

La enfermedad de Alzheimer:

la demencia que pone en jaque a la sociedad del siglo XXI

Dr. Adolfo Toledano

*Investigador Científico del Instituto CAJAL, C.S.I.C.
Patrono de la Fundación Alzheimer España*

ÍNDICE

1. Introducción
2. ¿Qué es una demencia? ¿Con qué otros trastornos mentales puede confundirse?
3. Tipos de demencias. Su frecuencia en el mundo occidental y en España
4. La Enfermedad de Alzheimer (EA) como una demencia.
5. Curso evolutivo de la enfermedad de Alzheimer. Tipos de EA.
6. Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer
7. Causas de la EA
 - 7.1. Hallazgos celulares y moleculares más significativos en los cerebros de pacientes de EA
 - 7.2. Las teorías etiológicas genéticas, tóxicas e infecciosas sobre la EA. ¿Se puede considerar como una enfermedad hereditaria?
 - 7.3. Mecanismos de producción de la EA
 - 7.4. Unificación de las teorías sobre la EA
8. Tratamiento de la EA
 - 8.1. ¿Se puede prevenir o curar la EA? ¿Cuál es el objetivo del tratamiento de la EA?
 - 8.2. La EA precisa un tratamiento global que incluya al enfermo y a su cuidador

8.3. Tratamientos farmacológicos y tratamientos no farmacológicos

9. La importancia de las Asociaciones de Familiares de Enfermos de EA y de la investigación científica para resolver el problema del Alzheimer.
10. Conclusiones. La EA, problema social y sanitario que implica a todos los dirigentes y miembros de una Comunidad.
11. Bibliografía de consulta.
12. Direcciones útiles.

1. INTRODUCCIÓN: LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, UN PROBLEMA SANITARIO Y UN RETO SOCIAL.

En los últimos diez años, la “Enfermedad de Alzheimer” ha saltado desde las consultas de ciertos especialistas en el tema, a las columnas de los diarios de información general y a los debates de muchas emisoras de radio. El problema de unos pocos ha pasado a ser la preocupación de muchos. No podemos considerar que se trate ni de una moda ni de un falso sensacionalismo, pues hay motivos más que suficientes para ello.

En primer lugar, y para empezar a centrar el tema, debemos tomar conciencia de la enorme carga social asociada a la enfermedad. Hay que tener en cuenta que la Enfermedad de Alzheimer, y por extensión, todas las demencias, no sólo afectan al paciente, que “vive” desconectado, perdido y desamparado dentro de la sociedad, sino también al o a los cuidadores, que tienen que representar el doble papel de cumplir con su función en la sociedad y de mantener al paciente.

En segundo lugar, hay que darse cuenta del cada vez mayor número de casos que existen. En el informe correspondiente al año 1997 del Comité Ejecutivo de la OMS sobre el salud en el mundo, se considera que, en los países occidentales desarrollados, existen unos 29 millones de dementes, siendo la forma más frecuente de demencia la denominada “Enfermedad de Alzheimer” (EA). Se supone también, en el informe, que podría haber más de 80 millones de personas con demencia en África, Asia y Sudamérica. Estas cifras, ya de por sí impresionantes, tienen un mayor cariz de catástrofe mundial si se piensa que el riesgo de desarrollar la EA se incrementa especialmente con la edad (a partir de los 65 años), que la población en general envejece cada vez más y que, hoy por hoy, todavía no tenemos ningún tratamiento preventivo o paliativo eficaz contra esta neurodegeneración. Aunque las perspectivas terapéuticas a medio o largo plazo parecen más halagüeñas, debido a los prometedores resultados de la investigación, hay que tener en cuenta que el envejecimiento poblacional tiene un doble efecto perverso, pues no sólo aumentan enormemente los casos de EA, sino que, en paralelo, disminuyen tanto los posibles cuidadores de estos enfermos como los que han de sufragar esta atención sociosanitaria con sus impuestos o aportaciones económicas.

Es, por tanto, el momento en que, sin más dilaciones, todas las estamentos de la sociedad, desde las instituciones públicas a las privadas y desde las más especializadas organizaciones a los sencillos movimientos ciudadanos, se unan para tomar las medidas necesarias para atajar o contrarrestar lo que algunos especialistas (médicos, sociólogos) han considerado ya una de las “epidemias del siglo XXI”, la terrible “Enfermedad de Alzheimer”.

En este artículo se pretende repasar tanto lo que es la EA como sus repercusiones, teniendo en cuenta que el enfermo y el cuidador son un binomio indisoluble al que la sociedad debe enfrentarse para asimilarlo, ampararlo y darle la solución más adecuada y eficaz.

La sistemática que se ha seguido para revisar el tema Alzheimer responde tanto a criterios didácticos (definición,

causas, clínica, tratamiento, etc.) como a criterios informativos, tratando de responder a las preguntas más frecuentes que se hacen sobre esta enfermedad (Cuadro I).

CUADRO I

LAS PREGUNTAS MÁS FRECUENTES SOBRE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

- ¿Qué es una demencia? (2)
- ¿Existen diferentes tipos de demencia? (3)
- ¿Es la enfermedad de Alzheimer (EA) una demencia? (4)
- ¿Existen muchos casos de EA? (4)
- ¿Cómo se diagnostica la EA? (6)
- ¿Cómo cursa la enfermedad? (5)
- ¿Cuáles son las causas de la EA? (7)
- ¿Es una enfermedad genética? (7.2)
- ¿Cuál es el tratamiento de la EA? (9)

(n) capítulos de esta revisión donde tratan de responderse

2. ¿QUÉ ES UNA DEMENCIA? ¿CON QUÉ OTROS TRANSTORNOS MENTALES PUEDE CONFUNDIRSE?

Aunque la mayoría de los tratados de Neurología o Psiquiatría dan definiciones de **Demencia** fácilmente entendibles por especialistas o profanos, quizás es más útil recurrir a la definición proporcionada por la CIE-10 (“Clasificación internacional de la enfermedades”. Décima edición. 1992) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). “*Demencia... es un síndrome debido a una enfermedad del cerebro, generalmente de naturaleza crónica o progresiva, en la que hay déficits de múltiples funciones corticales superiores.... que repercuten en la actividad cotidiana del enfermo*” (Cuadro II). Hay que resaltar varios aspectos de la definición. Especialmente el hecho de que sea una enfermedad del cerebro y no una simple repercusión de otra enfermedad, así como de que haya alteraciones deficitarias de múltiples funciones corticales superiores (o funciones cognitivas), es decir que no sea un problema exclusivo de una o dos alteraciones (p. e.; memoria, lenguaje, entendimiento, etc.). Aunque no se señala una intensidad en las alteraciones, sí se especifica que son generalmente progresivas y que repercuten en la vida diaria del enfermo, es decir, son incapacitantes y hacen que el enfermo termine precisando una continua vigilancia y atención de un cuidador.

