategies for Alzheimer's disease*. Mark Powley Associates Inc. Madison, Connecticut, 1986.

Cummings JL. (editor). *Alzheimer's disease: comprehensive treatment approach*. Supplement to Neurolog Reviews. Partners in Medical Communications 1997.

Danysz W, Parsons CG Möbius HJ, Stöffler A, Quack G. *Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease: a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action*. Neurotoxicity Res. 2000; 2:85-97.

De la Monte SM, Ghanbari K, Frey WH, Behesti I, Averbach P, Hauser S, Ghanbari HA y Wands JR. *Characteristics of the AD7c-NTP cDNA expression in Alzheimer's Disease and measurement of 41-kD protein in cerebrospinal fluid*. J Clin Invest. 100(12) 3093-3104, 1997.

Dewan MJ, Gupta S. *Toward a definite diagnosis of Alzheimer's disease*. Comprehensive Psychiatry, 34,4; 282-290. 1992.

Doody RS et al. *Effect of donepezil on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild to moderate Alzheimer's disease*. Lancet 2008 Jul 19, 372:207.

Doraiswamy PM. *Non-cholinergic strategies for treating and preventing Alzheimer's disease*. CNS Drugs 2002; 16: 611-824.

Ferris S, et al. (simposio) *Making the changes and impact of treatment*. Presentado en la Sexta Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Alzheimer. Management Today. 1,3:12-16. 1998.

- Gayatri D. *Estrogen and Alzheimer's Disease*. Primary Psychiatry 4(10): 56-63, 1997.
- Goveas JS, Dixon-Holbrook M, Kerwin D and Antuono P. *Mild cognitive impairment; how can you be sure?* Current Psychiatry. 2008; 7(4): 36-49.
- Harvey R, Ellison D, Hardy J, Hutton, Roques P, Collinge J, Fox N and M Rossor. *Chromosome 14 familial Alzheimer's disease: the clinical and neuropathological characteristics of a family with a leucine→serine (L250S) substitution at codon 250 of the presenilin 1 gene*. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Jan 1998; 64(1): 44–49.
- Hoffman J y S Froemke. *The Alzheimer's Project, Momentum in Science*. Prefacio Maria Shriver. Home Box Office (HBO) New York 2009.
- Hubbard JI: *The Biological basis of mental activity*. Addison-Wesley Publishing Company. Reading, Massachusetts, 1975.
- Irigoyen F. *MyDoc™ working together to manage Alzheimer's disease*. Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2013.
- Jouvet M: *The stages of sleep*. Scientific American, 216(2):62-72, 1967.
- Kaplan HI y Sadock BJ: *Pocket handbook of psychiatric drug treatment*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1993.
- Kaplan's & Sadock's Study Guide and Self Examination Review in Psychiatry*, 8th edition, Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins, New York 2007.
- Koppara et al (25 autores más) *The latent dementia phenotype δ is associated with cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease and predicts conversion to dementia in subjects with mild cognitive impairment*. Journal of Alzheimer's Disease 49 (2016) 547–560.
- Krassner MB. *Mechanism of action of Hydergine® (ergoloid mesylates) in relation to organic brain disorders*. Advances in Therapy. Vol 1, No 3, May 1984.
- Kumar V, Anand J, Messina J y Veach J: *An efficacy and safety analysis of Exelon ® in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors*. European Journal of Neurology, 7:158-169, 2000.
- Kuntz, Leah. *Alzheimer Disease, are the treatments worse than the disease?* Psychiatric Times. Marzo 2023 Vol. 40 No 03.
- LeBars PL, Katz MM, Berman N, Itil AM Freedman AM y Schatzberg AF: *A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Gingko biloba for dementia*. JAMA 278(16):1327-1332, 1997.
- Leber P. *Establishing the efficacy of drugs with psychogeriatric indications*. En Crook T, Bartus R, Ferris S y Gershon S. *Treatment development strategies for Alzheimer's disease*. Mark Powley Associates Inc. Madison, Connecticut, 1986.
- Lorraine NE, Bryan J y Bryan K. *Cerebral biopsy in the evaluation of dementia*. En Mental Illness and Neurological Disorders, Abbott Laboratories, 3:1, 1990.

- Lynch G, Larson J y Baudry M. *Proteases, neuronal stability and brain aging: a hypothesis*. En Crook T, Bartus R, Ferris S y Gershon S. *Treatment development strategies for Alzheimer's disease*. Mark Powley Associates Inc. Madison, Connecticut, 1986.
- Lyketsos CG y Rabins PV. *Psychopathology in dementia*. *Current Opinion in Psychiatry* 7:342-346, 1994.
- Mace NL (editor): *Dementia care. Patient, family and community*. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1992.
- Marin RS (1991), *Apathy: a neuropsychiatric syndrome*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 3(3):243-254. - See more at: <http://www.psychiatrytimes.com/articles/apathy-and-its-treatment-alzheimers-disease-and-other-dementias/page/0/6#sthash.uSaYTQqn.dpuf>
- Markin R.E. *The Alzheimer's Cope Book*. Citadel Press Book/Carol Publishing Group. New York 1992.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group*. *Neurology* 1984;34: 939-944.
- Mayo Clinic. *Environmental and psycosocial intervention help manage dementia behavior*. En *PsychUpdate* Vol6. No2 2014
- Meléndez, Agustín. *Actividades Físicas para Mayores, las razones para hacer ejercicio*. Editorial Gymnos Madrid, España.
- Meléndez Agustín. *Entrenamiento de la Resistencia Aeróbica: Principios y Aplicaciones*. Alianz/Deporte. Madrid, España. 1995.
- Meléndez Agustín. (editor) *Actividad Física y Salud en la Tercera Edad/Physical Activity*. Madrid, España.
- Mena I, Villanueva-Meyer J y Miller DP. *High resolution SPECT sensitive for cerebral vascular abnormalities*. *Radiology Today*, June 1990.
- Miller, John J. *Dementia treatment, an unmet need*. En *Psychiatric Times (from the editor)* July 2023. Vol. 40 No.7
- Mohs RC, Shiovitz TM, Tariot PN, Porsteinsson AP, Baker KD y PD Feldman. *Atomoxetine augmentation of cholinesterase inhibitor therapy in patients with Alzheimer's disease: 6-month, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel trial study*. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009, Sep; 17(9):752-9.
- Moran M. *Neuropsychiatric symptoms implicated in conversion from MCI to dementia*. *Psychiatric News*, April 3, 2015.
- Mortby, MF. *Apathy as a treatment target in Alzheimer's disease: implications for clinical trials*. *Am J Geriatr Psychiatry*. Febrero 2022.
- Neergaard L. Eli Lilly: *Experimental Alzheimer's drug shows some benefit*. Pulished on line. *Newsfactor* July 2015.

