alzheimer 2001:
teoría y práctica

alzheimer 2001: teoría y práctica

J. M. Martínez Lage
A. Robles Bayón

AULA MEDICA
EDICIONES

Primera edición: octubre de 2001

© de los autores, 2001
© para esta edición, Laboratorios Andrómaco, S. A.

Coordinación editorial:

AULA MEDICA
EDICIONES

Isabel Colbrand, 10
Teléf. 91 358 86 57 - Fax: 91 358 90 67
28050 Madrid

ISBN:
Depósito legal:
Impreso en España

Para Ramonita y María, que ennoblecen
a las mujeres por su solidaridad
con el género humano y con su ayuda
para paliar enfermedades sociales
y encontrar solución a la enfermedad
de Alzheimer.

Índice de autores

JORDI ALOM POVEDA
Sección de Neurología.
Hospital General Universitario de Elche.
Alicante.

MARÍA SAGRARIO BARQUERO JIMÉNEZ
Servicio de Neurología.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

MARCELO BERTHIER TORRES
Departamento de Medicina y Dermatología.
Facultad de Medicina.
Universidad de Málaga.

RAFAEL BLESA GONZÁLEZ
Unidad Memoria-Alzheimer
y Otras Demencias.
Institut Clínic Malalties Sistema Nerviós.
Hospital Clínic i Universitari de Barcelona.

TERESA CASADEVALL
Servicio de Neurología.
Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa. Zaragoza

TEODORO DEL SER QUIJANO
Sección de Neurología.
Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

TERESA FERNÁNDEZ
Servicio de Neurología.
Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa. Zaragoza.

ISAURO GÓMEZ TATO
Programa de Atención Sociosanitaria.
Consellería de Sanidade e Servicios Sociais.
Xunta de Galicia.

ELENA LÓPEZ
Servicio de Neurología.
Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa. Zaragoza.

ALBERTO LLEÓ
Unidad Memoria-Alzheimer
y Otras Demencias.
Institut Clínic Malalties Sistema Nerviós.
Hospital Clínic i Universitari de Barcelona.

JOSÉ MANUEL MARTÍNEZ-LAGE
Departamento de Neurología
y Neurocirugía.
Clínica Universitaria de la Universidad
de Navarra. Pamplona.

PABLO MARTÍNEZ-LAGE
Centro Psicogeriátrico Landazábal,
Burlada. Navarra.

JOSÉ MARÍA MANUBENS BERTRÁN
Sección de Neurología.
Hospital Virgen del Camino.
Servicio Navarro de Salud. Pamplona.

JOSÉ L. MOLINUEVO
Unidad Memoria-Alzheimer
y Otras Demencias.
Institut Clínic Malalties Sistema Nerviós.
Hospital Clínic i Universitari de Barcelona.

MIGUEL MOYA
Departamento de Neurología
y Neurocirugía.
Clínica Universitaria de la Universidad
de Navarra. Pamplona.

DAVID MUÑOZ GARCÍA
Servicio de Neurología.
Hospital Ruber Internacional. Madrid.

JAVIER OLAZARÁN
CEP Hermanos Sangro.
Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

LUIS FERNANDO PASCUAL MILLÁN
Servicio de Neurología.
Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa. Zaragoza.

M.ª ANGELES PAYNO VARGAS
Servicio de Neurología.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

JORDI PEÑA CASANOVA
Sección de Neurología de la Conducta
y Demencias.
Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria.
Hospital del Mar. Barcelona.

CONSUELO RÍOS
Servicio de Neurología.
Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa. Zaragoza.

ALFREDO ROBLES BAYÓN
Servicio de Neurología.
Hospital Clínico Universitario.
Santiago de Compostela. A Coruña.

SONIA SANTOS
Servicio de Neurología.
Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa. Zaragoza.

LLUIS TÁRRAGA MESTRE
Fundación ACE. Instituto Catalán
de Neurociencias Aplicadas. Barcelona.

TERESA TUÑÓN
Sección de Neurología.
Hospital Virgen del Camino.
Servicio Navarro de Salud. Pamplona.

FERNANDO VALDIVIESO AMATE
Departamento de Biología Molecular
y Centro de Biología Severo Ochoa.
Universidad Autónoma de Madrid.