CUADRO II

DEFINICIÓN DE DEMENCIA

Es un síndrome debido a una enfermedad del cerebro, generalmente de naturaleza crónica o progresiva, en la que hay déficits de múltiples funciones corticales superiores..... que repercuten en la actividad cotidiana del enfermo

DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Demencia debida a una enfermedad degenerativa cerebral primaria, de etiología desconocida y que presenta rasgos neuropatológicos y neuroquímicos característicos

(CIE-10; OMS, 1992)

Entre las funciones corticales superiores que el enfermo va perdiendo, o haciendo aberrantes, figuran todas las que caracterizan a la especie humana como el ser más evolucionado e inteligente de la creación: la memoria, el entendimiento, el juicio, el habla, el cálculo, el pensamiento abstracto, etc. No todos ellos se deterioran de manera simultánea y paralela. En general, la memoria suele ser la que antes se altera (o la que antes se constata alterada por el enfermo o lo familiares), pero pueden ser otros déficits los primeros en presentarse (pensamiento, lenguaje, etc.). Cuando una sola función se altera, no existe demencia, sino una serie de síndromes focales como amnesia (pérdida de memoria), afasia (pérdida del habla), agnosia (pérdida de juicio o conocimiento) etc.

El enfermo de demencia se ve, tanto activa como pasivamente, marginado de su entorno laboral, familiar y social de manera progresiva, en tanto en cuanto cada vez entiende menos lo que ocurre a su alrededor, cada vez tiene menor capacidad de respuesta ante los hechos de la vida y cada vez se comunica peor con otras personas. Acabará estando fuera del mundo que le rodea.

Para que el diagnóstico de demencia pueda realizarse con propiedad, el paciente debe tener la conciencia clara, es decir, no tener ningún grado de obnubilación o coma. Además, el deterioro de las funciones cognitivas debe manifestarse de manera continuada y progresiva, por lo menos durante seis meses.

Las características que apuntan la definición sirven, de una manera general, para establecer el diagnóstico diferencial con otros procesos patológicos que se parecen a la demencia, por presentar alteraciones de las funciones superiores, pero que tienen que ser diagnóstica-

dos en otros apartados de enfermedades mentales y del comportamiento. Los síndromes que con mayor frecuencia se presentan en la clínica que son similares a la demencia, y con la que pueden confundirse, están en el Cuadro III.

CUADRO III

¿ CON QUE OTROS PROCESOS MENTALES PUEDE CONFUNDIRSE LA DEMENCIA?

- La pseudodemencia (variante de la depresión)
- El delirium
- El retraso mental o la falta de instrucción
- El abuso de sustancias psicotropas o alcohol

La *pseudodemencia* es una variante de la depresión que aparenta una pérdida de funciones cognitivas superiores por una voluntaria desconexión con el entorno vital. Suele ocurrir en situaciones de "ruptura" emocional en la vida del individuo o cambios a los que no se hace frente o donde no se consigue el éxito debido (muerte de familiares, jubilación, divorcio, etc.). Como esto se presenta generalmente en las edades que pueden darse los síntomas más precoces de una Enfermedad de Alzheimer (55-65 años), deben analizarse estas enfermedades por especialistas para llegar a diagnósticos precisos.

El *delirium* es un síndrome cerebral de causa variable caracterizado por alteraciones de las funciones cognitivas junto a trastornos de la conciencia y atención, de la motilidad psíquica, de las emociones y del ciclo vigilia-sueño. El cuadro de delirium se diferencia de la demencia en que la conciencia no está clara (existen estados confusionales, obnubilación, etc.) y en que la duración y la intensidad son variables y fluctuantes. El delirium no es una demencia, pero en la demencia puede haber fases de delirium. En la actualidad, los cuadros de este tipo provocados por alcohol (el clásico delirium tremens), medicamentos o drogas, se clasifican como trastornos mentales debidos al consumo de sustancias psicotropas o alcohol.

El *retraso mental* o la *falta de instrucción* es un aspecto a valorar con cuidado. Tras un análisis profundo de cada presunto paciente de demencia, no deben existir dudas diagnósticas. Pero, en la práctica, teniendo en cuenta la gran utilización de las pruebas psicotécnicas, el peso que tienen para establecer diagnósticos psiquiátricos "objetivos" y su amplio uso por personal no debidamente cualificado o entrenado, se plantean muchos casos de duda y existen errores diagnósticos. Cada prueba debe ser adaptada a las condiciones socioculturales de cada paciente

para evitar falsos diagnósticos. Por ejemplo, el conocimiento que tienen los ciudadanos, tanto en ámbitos rurales como en grandes ciudades, sobre los nombres de los presidentes y ministros varía de un país a otro, de una raza a otra, de un ambiente a otro y de una clase social a otra. Y esta pregunta figura en la mayoría de las pruebas para medir las funciones cognitivas. Igual sucede con las preguntas que puedan tener relación con conocimientos religiosos, culturales o científicos y que pueden depender de la instrucción recibida (y, podríamos decir, de los planes de estudio que se van sucediendo con poco criterio pedagógico en algunos países).

El *abuso de sustancias psicotropas o de alcohol* puede estar tan bien documentado en el caso de algunos pacientes que no es motivo de problema a la hora de plantear en diagnóstico. Sin embargo, en ciertas ocasiones, se necesita la realización de una cuidadosa historia clínica y la entrevista con familiares para detectar la "adicción" a determinados medicamentos o al alcohol (como ocurre con el llamado "bebedor social", que por su trabajo o relaciones sociales ingiere cantidades considerables de alcohol sin llamar la atención ni en su propio entorno familiar).

3. TIPOS DE DEMENCIAS . SU FRECUENCIA EN EL MUNDO OCCIDENTAL Y EN ESPAÑA

Como en el caso de su definición, también la clasificación de demencias es muy variable según diferentes autores, Instituciones, Comités de Expertos o " Grupos de consenso". Quizás la clasificación más acertada sea la basada de manera genérica en las causas que dan lugar al proceso patológico, pero ponderando la frecuencia con que aparecen en la clínica (Cuadro IV). En primer lugar se sitúan las demencias neurodegenerativas (o debidas a una degeneración primaria del cerebro), luego las vasculares y, posteriormente, las secundarias a otras enfermedades. Las dos categorías principales, neurodegenerativas y vasculares, recogen más del 90-95% de los casos de demencia. Al frente de las primarias o neurodegenerativas se sitúa la Enfermedad de Alzheimer (la más frecuente, con más del 98% de casos de este grupo). Junto a ella, se encuentran otras enfermedades raras y poco conocidas como las enfermedades de Pick, de Huntington y de Creutzfeldt-Jakob (una de cuyas variantes es la "enfermedad de las vacas locas", que parece producirse por infección en el hombre de los "priones" que originan la encefalitis espon-

giforme ovina y que está de gran actualidad) (ver capítulo 7.2.). Entre las secundarias, las más frecuentes son las vasculares. Conocer todas estas posibles formas de demencia es de gran importancia tanto en el plano médico como en el social. En el plano médico, porque ante un paciente con supuesta demencia no se puede presuponer el diagnóstico de Alzheimer o demencia vascular (demencias mayoritarias) sin profundizar en el estudio del enfermo ya que podía pasarse por alto algún otro tipo de demencia que fuera tratable o curable en su totalidad. En el plano social, porque la prevención de muchos tipos de demencias podría llevar a la erradicación de las mismas (demencias post-encefálicas, neurosida, demencias carenciales, demencias tóxicas por fármacos o alcohol, etc.). Si las enfermedades carenciales, las infecciones y la hidrocefalia son causa habitual de retraso mental y demencia en el tercer mundo, en el mundo occidental desarrollado, los trastornos vasculares son una plaga que también alcanza a las enfermedades mentales. Todo lo que se haga para prevenir los accidentes cardiovasculares (infartos, trombos o hemorragias cerebrales), las vasculitis y la arterioesclerosis, controlando la presión sanguínea y el metabolismo mediante campañas de educación sanitaria y programas de salud, redundará en la disminución de la incidencia de demencias vasculares.