- Pappola MA, Omar RA, Saran S y Theodoropoulos TJ. *Heat shock protein in dementia and degenerative nervous system disorders*. En *Mental Illness and Neurological Disorders*, Abbott Laboratories 4:1, 1990.
- Park Alice. *Alzheimer's unlocked*. TIME. October 25. 2010.
- Park Alice. *Alzheimer's from a new angle*. TIME 182, 6-7 2016.
- Parker, Charlotte and Virginia Parker. *Return to joy, a family initiation into the mysteries of dementia*. Dancing Horse Publishing LLC. Dallas, Texas 2010.
- Rapoport M, Zuccherro Sarracini C, Molnar F y N Herrmann. *Driving with dementia, how to assess safety behind the wheel*. Current Psychiatry. Diciembre 2008.
- Raskind MA: *Neurobiology and genetics of Alzheimer's disease*. En Schneider LS (chair) *Practical advances in the management of Alzheimer's disease*. Simposio. APA Annual Meeting. San Diego, California. 1997.
- Rea R, Carotenuto A, Fasanaro AM, Traini E y Amenta F. *Apathy in Alzheimer's disease: any effective treatment?* Scientific World Journal 2014. en PMC PubMed Central.
- Reisberg B, Borenstein J, Franssen E et al. *BEHAVE-AD: a clinical rating scale for the assessment of pharmacologically remedial behavioral symptomatology in Alzheimer's disease: problems, prospects and perspectives*, Altman HJ (editor), Plenum. New York, 1987.
- Risgaard AR, Laursen TM, Charles M, Katon W, Fenger-Grøn M, Davydow D, Chwastiak L, Cerimele JM, Vestergaard M. *Long-term risk of dementia in persons with schizophrenia, a Danish population-based cohort study*. JAMA Psychiatry, 2015;72(11):1095-1101.
- Rooijen LAA, Traber J, Schmidt y Schuurman. *Biochemical and cholinergic pharmacology of tetrahydroaminoacridine*. Bayer Laboratories, Colonia, Alemania, 1988.
- Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Vianco P, Stälhelin, Hartman R and Gharabawi M: *Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial*. British Medical Journal 318: 633-640.
- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. *A new rating scale for Alzheimer's disease*. Am J Psychiatry 141 (11): 1356-1364, 1984.
- Rosenstein E et al. *Diccionario de especialidades farmacéuticas*. PLM México 1993.
- Sadock BJ, Sadock VA, Levin Z. 2007
- Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al. *A controlled trial of selegiline, alfa-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease*. The Alzheimer's disease Cooperative Study. N Engl J Med 336 (17) 1216-1222. 1997.
- Sapolsky RM y McEwen BS. *Stress, glucocorticoids and their role in degenerative changes in the aging hippocampus*. Crook T, Bartus R, Ferris S y Gershon S. En *Treatment development strategies for Alzheimer's disease*. Mark Powley Associates Inc. Madison, Connecticut, 1986.

Schneider LS, Olin JT, Doody RS *et al.* Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Dis Assoc Disord 11 (suppl 2) S22-S23. 1997.

Schran HF, McDonald S y Lehr R. *Pharmacokinetics and bio-availability of ergoloid mesylates*. Biopharmaceutics and Drug Disposition 9(4); 349-361,1988.

Siemens ER, Sundell KL, Carlson C, Case M, Sathuraman G, Liu-Seifert H, Doswset SA, Pontecorvo MJ and others. *Phase 3 solanezumab trials: secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients*. *ALzheimer's & Dementia*. The Alzheimer's Association published on line July 2015.

Skoog I, Nilsson L, Palmertz, Andreasson LA, y Svanborg A. *A population-based study of dementia in 85-year-olds*. The New England Journal of Medicine, 328,3:154-158,1993.

Sullivan MG (from the New England Journal of Medicine), *Two AD immunotherapy drugs flunk in four studies*. Clinical Psychiatric News, February 2014:4.

Tampi R and Tampi DJ. *Managing Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in the Era of Black Box Warnings*. October 30, 2014 | Special Reports, Cognitive Disorders, Dementia, Geriatric Psychiatry, Psychopharmacology.

Tariot PN: *Psychosis and dementia: optimizing clinical response*. En Schneider LS (chair) *Practical advances in the management of Alzheimer's Disease*. Simposio. APA Annual Meeting, San Diego, California. 1997.

Taussig M. *La enfermedad de Alzheimer, que es y como sobrellevarla*. Asociación Sonorense de Alzheimer y Enfermedades Similares AC/Secretaría de Salud Pública. Hermosillo, Sonora, México 1995.