Índice

Prefacio XIX
J. M. Martínez Lage y A. Robles Bayón

Capítulo 1: Demencias: concepto y clasificación 1
M. S. Barquero Jiménez y M. A. Payno Vargas

Demencia: concepto y clasificación 1
Demencias degenerativas primarias 2
Demencias secundarias 4
Demencias combinadas 8
Epidemiología 8
Anexos 11
Bibliografía 16

Capítulo 2: Deterioro cognitivo y demencia. Parámetros clínicos 19
L. F. Pascual, S. Santos, T. Fernández, T. Casadevall, C. Ríos y E. López

Introducción 19
Marco teórico general 20
Los criterios que hacen referencia a la edad en el nombre del constructo 20
Los criterios que no hacen referencia explícita a la edad en el nombre del constructo 20
Criterios en relación con la edad y el envejecimiento 21
AAMI (*Age-associated memory impairment*, DAMAE en castellano) y revisiones del mismo (*Age-consistent memory impairment* y *Late-life Fortetfulness*) 21
Aging Associated Cognitive Decline (AACD, DECAE) 21
Criterios de deterioro cognitivo ligero sin relación explicita con la edad . . 22
Mild Cognitive Impairment (MCI), 1990 22

Mild Neurocognitive disorder (trastorno neurocognoscitivo ligero) . . . 23
Deterioro cognitivo leve frente a demencia: la exploración cognitiva como parámetro clínico esencial 24
Exploración cognitiva básica 24
Nivel de consciencia, atención y curso del pensamiento 25
Función cognitiva general 26
Exploración de la memoria 26
Memoria episódica 27
Memoria semántica 29
Conclusiones 30
Bibliografía 30

Capítulo 3: Factores de riesgo de enfermedad de Alzheimer 33
J. M. MARTÍNEZ LAGE y M. MOYA

Factores sociodemográficos 35
Edad 35
Género 36
Etnia y nacionalidad 36
Geografía 37
Factores genéticos y familiares 37
Historia familiar 37
Mutaciones causales 38
Genotipo APOE 38
Nuevos genes de susceptibilidad 39
Síndrome de Down 39
Condiciones premóbidas 40
Cociente intelectual y capacidad lingüística 40
Nivel educativo (escolarización) y reserva cerebral 40
Otros factores variados de riesgo 42
Personalidad premórbida, estrés y depresión 42
Historia médica anterior 43
Traumatismo craneal 43
Uso de antiinflamatorios 43
Hormonas sexuales 44
Virus del herpes simple 46
Factores de riesgo cardiovascular 46
Hipertensión arterial 46

Colesterol 47
Homocisteína, vitamina B_{12} y folato 48
Obesidad 49
Tabaco 49
Uso de estatinas 49
Estilo, hábitos de vida y riesgos laborales 50
Alcohol 50
Alimentación, dieta y antioxidantes 50
«Envejer con gracia» 51
Riesgos laborales 51
Conclusión 51
Bibliografía 53

Capítulo 4: Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer 59
D. G. Muñoz

Introducción 59
Lesiones macroscópicas 59
Lesiones microscópicas «positivas» 60
Placas seniles 60
Ovillos neurofibrilares 62
Hilos del neuropilo 65
Degeneración granulovacuolar 65
Cuerpos de Hirano 66
Angiopatía amiloide 66
Inflamación 67
Lesiones microscópicas negativas 68
Pérdida de sinapsis 68
Pérdida neuronal 69
Distribución de las lesiones 69
Criterios diagnósticos 70
Bibliografía 73

Capítulo 5: Genética y mecanismos moleculares en la enfermedad de Alzheimer 77
F. Valdivieso

Bibliografía 79

Capítulo 6: Hechos clínicos típicos y atípicos de la enfermedad de Alzheimer . 81
J. OLAZARÁN

Introducción 81
Enfermedad de Alzheimer típica 82
Deterioro sin demencia 84
Demencia ligera 85
Demencia moderada 86
Demencia intensa 87
Enfermedad de Alzheimer atípica 87
Enfermedad de Alzheimer frontal 88
Enfermedad de Alzheimer temporal neocortical 89
Enfermedad de Alzheimer posterior 89
Enfermedad de Alzheimer combinada 89
Conclusiones 89
Bibliografía 90

Capítulo 7: Marcadores diagnósticos en la enfermedad de Alzheimer 93
J. L. MOLINERO, A. LLEÓ y R. BLESA

Introducción 93
Marcadores biológicos 94
Marcadores genéticos 94
Marcadores plasmáticos de la enfermedad de Alzheimer 96
Marcadores determinados en líquido cefalorraquídeo (LCR) 97
Marcadores anatómicos: neuroimagen 98
Técnicas de neuroimagen 99
Aplicación de las técnicas de neuroimagen en la enfermedad de Alzheimer 99
Visualización de cambios moleculares *in vivo* 103
Bibliografía 103

Capítulo 8: Farmacología presente y futura de la enfermedad de Alzheimer . . 109
A. ROBLES

Introducción 109
Tratamiento actual de la enfermedad de Alzheimer 110
Tratamiento futuro de la enfermedad de Alzheimer 115
Bibliografía 121