CUADRO IV
<p align="center">TIPOS DE DEMENCIA EN LA CLÍNICA Y SU FRECUENCIA</p> <p>—ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS (40-60%) (demencias primarias)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Alzheimer (>95% de casos de este grupo, la demencia más frecuente), • Otras enfermedades neurodegenerativas: Huntington, Creutzfeld-Jakob (incluida la variante humana de la enfermedad de las vacas locas), Complejo Parkinson-Demencia, <p>—DEMENCIA DE ORIGEN VASCULAR (40-60%) (enfermedad secundaria a trastornos cardiovasculares: aterosclerosis, trombos, hemorragias)</p> <p>—OTRAS DEMENCIAS SECUNDARIAS (5-10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • infecciosas/post-infecciosas (post-encefálicas, neurosida, etc), • post-traumáticas, • carenciales (déficit de vitamina B, etc), • metabólicas (hipo/hipertiroidismo, hipo/hiperparatiroidismo, encefalopatía hepática, etc), • tóxicas (demencia alcohólica Síndrome de Wernicke-Korsakoff-, demencias por fármacos, etc), • otras (por neoplasias, hidrocefalia, malnutrición, esquizofrenia, esclerosis múltiple, etc).

Hay que mencionar que existe una serie significativa de casos (5-10%) en los que se solapan una “demencia vascular” y una de “demencia Alzheimer”. Las normas internacionales aconsejan considerarlos casos de EA, pero precisan un tratamiento específico.

La elevada incidencia de casos en el mundo, también tiene su contrapartida en España: a falta de cifras oficiales, se considera que existen unos 400.000 enfermos de EA.

La incidencia sube de forma clara con la edad, a partir de los 60 años; es una enfermedad totalmente relacionada con el envejecimiento. La prevalencia de la EA se duplica cada vez que se incrementa la edad en unos 5 años de los 60 a los 90 años, pasando de un 0,5-1% al 15-32% de casos en la población total de esas edades.

4. LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA) COMO UNA DEMENCIA.

La “enfermedad de Alzheimer” es una “*demencia debida a una enfermedad degenerativa cerebral primaria, de etiología desconocida y que presenta rasgos neuropatológicos y neuroquímicos característicos*” (CIE-10, OMS, 1992) (Cuadro II).

Históricamente, el primer caso descrito en la literatura médica fue el de una paciente del neurólogo alemán Alois Alzheimer que presentó una demencia progresiva. A su fallecimiento, el médico estudió su cerebro, que presentaba una gran atrofia, encontrando unas alteraciones dentro y fuera de las neuronas (fig. 2). La publicación de la historia clínica junto a las lesiones cerebrales que presentaba y la interpretación de que era “un envejecimiento precoz”, fue el inicio de una gran aventura en el campo de la medicina. La demencia era una enfermedad orgánica, la disfunción del cerebro tenía una base real en la alteración de las células que forman el cerebro. Si bien es cierto que al principio fue discutida la existencia de una demencia de estas características (p.e., Alzheimer tuvo problemas tanto para publicar el caso como para mantener su consulta tras haberlo hecho), su propio Director de Departamento, y principal oponente, siete años después, proponía el nombre de “enfermedad de Alzheimer” para definir este trastorno mental. Cajal, en 1922, realiza ya estudios sobre el “mal de Alzheimer”, pero hasta hace unos 15 ó 20 años no se ha podido empezar a investigar a niveles celulares y moleculares esta patología.

Y lo que fue en principio una aparente rareza para investigadores, se fue convirtiendo en un preocupante problema médico que rebasó los ámbitos de la sanidad para difundirse por el entramado de la sociedad, hasta hacerse el gran problema social que es hoy en día.

5. CURSO EVOLUTIVO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. TIPOS DE EA.

La enfermedad de Alzheimer tiene unos rasgos clínicos muy definidos, con alteraciones de las funciones cognitivas (la demencia), alteraciones de la personalidad y alteraciones de la conducta. Sin embargo, no todos los cambios patológicos se observan nitidamente en todo momento, pues la principal característica de esta demencia es que se presenta de manera insidiosa, progresa lentamente y termina con un deterioro completo de todas las funciones del cerebro.

Se pueden considerar varias fases de distinta duración y diferente intensidad:

- Fase de presentación clínica o inicial. Puede durar un cierto tiempo hasta llegar al diagnóstico de EA. En general, durante un periodo de más o menos meses, normalmente relacionado con el nivel de actividad o responsabilidad profesional o social del enfermo, el paciente, sus familiares o sus compañeros de trabajo, se van dando cuenta gradualmente de los trastornos de memoria o capacidad intelectual. Suele pasar también un tiempo variable hasta que el paciente acude al médico (pues existe un muy variable grado de aceptación de la consulta por parte de los pacientes). Desde la primera visita médica hasta la emisión del diagnóstico pueden pasar hasta seis meses, que son necesarios no tanto para completar las pruebas diagnósticas, sino para confirmar el avance lento y progresivo de la demencia.
- Primera fase o estadio leve (2-4años). El enfermo manifiesta claramente los trastornos de la memoria, especialmente de la memoria para hechos recientes, tiene episodios de desorientación espacio-temporal (no sabe donde está, como está, que hace; se pierde, vagabundea, comete errores en labores de todo tipo que antes dominaba, etc.) En la mayor parte de este estadio el enfermo tiene bastante consciencia de su

estado, lo que le irrita y desasosiega. Progresivamente se alteran todas sus funciones cognitivas (pensamiento, lenguaje, cálculo, etc.).

- Segunda fase o estadio de demencia moderada (2-10 años). La memoria reciente está totalmente alterada en todos sus componentes (registrar, almacenar y recuperar información) y poco a poco, se va deteriorando la memoria a largo plazo (lo aprendido y lo vivido en el pasado, incluidos los elementos relacionados con la familia). Se inician y se van agravando los trastornos del lenguaje (compresión y expresión, creación de neologismos, etc.), los trastornos de ejecución de movimientos y los trastornos del pensamiento, del conocimiento y del juicio. Existen problemas de atención y concentración sobre la actividad realizada y se es incapaz de planificar o ejecutar tareas sencillas y habituales. Se observan alteraciones de la personalidad y la conducta con fases de ansiedad, delirium, insomnio, psicosis, alucinaciones y muchos otros problemas, mentales o comportamentales que son los que más preocupan y alteran la vida de su cuidador.
- Tercera fase de demencia profunda, con pérdida casi completa de memoria, pensamiento y juicio; pérdida del lenguaje (afasia), del conocimiento (agnosia) y de la ejecución de movimientos intencionados (apraxia). El estado casi vegetativo del paciente le hace totalmente dependiente. El fallecimiento ocurre hacia los 8-12 años después del diagnóstico, aunque existen casos de evolución rápida (2-3 años) y otros muy lenta (hasta 20 años). En esta última fase hay alteraciones motoras graves (el enfermo está postrado en cama) y neurológicas.