Tikofsky RS, Hellman RS, Antuono PG y Saxena VK. *Understanding single photon emission computed tomography (SPECT) brain imaging*. En Mental Illness and Neurological Disorders, Abbott Laboratories, 4:1, 1990.

Trzepacz PT, Hertweck M, Starratt C, Zimmerman L, Adatepe MH. *The relationship of SPECT scans to behavioral dysfunction in neuropsychiatric patients*. Psychosomatics, 1992; 33,1: 62-71.

Volavka J y Cancro R: *The late onset schizophrenic disorders*. In *Aspects of Aging* 111:2, Smith Kline and French Laboratories, 1986.

Whitehouse PJ, Maurer K and Ballenger JF (editors). *Concepts of Alzheimer's disease: Biological, Clinical and Cultural Perspectives* JHU Press, 2000.
Williams, Sheryl (editor): *Advances in Alzheimer's research*. Alzheimer's Association, 4,1: 1-4.1994.

Windblad B, Butch G, Fowler CJ y Wallace W. *Beyond the transmitter-based approach to Alzheimer's disease*. En Crook T, Bartus R, Ferns S y Gershon S. *Treatment development strategies for Alzheimer's disease*. Mark Powley Associates Inc. Madison, Connecticut, 1986.

Yesavage JA, Hollister LE y Burian E. *Dihydroergotoxine: 6 mg versus 3 mg dosage in the treatment of senile dementia. Preliminary report*. Journal of the American Geriatrics Society. 27 (2): 80-82,1979.

Yoshikawa M, Hirai S, Aizawa T, Kuroiwa, Y, Goto F, Softie I, Tokoyura Y, Yamamura H, e Iwasaki Y. *A dose response study with dihydroergotoxine mesylate in cerebrovascular disturbances*. Journal of the American Geriatrics Society. 31(1): 1-7,1983.

Zagorski, Nick. *FDA approves second antibody therapy for Alzheimer's*. Psychiatric News. March 2023. Vol. 58 No.3,

NOTAS

¹ Alzheimer's Association. Página de Internet. 2023.

² Irigoyen 2013.

³ Ver por ejemplo Leber (1987).

⁴ De hecho la DSM5, la clasificación más reciente de los trastornos mentales, describe un cuadro clínico llamado "*trastorno neurocognitivo leve*", el cual se caracteriza por cambios modestos respecto a un mejor funcionamiento anterior. Para continuar siendo "*leve*" la referencia citada requiere que el deterioro no interfiera con la capacidad que la persona tiene de ser independiente en sus actividades diarias. Más precisamente: el paciente continúa siendo capaz de efectuar actividades instrumentales complejas de la vida diaria —como lo son pagar las cuentas o manejar sus propios medicamentos—, pero estas actividades requieren un esfuerzo mayor, estrategias compensadoras o acomodación. Otros autores llaman a esta condición "*problema benigno de la memoria del anciano*". Estas categorías contribuyen un tanto a aumentar la confusión, siendo difícil precisar si los sujetos con esas condiciones sufren ya de enfermedad de Alzheimer o no. La DSM5 de hecho valida los diagnósticos "*trastorno neurocognitivo leve debido a una **probable** enfermedad de Alzheimer*" (cuando hay historia familiar o evidencia proveniente de exámenes genéticos) y "*trastorno neurocognitivo leve debido a una **posible** enfermedad de Alzheimer*" (cuando no hay historia familiar o evidencia genética) Algunos autores (Ron Petersen en Hoffman y Froemke: 44-52) destacan la importancia de diagnosticar estos casos leves pues hasta el **80%** de ellos evolucionarán después en una franca enfermedad de Alzheimer. Los investigadores en diferentes instituciones, por ejemplo la escuela de medicina de John Hopkins University, han estudiado factores que parecen facilitar la "*conversión*" del trastorno cognitivo leve en un trastorno neurocognitivo plenamente desarrollado; estos factores incluyen diabetes, prediabetes, síndrome metabólico, niveles bajos de folato en la sangre y síntomas neuropsiquiátricos particularmente depresión. (Moran, 2015:23) Un avance reciente (Koppara et al) es la evaluación del llamado fenotipo latente β y biomarcadores de Alzheimer en el líquido cefalorraquídeo que parece prometer la aparición de métodos que puedan predecir cuales casos de trastorno neurocognitivo leve evolucionaran a ser de verdadera enfermedad de Alzheimer.

⁵ Alzheimer 1907, ver bibliografía. El caso que el doctor Alzheimer describió fue el de una mujer de 52 años de edad ("Auguste D." ver fotografía) que sufrió antes de morir pérdida de la memoria, desorientación y alucinaciones. La muerte celular, las marañas fibrilares intracelulares y los depósitos de amiloide extracelular que él encontró en la autopsia y describió por primera vez siguen siendo los mismos elementos que se usan en la actualidad en el diagnóstico patológico de la enfermedad.

⁶ Ver el Glosario.

⁷ American Psychiatric Association, DSM5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition, Washington, D.C., 2013. Hasta la DSM IV-TR el síndrome se llamaba *demencia*. El equipo de trabajo de DSM5 ha tratado de deshacerse de este término —*demencia*— que pudiera ser considerado por algunos como peyorativo e infamante para los enfermos que padecen la enfermedad de Alzheimer; sin embargo el uso tan extendido de éste ha hecho que DSM5 lo conserve como *alternativo* de su preferido *Transtorno Neurocognitivo*. Probablemente la nueva designación esté destinada a convertirse en uno de tantos acrónimos médicos como lo son PTSD, ADHD, TAC, MRI, OCD y muchos otros, no nos extraña pues que *Transtorno Neurocognitivo* devenga en *TNC* (NCD en inglés). Nótese también que la DSM5 separa una forma *leve* de la forma *mayor* y que precisa que esa forma *mayor* (*Transtorno Neurocognitivo Mayor*) es la que previamente se llamaba *demencia*. Debemos aclarar también que otras clasificaciones conservan todavía el nombre *demencia* y que el nombre continúa apareciendo en el de muchos instrumentos clínicos por ejemplo la *Dementia Rating Scale*, la *Escala de Demencia de Blessed*, y la ADAS las cuales son frecuentemente usadas y citadas en la literatura.