Capítulo 9: Degeneración frontotemporal 127
J. M. MANUBENS

Introducción 127
Epidemiología 128
Hechos clínicos 128
Demencia frontotemporal 130
Afasia progresiva no fluente 132
Demencia semántica 132
Demencia frontotemporal con enfermedad de la neurona motora . . . 132
Neuroimagen 133
Laboratorio (genética) 134
Diagnóstico y diagnóstico diferencial 135
Neuropatología 139
Lesiones macroscópicas 139
Lesiones microscópicas 140
Tratamiento 142
Bibliografía 144

Capítulo 10: Demencia con cuerpos de Lewy 147
T. DEL SER QUIJANO

Introducción 147
Epidemiología 148
Anatomía patológica 148
Neuroquímica 149
Etiopatogenia 150
Clínica 151
Diagnóstico clínico 152
Tratamiento 153
Bibliografía 154

Capítulo 11: Deterioro cognitivo y demencias de origen vascular 159
P. MARTÍNEZ-LAGE

Introducción 159
Epidemiología 159
Epidemiología descriptiva 159
Epidemiología analítica 161

Anatomía patológica de la DV 162
Clínica del DCV. Clasificación de la DV 165
Demencia multiinfarto 166
Demencia por infarto estratégico 166
Demencia por patología de pequeño vaso 166
Demencia por hipoperfusión 166
Demencia hemorrágica 166
DCV cortical 167
DCV subcortical 167
Angiopatía amiloide 168
Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) 169
Neuroimagen en la DV 170
Criterios diagnósticos vigentes de demencia vascular 173
El caso de la demencia mixta 175
Tratamiento de la demencia vascular 176
Bibliografía 176

Capítulo 12: Demencias no degenerativas 181
J. ALOM

Introducción 181
Lesiones estructurales del sistema nervioso central 183
Hidrocefalia 183
Neoplasias cerebrales 185
Hematoma subdural 187
Demencia postraumática 187
Demencias infecciosas 187
Demencias por priones 187
Demencia asociada a VIH 190
Demencia sifilítica 191
Enfermedad de Whipple 191
Leucoencefalopatía multifocal progresiva 192
Otras demencias infecciosas 192
Demencias endocrinas 192
Hipotiroidismo 192
Hipertiroidismo 193
Hipoparatiroidismo 193

Hiperparatiroidismo 194
Otras endocrinopatías 194
Demencias metabólicas 194
Demencias carenciales 194
Déficit de vitamina B_{12} 194
Déficit de ácido fólico 195
Déficit de vitamina B_1 195
Déficit de vitamina B_3 195
Demencias tóxicas y medicamentosas 196
Depresión y demencia 196
Bibliografía 197

Capítulo 13: Exploración neuropsicológica en la demencia: taller 199
J. PEÑA-CASANOVA

Fundamento 199
Objetivo 199
Método 199
Problema 1: definir objetivos clínicos. Realizar preguntas ante problemas clínicos 200
Problema 2: definir la extensión de las exploraciones en función de los objetivos 201
Problema 3: conocer las características de los instrumentos de evaluación . . 201
Problema 4: interacciones cognitivo-funcionales 202
Escenario 1: instrumentos breves en la consulta de medicina primaria y del especialista 202
Test breves; el cribaje o *screening* 204
Escenario 2: la exploración realizada por el neuropsicólogo 204
Clasos clínicos 205
Bibliografía 205
Bibliografía general sobre test 208
Referencias sobre instrumentos de evaluación 208
Mini examen del Estando Mental. *Mini-Mental State Examination* (MMSE) . 211
Syndrom Kurztest (SKT) 212
Blessed Dementia Rating Scale (BDRS) 213
Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia (IDDD) . 214
Rapid Disability Rating Scale-2 (RDRS-2) 215

Escala de Depresión de Hamilton. *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) 216
Escala de Depresión Geriátrica. *Geriatric Depression Sacle* (GDS) 217
Neuropsychiatic Inventory (NPI) 218
Clinical Dementia Rating (CDR) 219
Global Deterioration Scale (GDS) 220
Functional Assessment Staging (FAST) 221
Test Barcelona-Abreviado (TB-A) 222

Capítulo 14: Síntomas conductuales y psicológicos en la demencia 223
M. L. BERTHIER

Síntoma *versus* síndrome 225
Síntomas negativos y positivos 225
Comorbilidad 226
Metodología de evaluación: escalas neuropsiquiátricas 227
Síndromes específicos 229
Depresión 229
Manía y trastorno bipolar 229
Ansiedad 230
Apatía 230
Delirio y psicosis 230
Otros síndromes 231
Conclusiones 231
Bibliografía 231

Capítulo 15: El enfoque terapéutico integral de los pacientes con demencia . . 235
LL. TÁRRAGA MESTRE