Para la familia que le cuida es como ir pasando el desarrollo de un niño en sentido inverso: de adulto a niño de 7 años (1ª Fase), a niño de 2 años (2ª Fase) y a recién nacido (3ª Fase).

Aunque luego se insistirá en ello, es importante decir que tanto la comunicación no verbal como las respuestas afectivas se mantienen durante mucho tiempo e incluso, en la fase más avanzada, comprenden a sus familiares-cuidadores y reconocen el afecto o el rechazo.

Es trascendente conocer el hecho de que exista una enfermedad de Alzheimer "familiar" o "juvenil" (o "presenil") y otra "no familiar", "esporádica" o "senil". De manera arbitraria se fija la edad de 65 años para el

comienzo de la segunda. La todavía empleada denominación de "demencia senil" ya no debe usarse, pues en realidad es una "enfermedad de Alzheimer" (esporádica), si bien muchos autores prefieren utilizar esta antigua terminología pero siempre bajo esta forma actualizada, "demencia senil tipo Alzheimer" (frente a la otra posibilidad más frecuente "demencia senil tipo vascular").

Las formas familiares, que luego se tratarán con detalle (Cap. 7.2.), son sólo un porcentaje muy pequeño de las EA (< 5%) (Cuadro VI) y siempre se dan en familias ya muy bien localizadas en todo el mundo (incluidos lapones, aborígenes australianos etc.) y que suelen estar marginadas desde hace muchísimas décadas, en algunos casos, por la coincidencia de otros procesos mentales (retraso mental, síndrome de Down, etc.)

6. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Se podría caer en la simplificación del problema y ante una persona de edad superior a los 60-65 años que pierde memoria y que tiene alteradas otras funciones cerebrales, ante la falta de tratamientos específicos contra la EA, dar por asumido el diagnóstico y abandonar al paciente al cuidado de la familia. Sin embargo, tanto en el paciente anciano con indicios de demencia, como en el joven en las mismas circunstancias, la actuación de la familia y del médico debe ser la misma: llegar a establecer el diagnóstico con la mayor precisión. Esto es sumamente importante por lo siguiente: hoy por hoy, al diagnóstico de EA se llega por exclusión a pesar de que el cerebro presente alteraciones neuroquímicas características como se dijo en la definición de EA. Y esto conlleva que el estudio del paciente debe ir descartando todas las posibles causas de demencia, lo que no es que sólo tenga un valor teórico sino un valor práctico de especial trascendencia para el paciente y su familia ya que se van a descubrir los posibles casos de demencias curables o parcialmente tratables (especialmente las demencias vasculares) mencionadas anteriormente (metabólicas, carenciales, por alcohol o psicotropos etc.)

Las pautas para el diagnóstico definitivo de EA serán pues:

- Comprobar que existe un cuadro de demencia.
- Asegurarse de que su comienzo es insidioso, que el deterioro cognoscitivo es lento y que abarca muchas

funciones cognoscitivas (el inicio súbito y/o la presencia de trastornos neurológicos focales, son indicio de que existe un problema vascular -hemorragia, infarto, trombo- en un punto del cerebro).

- Ver que hay ausencia de datos clínicos o de resultados de las pruebas que sugieran que el trastorno mental puede ser debido a una causa de demencia no primaria como las mencionadas en el Cuadro IV.

Al mismo tiempo se descartan los problemas mentales que se parecen a la demencia (pseudodemencia, delirium, etc.) mencionados en el capítulo 2.

Es importante comentar dos temas dentro de este capítulo:

- a) Con la edad, todas las funciones de nuestros órganos sufren un progresivo deterioro. Esto es normal y ley de vida. Sin embargo, el envejecimiento fisiológico difiere claramente del patológico. Todo esto es también cierto en el cerebro. Existirán pequeños fallos de memoria, el pensamiento podrá, a veces, no ser tan lúcido como en la juventud, se olvidarán palabras, nombres y personas familiares, pero el conjunto de las funciones cognoscitivas superiores se mantendrá intacto. A veces, la preocupación por estos hechos, la jubilación, el trastorno emotivo, etc podrán conducir a una pseudodemencia. Hay que evitar caer en ella.
- b) Cada vez más, tanto los pacientes como los familiares, exigen del médico la realización de pruebas que se presentan en los medios de comunicación como grandes avances de la técnica y de la medicina. Sin embargo, cada prueba tiene una indicación precisa para valorar objetivamente un dato en concreto, y también tiene unos límites de detección de los cambios y unos márgenes de error. Ello hace que, según el caso a estudiar, convenga o no realizar determinadas pruebas, o que estas tengan o no valor a la hora de emitir un diagnóstico.

Sobre las pruebas más modernas que actualmente están disponibles y que pudieran ser de aplicación en el diagnóstico de la EA se puede decir:

- La biopsia cerebral ya no se realiza pues en los primeros estadios de la enfermedad, las alteraciones celulares y extracelulares cerebrales son tan pequeñas que se necesitaría el análisis de muchas muestras para llegar a un resultado que, de mane-

ra estadísticamente significativa, mostrará que las muestras corresponderían a un enfermo de EA.

- Las técnicas de imagen modernas (radiografías para tejidos blandos, radiografías realizadas tras inyectar sustancias marcadas radiactivamente; etc.; es decir, las técnicas de resonancia magnética, tomografía axial computarizada, tomografía de emisión de positrones, etc.) pueden dar imágenes de la estructura y/o función del cerebro que ayuden al diagnóstico (disminución del espesor de la corteza cerebral; alteraciones del riego sanguíneo; alteraciones del metabolismo de la glucosa o de los neurotransmisores o sus receptores, etc.). Pero, con frecuencia, en los primeros estadios los cambios no son concluyentes.
- Todavía no se ha encontrado ningún marcador periférico (en nervios periféricos, sangre o tejidos) que sirva para diagnosticar la EA.
- El Tema del “diagnóstico genético” de la enfermedad de Alzheimer ha saltado a la opinión pública con los sucesivos descubrimientos, en los últimos años, de genes relacionados con este proceso patológico. Más adelante se estudiarán estos hechos respecto al origen (o etiología) de la EA, pero aquí hay que resaltar, con todo el énfasis que la gravedad del tema requiere, que el estudio del genotipo (es decir, las variantes de los genes que constituyen en patrimonio humano que se hereda y se transmite a la descendencia) no tiene cabida ni dentro de las pruebas necesarias para establecer un diagnóstico, ni dentro de ningún programa o actuación de medicina preventiva de la EA. Los hallazgos genéticos han servido para: a) caracterizar de manera genética a las distintas familias que poseen la “Enfermedad de Alzheimer familiar”; y b) reconocer que algunas formas o variantes de genes normales pueden aumentar la susceptibilidad a padecer la EA en el caso de la “Enfermedad de Alzheimer esporádica”. Esto quiere decir que el poseer determinadas variantes de algunos genes puede aumentar el riesgo de tener EA cuando otros factores desencadenan o facilitan el proceso patológico, pero nunca condicionan que se produzca la enfermedad, ni indican si se habrá de padecer, ni como ni cuando. Esta situación es totalmente normal, en mayor o menor grado, para casi todas las enfermedades y no permite que se clasifique la EA como “enfermedad genética” pues no se hereda como las clásicas genéticas (diabetes, hemofilia, etc.). Por tanto, realizar estudios genéti-