⁸ DSM III, DSM III-R, DSM IV and DSMIV TR.

⁹ Antes llamada *demencia vascular*, y aun antes, *demencia de infartos multiples*.

¹⁰ American Psychiatric Association, DSM5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition, Washington, D.C., 2013.

¹¹ Es importante recordar que hasta 30% de las personas ancianas referidas al especialista por problemas de memoria no sufren de enfermedad de Alzheimer sino de algún otro problema: principalmente depresión. (Chutka 1994)

¹² Existen otras clasificaciones y guías sintomáticas para el diagnóstico de los *transtornos neurocognitivos* y en particular del tipo Alzheimer como la del *Instituto Nacional* (estadounidense) *de los Trastornos de la Comunicación y Accidentes Cerebrovasculares* (*Stroke*) llamada comunmente NINDS por sus siglas en inglés, y los *Criterios Diagnósticos de Investigación* de Cohen, que se utilizan principalmente en institutos de investigación.

¹³ Como también lo hacían las versiones anteriores llamadas DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV y DSM-IV-TR.

¹⁴ El artículo de Rapoport *et al*: *Driving with Dementia* (2008) examina en detalle el problema y su evaluación. Los autores concluyen que el mero diagnóstico de demencia no es suficiente para retirar a una persona su privilegio de conducir. El estado cognitivo, médico y psiquiátrico a la vez que la historia de manejo de vehículos deben ser cuidadosamente evaluados.

¹⁵ Al evaluar personas en esta etapa debemos considerar factores dependientes del sistema de apoyo que rodea al paciente. Tal vez Juanita todavía pueda cocinar pero ya no lo hace porque una vez se le quemó la sopa y sus hijos ya no la dejan acercarse a la estufa. O Pepe no conduce el automóvil porque la familia teme que se pueda perder, o tener un accidente, aunque nunca haya tenido uno.

¹⁶ Esta fisiopatología también explica como es que los pacientes con la enfermedad vascular parecen después de haber empeorado mejorar. La nueva lesión tiene un componente de inflamación y edema que al disminuir produce una aparente mejoría. Digo aparente, porque el paciente no regresará a un estado mejor respecto al cual estaba antes del nuevo infarto.

¹⁷ Como por ejemplo aumento de los reflejos tendinosos profundos, respuesta plantar extensora, parálisis pseudobulbar, problemas de la ambulación, debilidad de una extremidad, etc.

¹⁸ *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*. Ver Tampi et al. 2014. Cummings (1997:8) advertía: "[Estos síntomas] *no son tan solo una reacción a la pérdida de memoria sino una manifestación de los cambios producidos en el sistema nervioso central por la enfermedad de Alzheimer*"

¹⁹ Tampi et al. 2014. *Vide infra*.

²⁰ Tampi et al. 2014. *Vide infra*.

²¹ Ver Bigler (1984). Más recientemente (1994) Aisen y Davis han creído ver en la naturaleza de estos cambios degenerativos una pista respecto a su posible causa: **mecanismos inmunológicos e inflamatorios** pudieran ser los responsables de la destrucción tisular observada en la enfermedad de Alzheimer. Como en las enfermedades reumáticas, un grupo de circunstancias desconocidas producen un "*insulto inicial*". Este a su vez desencadenaría una *reacción inflamatoria* la cual comparte con la enfermedad de Alzheimer no sólo resultados finales similares (placas amiloides, vasculitis, cambios degenerativos); sino también mecanismos similares de producción de enfermedad. Referimos al lector a su artículo que describe, en detalle, toda la información en que se basa ésta, por demás interesante, teoría.

Otra teoría, también sumamente intrigante, es la de Lynch y colaboradores (1986) la cual imputa a las proteasas reguladas por la concentración de calcio (*calpaínas*) la destrucción celular que acompaña a los cambios degenerativos observados en la enfermedad de Alzheimer. Esta teoría explica por que la destrucción y los cambios degenerativos aparecen de una manera irregular y dispareja en el encéfalo (ya que estos dependerían de las diferentes concentraciones y actividades relativas de las calpaínas) al tiempo que proporciona una base teórica al uso de los bloqueadores de los canales de calcio en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Otro hallazgo interesante es el de las *ubiquitinas*, complejos químicos que se han detectado no sólo en las

inclusiones neuronales en la enfermedad de Alzheimer; sino tambien en aquellas de las enfermedades de Pick y de Parkinson. (Pappola *et al* 1990)

²² The New York Times. Octubre 12, 2014.

²³ Ver por ejemplo Cotman y colaboradores (1986). Estos autores persiguen en sus estudios encontrar claves que después permitirán aprovechar la plasticidad cerebral para la reparar el daño cerebral.

²⁴ Para un análisis detallado sobre la influencia de los corticoides y el estrés en el envejecimiento cerebral ver el estudio de Sapolsky y colaboradores (1986).

²⁵ Hoffman y Froemke, 5-6. Estos autores comparan lo que ocurre en la corteza entorrinal y el hipocampo con lo que una computadora hace cuando uno usa la función SAVE y almacena la información que está en la pantalla en un archivo más permanente.