¿Tratamiento farmacológico frente a tratamiento no farmacológico? 235
Los modelos psicosociales 236
El Programa de Psicoestimulación Integral 239
Conclusiones 241
Bibliografía 242

Capítulo 16: Cuestiones sociales, legales y éticas que plantean los enfermos con demencia 245
I. GÓMEZ TATO

Introducción 245

La protección jurídica del incapaz desde el Código Civil y Penal 246
El internamiento involuntario 246
Acerca de la declaración de incapacidad y la tutela 247
Acerca de la revisión del derecho a la prestación de alimentos 250
La protección a las personas mayores desde el ámbito sociosanitario 250
Plan Gerontológico 250
Los recursos de servicios sociales 251
Renta de Integración Social de Galicia (RISGA) 252
Objeto 252
Ayudas para situaciones de emergencia social 252
Objeto 252
Ayudas a personas por razón de interés social o humanitario 253
Modalidades 253
Ayudas individuales no periódicas para minusválidos y personas mayores . . 253
Objeto 253
Programa de ayuda en el hogar 254
Objeto 254
Programa de acogimiento familiar para personas mayores y minusválidas . . 254
Objeto 254
Teleasistencia domiciliaria 254
Concepto 254
Programa de respiro familiar (Vacaciones de Salud) 254
Concepto 254
Programa de apoyo social a personas con demencia y sus cuidadores . . . 255
Modalidades 255
Estancias temporales 255
Concepto 255
Programa de Atención a las Personas Mayores Dependientes a través del Cheque Asistencial 255
Objeto y modalidades 255
Bibliografía 256

Prefacio

J. M. Martínez-Lage
A. Robles Bayón

Al convocar el VI Curso Nacional de Enfermedad de Alzheimer (CNEA), cuyas lecciones se dictaron en Santiago de Compostela los días 8 y 9 de noviembre y aparecen publicadas en este libro, nos hacíamos una simple pregunta, ¿por qué otra edición de esta actividad lectiva de formación médica continuada sobre la enfermedad de Alzheimer? La respuesta es bien sencilla: cada día es más necesario el correcto, temprano y preciso diagnóstico de esta enfermedad. La exigencia deriva de instaurar cuanto antes los tratamientos farmacológicos disponibles y los que aparecen en lontananza junto con las terapeúticas de reforzamiento educativo y de intervención-estimulación cognitiva para hacer un abordaje lo más integral posible de cada paciente.

La enfermedad de Alzheimer va camino de convertirse en un problema de salud pública más grave en todos los sentidos y todas las vertientes que el mismo cáncer o la propia enfermedad cardiovascular, por el crecimiento exponencial de su incidencia y prevalencia en paralelo con el envejecimiento de la población.

El lector comprobará en los capítulos que siguen los progresos constantes que se producen en el campo de las demencias en general y en la enfermedad de Alzheimer en particular en cuanto a patogenia, etiología, genética, hechos clínicos, medios diagnósticos, terapeúticos, etc. Es ardua la tarea de estar al día en este campo. Desde la convocatoria del curso en abril pasado hasta su celebración se han producido hechos relevantes, como, por ejemplo, la llegada de la galantamina al arsenal terapeútico, la aprobación por parte del *National Institute of Clinical Excellence* de los fármacos activadores colinérgicos, el inicio del ensayo clínico de fase II con inmunoterapia amiloide sintética, primer intento histórico de tratamiento causal de la enfermedad, la emergencia de nuevos paradigmas diagnósticos y terapéuticos

encaminados a la prevención primaria, la definición enzimológica de los inhibidores de secretasas farmaceúticamente idóneos y el paso de los biomarcadores diagnósticos desde la ciencia básica a la práctica médica.

Los editores queremos agradecer de manera muy expresiva a los autores de los textos. Nos consta su esfuerzo y alabamos su calidad.

Quienes cuidan a enfermos con Alzheimer han de estar muy agradecidos a Andrómaco Grünenthal por su esponsorización de estos cursos anuales, iniciados en Pamplona en 1996 y proseguidos luego con regularidad en Madrid (doctor Félix Bermejo), Barcelona (doctor Secundino López-Pousa), Sevilla (doctor Román Alberca) y Valencia (doctor José Miguel Láinez). María Junco, Ignacio Martínez Castellanos y Luis Tapia son acreedores de reconocimiento y gratitud.

Aula Médica, con su distintivo de profesionalidad y buen hacer, ha logrado editar este libro pulcramente y a tiempo para que lo aprovecharan los asistentes al curso. Paula Obeso y demás colaboradores merecen nuestro aplauso.

Nosotros sentimos la satisfacción del deber cumplido en esta aventura de iniciar la conquista médica de esta pavorosa enfermedad, proyecto que ya ha dejado de ser quijotesco.

Pamplona y Santiago de Compostela, octubre de 2001.