cos predictivos en enfermedades en las que no se puede dar solución preventiva (cáncer, enfermedades degenerativas, etc.) es una falta de ética muy grave, que está tipificada por los comités internacionales formados a este respecto (OMS, Academia Internacional de Genética, Comisión de Expertos para la EA, Academia Internacional de Patología, etc.) y que debería ser sancionada por los comités deontológicos y la legislación de todos los estados como ya ocurre en algunos países. El grave daño psicológico y social que puede hacerse a un individuo al comunicársele que tiene mayor posibilidad de padecer EA, aunque no se sepa con certeza ni cuando ocurrirá, o al poderse hacer públicos datos de su historial médico, sin ninguna contrapartida preventiva, es de una gravedad infinita. Sin embargo, en muchos países como en España, se da la paradoja de que la información sobre estas “pruebas genéticas” llega al gran público como “elemento de prevención de la EA” que se realizan sólo en unos “centros especializados” por “científicos de alto nivel”, cuando la realidad es totalmente lo contrario. Cualquier hospital o centro con un nivel medio puede realizar las pruebas y los especialistas de ese centro pueden valorarlas, pero por motivos éticos no las llevan a cabo. Si en un momento dado, el conocimiento de la existencia o no de un determinado genotipo fuera de interés médico, las pruebas podrían realizarse de manera inmediata en cualquier hospital público o privado español. Además, en algunos de ellos se efectúan rutinariamente estas pruebas en estudios programados para investigar las causas de la EA, con conocimiento de los pacientes, siguiendo protocolos médicos aprobados por los comités de ética, con absoluta confidencialidad y de manera gratuita para los pacientes.

7. LAS CAUSAS DE LA EA

Los avances tecnológicos han permitido profundizar, en los últimos años, en los mecanismos funcionales del Sistema Nervioso Central (SNC), y se tienen ya conocimientos bastante exactos sobre la fisiología y la patología de muchas de las estructuras y procesos neuronales. Ello permite que los hallazgos en los cerebros que presentan distintas patologías puedan ser interpretados con mayor facilidad y las conclusiones obtenidas sirvan para poner en pié sólidas teorías sobre la etiología (cau-

sas) y la patogenia (mecanismos que conducen al estado patológico) de muchas enfermedades.

CUADRO V

TEORÍAS SOBRE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ETIOLÓGICAS

- * Tóxicas (Aluminio, Zinc, Silicatos, tóxicos vegetales...)
- * Infecciosas (virus lentos, priones)
- * Genéticas (cromosomas 1, 4, 19, 21)

(ETIO)PATOGENÉTICAS

- * Envejecimiento prematuro (pérdida de neuronas y sinapsis)
- * Degeneración Neurofibrilar (dentro de neuronas -ovillos neurofibrilares: tau) (fuera de neuronas -placas: amiloide)
- * Alteraciones metabólicas (glucosa, proteínas, lípidos, etc)
- * Alteraciones neurotransmisoras (acetilcolina, aminas, glutamato, etc)
- * Involución neuronal selectiva o vulnerabilidad celular (neuronas colinérgicas, corticales, etc)
- * Alteraciones factores crecimiento/envejecimiento
 - disminución de factores de crecimiento
 - aumento de factores de envejecimiento

7.1. Hallazgos patológicos celulares y moleculares más significativos en los cerebros de pacientes de EA

Ya se mencionaba en la definición de EA que esta demencia tenía unas características neuropatológicas y neuroquímicas muy acusadas. Desde que Alois Alzheimer describió esta enfermedad, en 1907, como poseedora de alteraciones neurofibrilares intra y extraneuronales (los “ovillos neurofibrilares” y las “placas neuríticas y/o amiloides, como las denominó en español la escuela cajaliana) (Figs. 1 y 2), se ha ido completando el cuadro de los déficits y anomalías celulares y moleculares de los cerebros de enfermos de Alzheimer.

Los estudios anatomopatológicos mostraron que la disminución del número de neuronas y las alteraciones ocurrían selectivamente con mucha mayor intensidad en algunas zonas, especialmente en el llamado “lóbulo límbico” (ver figura 1) y zonas del cerebro basal relacionadas con su regulación. Todas estas regiones cerebrales estaban implicadas en las funciones cognoscitivas. Mediante técnicas histoquímicas, se demostró que las células principales de estas regiones basales involuciona-

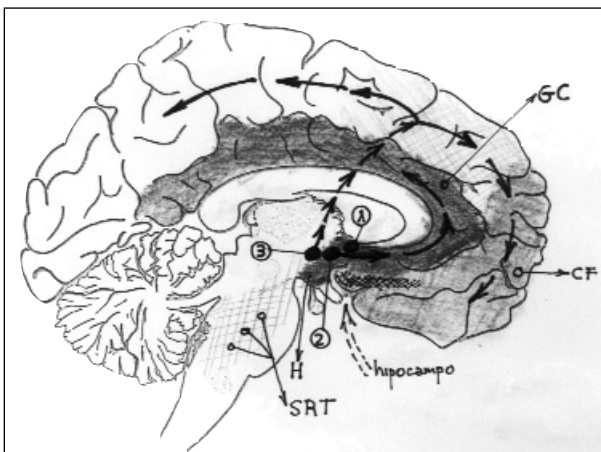


Figura 1. Esquema de cerebro humano (sección medial longitudinal) que muestra la situación topográfica de algunas de las regiones más afectadas en la enfermedad de Alzheimer. Éstas son las más relacionadas con las funciones cognitivas superiores, tanto corticales como de las regiones internas cerebrales. El denominado “lóbulo límbico” agrupa funcionalmente varias de estas zonas implicadas en la memoria, inteligencia, etc: corteza frontal (CF), girus cingularis (GC), hipocampo (H, situado en la profundidad del lóbulo temporal del cerebro). En las zonas internas destacan los núcleos colinérgicos del cerebro basal (1, 2, 3) y otros núcleos del tronco del encéfalo (SRT) que inervan la corteza para regularla. Los núcleos colinérgicos del septum (1), inervan el hipocampo, la banda diagonal de Broca (2) inerva el girus cingularis (CG) y el nucleus basalis de Meynert (3) inerva la corteza cerebral (flechas). La involución o disfunción de los núcleos colinérgicos (“teoría colinérgica”, en sus diferentes variantes) parece ser una pieza clave en la patogenia de la EA.

das eran colinérgicas, dando lugar a la enunciación de la primera gran teoría etiopatogénica sobre esta enfermedad (Teoría colinérgica). Posteriormente, se encontraron déficits de otros sistemas neurotransmisores reguladores, confirmados bioquímicamente.