²⁶ No se piense, sin embargo, que la acetilcolina es el único neurotransmisor afectado por los cambios degenerativos en el cerebro. Un abatimiento similar ocurre en los sistemas que usan nor-epinefrina, las neuronas corticales intrínsecas, los receptores post-sinápticos corticales. Los sistemas que emplean serotonina, glutamato, glicina y somatostatina tambien se encuentran inmiscuídos en procesos parecidos. (Francis *et al.*, citado por Bowen y colaboradores: 1986:57) Por otra parte las deficiencias en neurotransmisores, incluída la acetilcolina, claramente son una consecuencia y no una causa de la pérdida neuronal. (Krassner 1984, Winblad y colaboradores 1986:69) Un descubrimiento paralelo es el de que las marañas fibrilares, típicas de la enfermedad de Alzheimer, se encuentran en abundancia en el nucleo basal de Meynert (en donde están muchos de los cuerpos celulares de las neuronas que producen acetilcolina, el locus ceruleous (nor-epinefrina) y los nucleos del rafé (serotonina). (Ver los esquemas representando las vías de la serotonina y la norepinefrina)

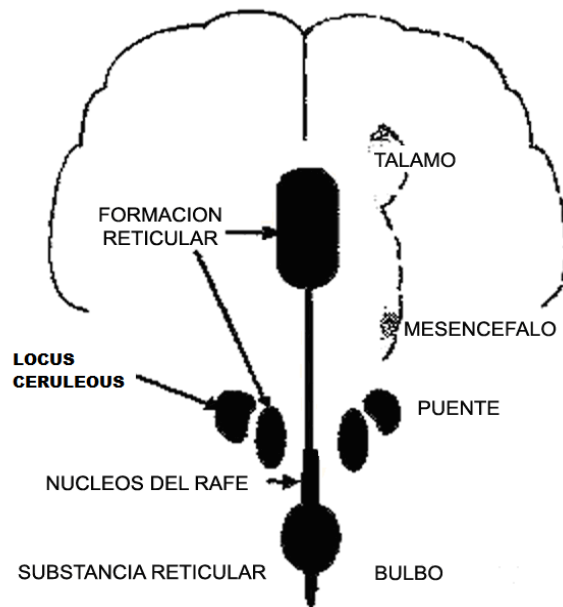


Fig 10. Sistemas de la Serotonina y la Nor-epinefrina.

Por el contrario, estos cambios están ausentes o mínimamente presentes en la *substantia nigra* (donde se encuentran los cuerpos celulares de las neuronas que producen la dopamina). Para explicar esto Winblad y colaboradores (*ibidem*) han postulado una compleja teoría que examina el papel que juegan en estos cambios los factores protectores (gangliósidos) y las "excitotoxinas".

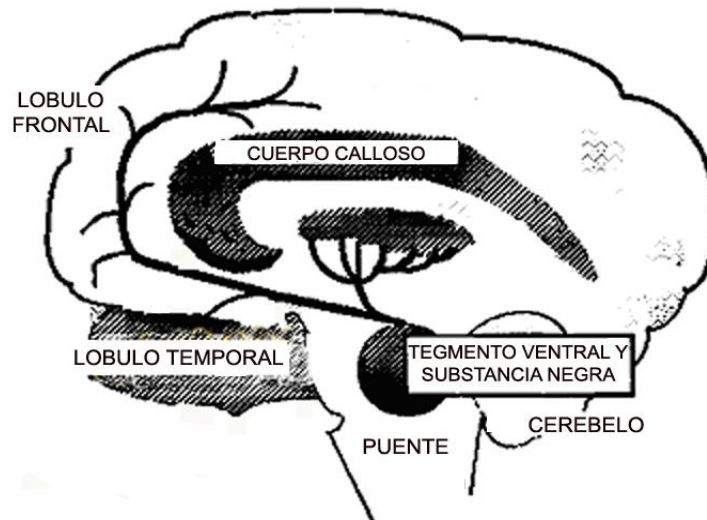


Fig. 11. Sistema de la dopamina (Basado en Andreasen.1994)

Otros muchos factores estan siendo estudiados incluyendo la barrera hemato-encefálica, factores inmunológicos, hormonas (estrógenos y otras), péptidos, fosfolípidos de colina, etc. (ver Crook y colaboradores 1989)

²⁷ Es la llamada hipótesis colinérgica.

²⁸ Tariot 1997.

²⁹ Ver Hoffman y Froemke.

³⁰ *Ibidem*.

³¹ El lector encontrará una versión mucho más detallada de esta teoría en el multicitado libro de Hoffman y Froemke. También *vide infra*.

³² Ver también el resumen de las investigaciones del doctor Lennart Mucke en Hoffman y Froemke: 39-41. También *vide infra* "drogas experimentales".

³³ Alguna vez estando en el hospital el paciente nos responderá sin dudar un segundo: "*huevos con tocino*" y verá uno que la esposa o la enfermera que también están en el cuarto mueven negativamente la cabeza, indicándonos que el paciente desayunó algo completamente diferente. Esto se conoce en psicología como "*confabulación*".

³⁴ Mis amigos, los doctores Arnold y Cuellar, han preparado una versión adecuada de este instrumento en español. Ver por ejemplo sus presentaciones 1994a, 1994b y 1998.

³⁵ Selkoe reportó que algunas personas aun teniendo importantes depósitos de amiloide se encuentran en un excelente estado mental lo cual es interpretado por algunos investigadores como que las placas de beta-amiloide de por sí no causan la enfermedad de Alzheimer. (En Hoffman y Froemke: 22-23)

³⁶ Por ejemplo ver Tikofsky y colaboradores (1990).