A nivel de la Microscopía Electrónica se fueron poniendo de manifiesto tres hechos importantes, existía una clara disminución de las sinapsis (conexiones neuronales), había una acumulación de una proteína fibrilar, el β -amiloide, fuera de las neuronas y existía una formación de agregados fibrilares especiales, filamentos helicoidales apareados, dentro de las neuronas (Fig. 2). Los estudios bioquímicos, histoquímicos y de biología molecular fueron luego profundizándose hasta caracterizar con precisión las sustancias acumuladas, las anomalías que se presentaban y, en parte, la génesis de estas alteraciones ((Figs. 2, 4 y 5).

Los últimos hallazgos más importantes han sido el descubrimiento de que en la EA existen déficits de toda una

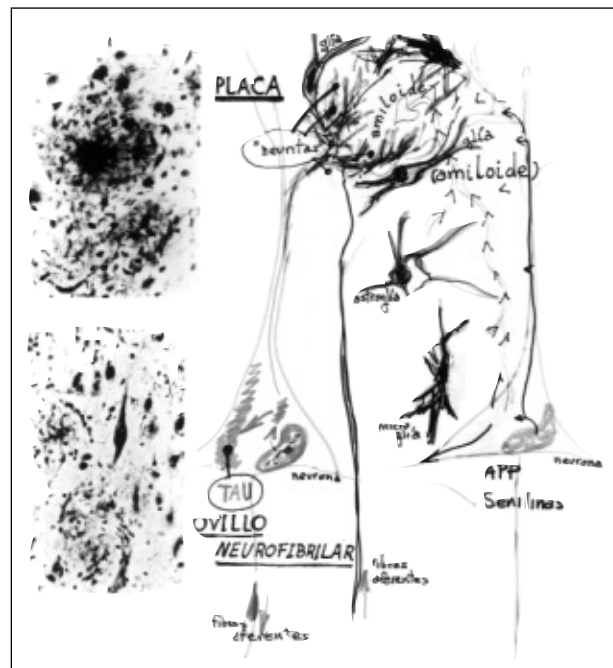


Figura 2. Lesiones histológicas típicas del Alzheimer. Microfotografías de corteza cerebral con impregnación argéntica (variación de la técnica del oro sublimado de Cajal- x 450), a la izquierda: “**placas amiloides**” (superior) y un “**ovillo neurofibrilar**” (inferior) que rellena completamente el cuerpo de una neurona piramidal. En el esquema (derecha) se muestra: a) que dentro de las **placas** hay **amiloides**, que proviene de la metabolización del **APP (proteína precursora del amiloide)**, sintetizada por las neuronas y por las células gliales), y que en su zona periférica se encuentran **neuritas distróficas** (prolongaciones neuronales aberrantes) y **células gliales** (astrocitos hipertrofos, células de microglía); y b) que los **ovillos neurofibrilares** están formados por acúmulos anormales de proteína **TAU**.

serie de “factores de crecimiento” (responsables de la adaptación, de las neuronas a la involución senil) mientras que aumentaban los “factores de envejecimiento” y la demostración de que la alteración de determinados genes aumentan de manera considerable el riesgo de padecer la Enfermedad de Alzheimer (Fig. 3, Cuadro VII).

Hay que resaltar en este capítulo el hecho de que tanto en el terreno clínico como en el de la investigación biomédica, las diferencias entre la senilidad fisiológica y la EA han sido siempre controvertidas. Todavía no se ha encontrado un sólo signo patognomónico (es decir, solo y exclusivo) de la EA (ni morfológico, ni bioquímico, ni genético). Pero en la 2ª y 3ª fases de la EA, las deficiencias y anomalías son muy superiores, de manera estadísticamente significativa, a las que se pueden observar en sujetos normales de la misma edad. La clínica y el estudio post-mortem siempre marcan unas claras diferencias entre EA y senilidad, aunque los mecanismos involutivos subyacentes puedan ser los mismos o parecidos en algunos aspectos.

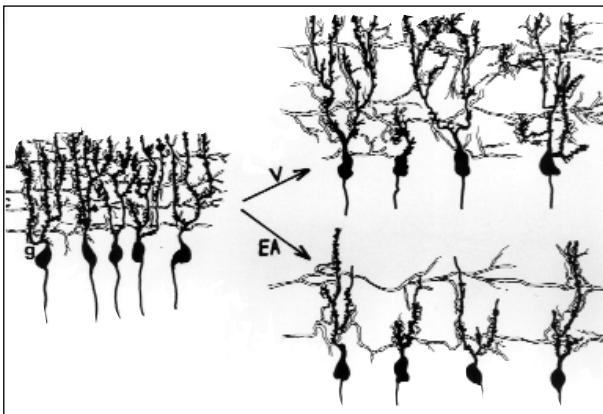


Figura 3. Esquema sobre la evolución con la edad de las células eferentes principales del hipocampo. En el envejecimiento fisiológico (V) se pierden neuronas (g) y fibras aferentes (c), pero se producen crecimientos de dendritas y axones, con establecimiento de nuevas conexiones sinápticas, para compensar, en parte, esta pérdida. En la EA, este fenómeno adaptativo no ocurre.

7.2. Teorías etiológicas genéticas; tóxicas e infecciosas sobre la EA. ¿Se puede considerar una enfermedad hereditaria?

Las teorías etiológicas buscan la causa última de la EA. Existen diversas propuestas realizadas a lo largo de años de estudio, pero las más conocidas y/o verosímiles se pueden agrupar en tres capítulos: tóxicas, infecciosas y genéticas (Cuadro V). Aparte de ellas, algunos autores han recurrido a buscar otras explicaciones como puede ser la anoxia y/o las alteraciones vasculares originadas por traumatismos (demencia pugilística, traumas craneoencefálicos en el nacimiento o la infancia) o las reacciones autoinmunes.

7.2.1. Teorías tóxicas

Se han buscado agentes externos que pudieran producir alteraciones fibrilares en el SNC y se ha encontrado que el aluminio es capaz de provocar, experimentalmente, la degeneración neuronal y la acumulación de proteínas. También existe un tipo de complicación demencial en algunos enfermos renales sometidos a diálisis repetidas, probablemente debida a la absorción de aluminio. Para otros autores, los factores críticos que condicionan la intoxicación por cationes (Al^{3+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+}) radican en la concentración relativa en que se encuentran en el agua y la dieta y la presencia de sili-

catos. Con esto se ha querido explicar el desarrollo de algunas demencias en las islas de Pacífico.

Como tóxicos de origen vegetal, y más o menos relacionados con el exceso de ciertos cationes, se ha prestado especial atención a las cicadas, productos de diversas especies de cicadas, vegetales muy frecuentes en las islas del Pacífico donde existe una alta tasa de demencias y otras enfermedades neurodegenerativas.