³⁷ Estos estudios ilustran típicamente las deficiencias de la perfusión bilateral en los lóbulos parietal y temporal del cerebro. En casos más avanzados este defecto se observa también en los lóbulos frontales. (ref: Tikofsky *et al* 1990, Mena *et al* 1990, Dewan y Gupta 1992, Cummings 1997).

³⁸ Desarrollado por los doctores William Klunk y Chester Mathis (En Hoffman y Froemke 65-68) Ikonovic y DeKosky demostraron que las imágenes correspondientes a las placas de beta-amiloide vistas de esta manera en seres humanos vivos correspondían a aquellas encontradas después en la autopsias de los mismos sujetos.

³⁹ Amyvid (Florbetapir F 18 Injection) Información completa en, Indianapolis, IN: Lilly USA, LLC; 2012. *Alzheimer's Association statement on florbetapir PET amyloid scanning*.

⁴⁰ En algunos raros casos la biopsia es estrictamente necesaria, especialmente para descartar enfermedades raras o clarificar casos atípicos. Así pues existen algunos estudios que utilizan este método invasivo, ver por ejemplo Lorraine *et al* (1989).

⁴¹ Steven T. DeKosky in Cummings JL. 1997:3. Lo que quiere decir que el diagnóstico puede ser hecho con un alto grado de especificidad y sensibilidad basándose en "un patrón típico de rasgos clínicos."

⁴² Parte de la información en esta sección ha sido tomada de *Advances in Alzheimer Research*, 4,1 (1994) que es una hojita de información distribuida en forma gratuita por la Alzheimer's Association.

⁴³ La revista LIFE (julio de 1994) ha expuesto a la luz publica la historia de las monjitas de Mankato, Minnesota, que gozan de una notable longevidad y que han proporcionado pistas interesantes en la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

⁴⁴ La DSM-IV señalaba que mientras 2 a 4% de la población sufre de demencia después de los 65 años, al pasar de 85 años la prevalencia es de 20% o más. DSM5 (p. 612) reporta que en los países desarrollados el 5 al 10% de los individuos en la séptima década de su vida la padecen y por lo menos 25% lo hacen de esa edad en adelante. De todos los diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer en particular —según la misma fuente— 7% son de individuos de 65 a 74 años, 53% de 75 a 84 y 40% de más de 85. Otros autores, como Antuoso (1990), Evans *et al* (1989) y Chutka (1994), calculan una frecuencia más alta (10-20% en edades superiores a los 65 años y 50% en los mayores de 90). El estudio de Skoog y colaboradores (1993) en Suecia encontró que un 29.8% de las personas mayores de 85 años sufría enfermedad de Alzheimer y que esta era leve únicamente en el 8.3 %; moderada en 10.3%, y severa en 11.1%. Estos autores encontraron, sin embargo, que casi la mitad de los sujetos, en la población que estudiaron, sufrían de demencia vascular y no de enfermedad de Alzheimer.

⁴⁵ V. nota 1 y *Alzheimer's Association Factsheet 2023*.

⁴⁶ Y ahora también el cromosoma 1 que contiene el gen para la presenilina 2. A este gene se le atribuye una forma de la enfermedad de comienzo temprano y que afecta a algunas familias alemanas procedentes de Rusia. Dr. Schellenbdr en Hoffman y Froemke.

⁴⁷ El genoma humano esta contenido en 46 cromosomas conocidos en conjunto como el cariotipo. Un número se asigna a cada par de cromosomas de acuerdo al orden que ocupan en el cariotipo el cual les sirve a los genetistas para estudiarlos. En los cromosomas se encuentran los genes que transmiten, de generación en generación, las características hereditarias de los individuos.

⁴⁸ Harvey R *et al*.

⁴⁹ Identificado inicialmente por los doctores Warren Strittmatter, Allen Roses y colegas en la Universidad de Duke.

⁵⁰ Ver Brousseau y colaboradores (1994)

⁵¹ Ver por ejemplo el análisis de Volakva y Cancro (1986)

⁵² Risggaard et al 2015.

⁵³ Mayo Clinic. *Environmental and psychosocial intervention help manage dementia behavior*. En *PsychUpdate* Vol 6. No 2 2014.

⁵⁴ Prolongaciones en forma de ramas de árbol de las neuronas o células nerviosas que reciben la información de la neurona precedente y la llevan al cuerpo celular para ser transmitida por el axón de ésta a la neurona siguiente.

⁵⁵ Por ejemplo Roberts (1982) citado por Bowen y colaboradores (1986)

⁵⁶ Aunque es muy importante también recordar que condiciones mucho más serias como una embolia, derrame cerebral o un infarto cardíaco pueden causar un cuadro similar.

⁵⁷ El magnífico libro del doctor Agustín Meléndez "*Actividades Físicas para Mayores*" propone planes de ejercicio más estructurados los cuales describe en detalle.

⁵⁸ Una complicación conocida por los médicos como *sarcopenia*.

⁵⁹ Muchas veces he visto a los familiares de pacientes jugando a las adivinanzas con ellos. "*¿A que no sabes quién soy yo? ¡Andale acuérdate!*" En general, este tipo de interacción se debe evitar. Es mucho mas productivo presentarse uno mismo: "*Hey, soy Juan, tu hijo. Vengo a llevarte de pase. Vamos a ir a comer pizza, un ratito a la casa, a la iglesia y luego te traigo otra vez para acá. Son las doce y vamos a volver a las cuatro.*" Muchas veces, pienso yo, el paciente sabe quienes somos, nos reconoce, pero no puede expresarlo. ¡Ayudémosle!

⁶⁰ Me refiero aquí, por la brevedad de espacio, sólo a la casa y al asilo aunque existen otras opciones intermedias. Para un análisis de algunas otras alternativas ver el capítulo "*A place to call home* ", por GD Roles en el tratado de gerontología de Carstensen y Edelstein (1987).