7.2.2. Teorías infecciosas

Aunque no se ha podido todavía probar ninguna teoría, se describe la EA en muchos tratados como una enfermedad causada por algún tipo de virus "lento" desconocido (que desarrolla la enfermedad con mucho retraso -en la ancianidad- o cuando ya las defensas inmunitarias generales y celulares no lo pueden impedir) o por algún tipo de "prion". Los priones son "proteínas ancestrales" capaces de replicarse haciendo que se produzcan duplicados protéicos (o que atraigan unidades protéicas que se hacen coalescentes). A favor de la teoría viral o de la infección por priones está el hecho de que se han descrito algunas enfermedades de este tipo en animales ("scrapie" o prurito lumbar de la oveja, encefalitis espongiiforme bovina o enfermedad de las "vacas locas", un tipo de encefalitis equina, alteraciones infecciosas "amiloides" en alces y osos polares, etc). Los priones, agentes infecciosos de naturaleza y función muy oscura y controvertida (entre otras cosas porque el que una proteína se pueda replicar va contra los "dogmas" de la biología y porque existen genes en muchas especies animales, incluido el hombre, capaces de producir proteínas priones), ya han dado dos premios Nobel a sus defensores, Gajdusek (1954) y Prusiner (1998). Se supone que la infección humana por priones sería difícilmente propagable a otros hombres, y que las vías de infección podrían ser la digestiva (incluido el canibalismo en el Pacífico Sur) y la nasal. Estos agentes infecciosos producirían alteraciones neurofibrilares y muerte celular. Ejemplo de infección por priones sería el síndrome de las "vacas locas", de palpitable actualidad, que parece ha podido causar la muerte a un cierto número de personas en Gran Bretaña (¿18?; ¿55?; ¿cientos?). Los afectados por esta encefalopatía bobina sufren un proceso en todo similar (clínica, anatomopatológica y bioquímicamente hablando) a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakobs. Esta demencia neurodegenerativa de curso rápido y fatal, emparentada con la EA en tanto en cuanto se presentan acumulaciones de proteína-priones parecida al amiloide, parece que en algunos casos es de ori-

CUADRO VI

SUSCEPTIBILIDAD GENETICA PARA PADECER LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER				
CROMOSOMA	GEN	TIPO EA	% CASOS EA	DOMINANCIA
1	presenilina II	Familiar	< 1	Dominante
14	presenilina I	Familiar	< 5	dominate
19	APOE	Familiar/espóradica	40-50	Aumenta el riesgo
21	APP	Familiar	<< 1	Dominante
mitocondrial	Citox	Familiar	<< 1	Dominante
mitocondrial	NADH	Familiar	<< 1	Dominante
?	? (en estudio)	Espóradica/familiar	50-60	Aumenta el riesgo/ recesivo

gen genético recesivo (existencia de un gen causante de la formación de priones) y, en otros, de origen "infeccioso" por priones que "infectan" al paciente. Es muy difícil interpretar los hechos observados en esta enfermedad, pero la posible capacidad infecciosa de los priones viene dada porque existen diferentes enfermedades de características semejantes que parece que se transmiten entre individuos no relacionados genéticamente, así como porque se puede transfectar a otras especies. En el caso de la encefalitis bovina, se comprueba que la enfermedad aparece en 1984/86 al "pasar" la "scrapie" ovina (pruito lumbar de la oveja) a las vacas a través de los piensos fabricados con restos de ovejas infectadas. También se ha podido inducir experimentalmente encefalitis en los ratones con priones y existe la enfermedad en los visones salvajes (infectados naturalmente). Sin embargo, la idea de que los priones son solo una expresión genética anómala de proteínas de un ser, sigue siendo defendida por muchos investigadores (existe un ratón transgénico que produce encefalitis "por priones"). Este tema sigue estando en debate continuo y debe aclararse suficientemente.

7.2.3. Teorías genéticas

Los estudios genéticos han alcanzado en los últimos años un gran auge y se busca, principalmente en las alteraciones de los genes del núcleo, pero también en los genes mitocondriales, la causa de la mayoría de las enfermedades o la predisposición a padecerlas. La EA no ha escapado a esta pesquisa pues ya desde hace tiempo, tal como se dijo, existían claros indicios de que había un componente genético en un determinado grupo de casos (EA familiar).

No hay que olvidar la existencia de una demencia o neurodegeneración tipo Alzheimer en la mayor parte de los enfermos de Down (trisomía -existencia de tres cromosomas, en vez de los dos normales- del cromosoma 21) que sobreviven el tiempo suficiente.

Existen otros genes implicados en la génesis de la EA (familiar y esporádica) por lo que esta enfermedad puede ser considerada poligénica (Cuadro VI).

De los genes que dirigen la síntesis de la Apolipoproteína E en el SNC, se conocen tres alelos (E2, E3, E4). Cuando existe uno o dos genes APOE4, el riesgo de padecer EA se multiplica varias veces, pues la funcionalidad de la APOE4 es distinta de la 2 y la 3. El mecanismo patogénico de acción de esta anomalía APOE4 parece múltiple. Por un lado produciría un metabolismo aberrante, ya que es la única lipoproteína en el SNC capaz de transportar lípidos, incluidos colina y esteres de colina, mientras en otros tejidos, apolipoproteínas tipo A, D, etc, se subrogan en esta función. Así daría lugar a modificaciones en las membranas, alteraciones del transmisor acetilcolina, etc. Por otro lado originaría alteraciones estructurales, ya que se observa que se une a proteínas del citoesqueleto neuronal y también forma agregados con el amiloide. En los últimos meses, un grupo investigador español dirigido por el Prof. Valdivieso (CSIC/UAM, Madrid), ha descubierto que la existencia de una variante (+) del operador del gen APOE (región del gen que regula la replicación del gen para dirigir la síntesis de la proteína APOE) es responsable, en mayor grado, de la mayor susceptibilidad para padecer EA, sea cual sea el alelo (2, 3 o 4).

Los genes de la APOE, por sí solos, no son un factor desencadenante de la enfermedad, pero mutaciones de genes de diversos cromosomas del núcleo y del cromosoma mitocondrial, son responsables de EA familiar (aunque

la proporción de estos casos sea mínima) (Cuadro VI). Se observa claramente en el cuadro que la mitad o más de los casos esporádicos o bien responden a alteraciones de genes desconocidos por el momento, o bien no tienen causa genética (pues se deben alteraciones personales no heredadas ni heredables). Se puede observar también que las alteraciones de la proteína precursora del amiloide, piedra angular del Alzheimer para muchos autores tal como se verá luego, solo está genéticamente afectada de manera primaria en menos de un 1% de los casos.

La importancia de estos genes para el diagnóstico precoz puede ser interesante en cuanto existan los abordajes terapéuticos apropiados para prevenir la enfermedad, pero antes queda solo reducido al ámbito científico el estudio de los mismos.