⁶¹ Un fenómeno curiosísimo, que me ha tocado presenciar una y otra vez, consiste en que algún paciente con enfermedad de Alzheimer medianamente avanzada y que, estando él solo, se encuentra constantemente perdido cuando encuentra a otro paciente, igualmente confuso, pero con el que se lleva bien, logran entre los dos formar un equipo sinérgico que aumenta en forma muy importante su capacidad funcional. Cuando ninguno de los dos pacientes por sí mismos lograba encontrar el baño o la cafetería del hospital, los dos juntos —a veces agarraditos de la mano— lo pudieron hacer. La suma parece ser mayor

que las partes, especialmente tratándose de la orientación respecto al ambiente en que se encuentran.

⁶² Charlotte Parker plantea esto mismo en forma de recomendación: "*Deje saber a la persona lo que usted va a hacer antes de hacerlo, lo que usted está haciendo cuando lo esta haciendo, y lo que hará enseguida. Esto ayudará a la persona a sentirse segura.*" Parker y Parker 2010: 124.

⁶³ Windblad (1986).

⁶⁴ Esto es sumamente importante ya que las complicaciones de este género (depresión, trastornos neurovegetativos, problemas de comportamiento: agresión, intentos de escape, indiscreciones sexuales; alteraciones de la personalidad, alucinaciones y delirio) afectan a las dos terceras partes de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (Lyketsos y Rabins 1994).

⁶⁵ Si bien debemos reconocer que hay algunos abusos, el Estado reaccionando —a mi parecer en demasía— a las denuncias al respecto y ha preferido, en muchos casos, que los pacientes se mutilen y fracturen, víctimas de horribles alucinaciones y miedos, que arriesgarse a verlos en el otro extremo, es decir, convertidos en zombies. Como todo en la vida los extremos son indeseables y terribles, pero pueden evitarse si el uso de la medicación es juicioso y el seguimiento apropiado y frecuente. La voz de los pacientes y de sus familiares y cuidadores debe ser oída

Otro factor a considerar es la posibilidad, advertida en forma de esqueta (*black box*) respecto al aumento en el riesgo de presentar accidentes vasculares cerebrales que tienen los pacientes diagnosticados con un trastorno neurocognitivo al tomar antipsicóticos. Aunque tal aumento se ha visto únicamente en algunos de ellos, la agencia federal FDA determinó que la advertencia respecto a este problema se extendiera a todos los antipsicóticos. *Vide infra* "Agitación y Rexulti".

Ballard et al (2016) entre otros han sugerido que la revisión adecuada de el uso de antipsicóticos aunado a intervenciones no farmacológicas puede reducir la utilización de estos agentes y sus riesgos putativos.

⁶⁶ Después *AbbVie Inc*, por un tiempo fue *Allergan*.

⁶⁷ Es el receptor llamado NMDA (ver esquema *supra*). Substancias como la fenilciclidina (PCP) y *ecstasy* también bloquean este mismo receptor, sin embargo lo hacen independientemente del voltaje y con una permanencia tal que producen alucinaciones y otras manifestaciones típicas de la intoxicación con esas drogas.

⁶⁸ Mesilato de co-ergocrina, también conocida como dihidroergotoxina. Ver Schran y colaboradores (1988).

⁶⁹ Krassner (1984) y Schran y colaboradores (1988).

⁷⁰ Ver el resumen de críticas por Bartus (1986).

⁷¹ Schran y colaboradores (1988). En México y otros países se dispone de la presentación en tabletas de 4.5 mg. Nuestra experiencia clínica, aunque limitada, con dosis superiores a los tres miligramos diarios, sugiere mayores beneficios en algunos pacientes y, sorprendentemente, pocos problemas con efectos colaterales. Un interesante estudio, por Yesavage y colaboradores (1979), no demostró diferencias significativas entre dos grupos de pacientes de enfermedad de Alzheimer tratado el primero tratado con 3 mg/día y el segundo con 6 mg/día. Un estudio japonés (Yoshikawa et al, 1983), sin embargo, arribó a la conclusión contraria, es decir, que la dosis de 6 mg diarios es más efectiva. Sandoz, la compañía farmacéutica que manufactura y distribuye Hydergina®, me ha provisto de una lista de 275 referencias bibliograficas del uso de esta droga para una variedad impresionante de indicaciones (además de enfermedad de Alzheimer).

⁷² No esta disponible en los Estados Unidos, pero sí en México y Europa.

⁷³ El *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas* (México, 1993:1033) no especifica que este fármaco se pueda utilizar en la enfermedad de Alzheimer; pero sí en trastornos del aprendizaje y la concentración. En Europa el piracetam ha comenzado a usarse también en algunos casos de discapacidad intelectual.

⁷⁴ La nota 20 explica, más en detalle, como una droga de este tipo puede ser útil. La investigación Bayer/Tropon sobre el funcionamiento de esta droga me parece sumamente interesante.

⁷⁵ E.g. Aisen y Davis 1994.

⁷⁶ Los autores que proponen el uso de estas drogas postulan que su acción tendría lugar sobre las proteínas de la fase [inflamatoria] aguda; las citocinas (interleucina-1, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral) que se acumulan sobre las placas seniles, y los factores de complemento, incluyendo el complejo de ataque de membrana, que se ha visto rodeando las marañas fibrilares y las dendritas deterioradas.

⁷⁷ Son las drogas conocidas como inhibidoras de BACE (beta-site-amyloid precursor protein cleaving enzyme 1) Varios compuestos se han experimentado y algunos estudios se han abandonado por problemas de toxicidad, sin embargo parece que tan solo se necesita encontrar la sustancia idónea para abrir este nuevo frente de combate frente a la enfermedad de Alzheimer.

⁷⁸ Park 2016:67. *Vide infra* TRx0237.

⁷⁹ La lista de otras drogas que merecen mención incluye: ORM-12741, CHF 5074, antigonadotropina-leuprolida (esta droga también conocida como VP4896, es en realidad una hormona que bloquea la producción de la hormona luteinizante por la pituitaria; se ha pensado que tal acción pudiera prevenir la muerte de las células cerebrales en la enfermedad de Alzheimer); lecozotan (SRA-333), rasagilina, TTP488, Ketasyn (AC-1202), atorvastatina (Lipitor® que es, por supuesto, el mismo medicamento que goza de gran popularidad como

agente para reducir los niveles de colesterol sanguíneo); atomoxetina (la misma que se usa en el tratamiento de la deficiencia de atención con hiperactividad (ADHD) en niños y adultos. Uno de los estudios (Mohs et al 2009) demostró que la atomoxetina añadida a un inhibidor de la colinesterasa es bien tolerada, pero que —desgraciadamente— la mejoría cognitiva en pacientes así tratados no es significativa); flurizán (MPC-7869), huperzina A, neramexano (cuya acción es parecida a la de la memantina); FK962 y ONO-2506PO. La LM11A-31 o C-31 del doctor Frank Longo es un neuroprotector que ha despertado entusiasmo porque actúa de una manera diferente que los medicamentos en uso (una sustancia no péptida que se liga al receptor de neurotrofina p75) y por lo tanto podría añadir eficacia a los mismos (Park 2016: 64-70). Todos estos fármacos en un momento u otro han parecido tener un potencial efecto nootrópico ya sea en forma aislada o en combinación con los medicamentos principales ya mencionados.

⁸⁰ La lista de drogas que se experimentaron, pero que no lograron llegar a la práctica clínica por una u otra razón incluye la besipirdina o HP 749 (Droga experimental que remeda los efectos en el cerebro de la acetilcolina y propicia la liberación de nor-epinefrina), el ondasetrón (que actúa sobre las vías nerviosas que utilizan serotonina; se esperaba que mediante esta acción mejorase la transmisión colinérgica de la que dependen algunos de los síntomas) y el salbeluzol (droga experimental que puede ayudar a proteger las células cerebrales. También facilita el transporte de sustancias dentro de las neuronas; acelera su crecimiento, y protege a las células del daño producido por las excitotoxinas). Las siguientes drogas han sido estudiadas también pero su utilidad aparentemente no fue comprobada o los compuestos resultaron tóxicos o ineficientes: Pramiractam, CI-933, CI-844, Vinpocetina, Guanfacina, BMY-21502, DUP-996, Bros, Suronacrina, Velnacrina, ST-200, Factor de Crecimiento de Fibroblastos, Eptastigmina, SC-49088, Oxiracetam y Trilizad.

⁸¹ Park A. *Alzheimer's unlocked*. TIME October 25, 2010

⁸² La historia completa del doctor Schenk y la vacuna es narrada en detalle en el multicitado libro "*The Alzheimer's Project*" de Hoffman y Froemke, 2009: 165-169

⁸³ El término "*humanizado*" se refiere a que el anticuerpo en cuestión está compuesto por secuencias de proteínas no humanas. Este término se utiliza en contraposición al de "*anticuerpo quimérico*" que contiene una proporción más grande de proteínas no humanas.

⁸⁴ Sullivan MG. New England Journal of Medicine, 2014:4

⁸⁵ Neergaard L 2015. Solanezumab es un fármaco preparado por Eli Lilly; Gantenerumab es de la casa Roche.

⁸⁶ Siemens ER et al 2015; Sullivan 2014:4.

⁸⁷ Ver Tampi et al. 2014.

⁸⁸ Véase Kunz 2023, Zagorski 2023 y miller 2023. Los listados en esos artículos sirviendo de pautas para búsqueda ampliada en fuentes enciclopédicas, etc.

⁸⁹ Mortby, MF. 2022; Marin 1991.

⁹⁰ V. Rea 2014.

⁹¹ Lo que es sugerido también por la teoría de auto-eficacia (*self-efficacy theory*) que anticipa que lo más que la gente puede predecir y controlar respecto a eventos amenazantes, lo menos vulnerable que será a sufrir trastornos de ansiedad y estrés como consecuencia de esas experiencias traumáticas. Kaplan y Sadock 2007.44. Y por supuesto a la hora de tomar decisiones que afecten a la persona con la enfermedad de Alzheimer lo mejor informado que uno esté lo más apropiada que nuestra decisión será.

⁹² Por ejemplo, en los Estados Unidos:

Alzheimer's Association
225 N. Michigan Ave., Fl 17
Chicago, Illinois, 60611
alz.org
1-800-272-3900

National Institute on Aging
nia.nih.gov/Alzheimers

National Institute of Mental Health
nimh.nih.gov
5635 Fisher's Lane
Rockville, Maryland, 20857.

National Council on Aging
1900 L. Street NW, 4th Floor
Washington, DC 20036
1-202-479-1200

Y

National Family Caregivers Association
nfcacares.org
1-800-896-3650

o en México

Asociación Mexicana de Alzheimer y Enfermedades Similares. Aralia 22, Tlacopac. Álvaro Obregón 01049
Álvaro Obregón, CDMX México
+52 55 5523 1526

⁹³ Parker y Parker 2010: 16.

Publicado por DON QUIXOTE EDITIONS
PO BOX 1599
McAllen, Texas 78505-1599

www.donquixote.webs.com



También por la Escuela de Medicina y Ciencias Biomédicas de la
Universidad Autónoma de Chihuahua