7.3. MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LA EA

Las teorías patogénicas (o etiopatogénicas) buscan explicar los mecanismos que producen la neurodegeneración específica que conduce a la EA en su manifestación clínico-anatomopatológica más avanzada (Cuadro V). Suponen que pueden existir diferentes causas etiológicas y ponen su mayor énfasis en algún mecanismo concreto, que sin ser único, es suficientemente importante y específico para que se llegue a la situación clínica final. Cada hipótesis se fundamenta en determinados hallazgos o en concretos mecanismos patogénicos que se han observado o comprobado experimentalmente. Revisando los que se han publicado por diferentes autores, y agrupándolos de una manera genérica, se pueden describir los siguientes grupos de hipótesis:

7.3.1. Teorías basadas en la existencia de una involución celular acelerada

Estas teorías fueron abandonándose pero en la actualidad, han reaparecido al observarse que aumentan los factores de "envejecimiento" en la EA (ver apartado 7.3.6).

7.3.2. Teorías basadas en la existencia de una degeneración neurofibrilar

Existen diferentes teorías que tienen en común la existencia de una producción de acúmulos intracelulares

y extracelulares de proteínas fibrilares. Para Gajdusek, éste sería el aspecto definitorio de la enfermedad, siendo, a su vez, el nexo común de unión con otro tipo de procesos caracterizados por la acumulación de proteínas con plegamiento β (las "beta fibrilosis"). En este grupo se incluirían procesos tan diversos como la artritis reumatoide, algunas enfermedades originadas por virus lentos y por priones, y las amiloidosis del tejido colágeno.

La base más fuerte de estas teorías, aparte de la acumulación de material proteico (Fig. 2), es que diversos estudios mostraron que había una buena correlación entre el número de placas y/o de ovillos neurofibrilares, y el grado de demencia.

El componente principal encontrado fuera de las neuronas ha sido la proteína β -amiloide, que es un péptido insoluble que se deposita formando agregados insolubles que son neurotóxicos. La formación de una placa amiloide puede tardar unos 30 años, lo que es de gran interés a efectos de medicina preventiva y muchos laboratorios investigan tratando de hallar la manera de prevenir el depósito. El β -amiloide es sólo el resto insoluble de una proteína precursora del amiloide, el APP ("amyloid precursor protein"), que fisiológicamente se fracciona en diversos fragmentos que se liberan o quedan durante mayor o menor tiempo anclados en la membrana de las células (Fig. 4).

En las neuronas de los cerebros de todos los pacientes con EA se han encontrado gran cantidad de otras proteínas anómalas y normales en los "ovillos neurofibrilares" y en las "neuritis distróficas" de las placas (proteínas tipo actina, ubiquitina, proteínas Tau, apolipoproteínas E, etc) (Fig. 2). Muchas de éstas presentan características de anormalidad que se refieren o bien a su contenido de aminoácidos, o bien a su estado de agregación, plegamiento o fosforilación.

7.3.3 Teorías metabólicas

Se han encontrado alteraciones en casi todo el metabolismo neuronal en la EA. En el envejecimiento fisiológico es normal encontrar una disminución de actividades metabólicas de glúcidos, lípidos y proteínas, así como la disminución de actividades mitocondriales y respiratorias. Sin embargo, en la EA, estas alteraciones son muy marcadas en algunos elementos o en algunas neuronas en especial.

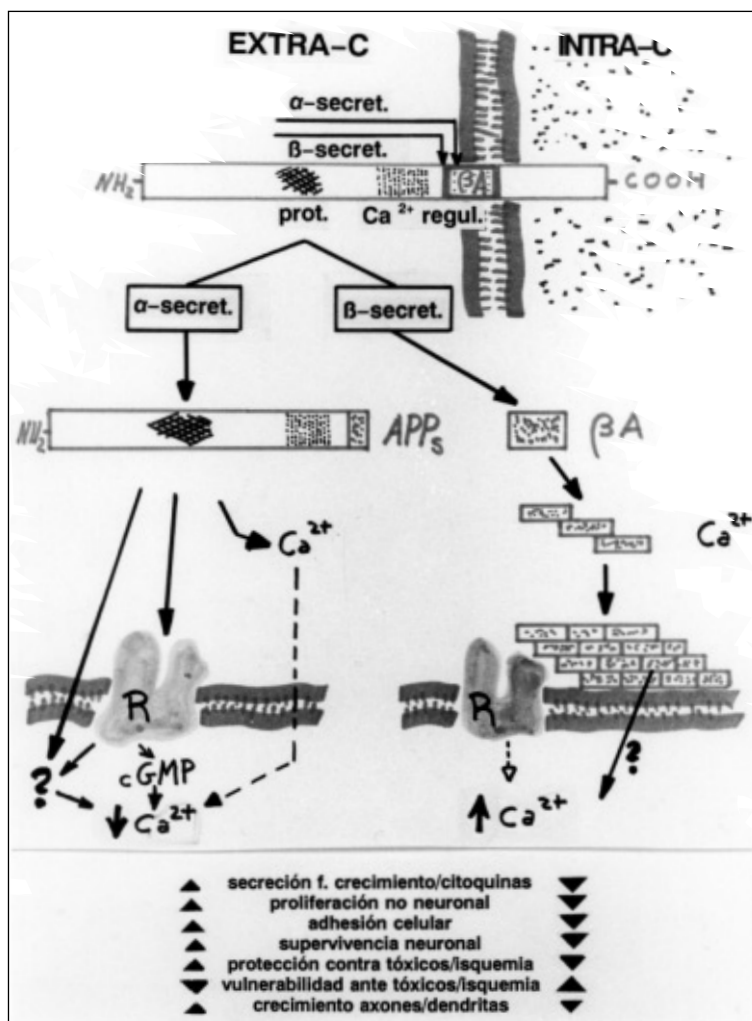


Figura 4. Proteína precursora del amiloide (APP) y proteína β-amiloide. La proteína precursora del amiloide es una proteína transmembranosa de función desconocida que existe en todas las especies animales y que aparece pronto en la evolución. Su extremo amino (-NH₂) se sitúa en la parte extracelular (extra-c) y contiene un dominio con actividad proteasa (prot.) y otro que fija calcio (Ca₂₊ regul.). La zona intramembranosa contiene el futuro amiloide (βA). Esta proteína precursora permanece mucho tiempo unida a la membrana. Su catabolismo se puede realizar por la alfa o la beta secretasas. Por la primera vía da lugar a proteínas y péptidos solubles (APP_s) que parece que actúan sobre receptores de membrana y sobre mecanismos intraneuronales, regulando también la homeostasis del calcio intra/extracelular. Sus efectos son positivos para el mantenimiento, resistencia, crecimiento y adaptación de las neuronas. Los APP se metabolizan totalmente y no se acumulan. Por vía de la secretasa beta se produce un péptido insoluble, el β-amiloide (βA), que se acumula sobre las membranas neuronales, produciendo alteraciones de éstas y de sus receptores y alteraciones del calcio. Esto produce efectos muy negativos sobre las neuronas que se atrofian, degeneran y/o mueren, originando la enfermedad de Alzheimer. El hecho de que actúe más una u otra secretasa puede ser debido a varias causas, aunque todavía no se conoce bien. Si se sabe que alteraciones genéticas que cambian un aminoácido en esta región pre-amiloide impide la acción de la β-secretasa y originan Alzheimer familiar. Puede que la placa tarde unos 30 años en formarse; por ello se investiga como prevenir el Alzheimer impidiendo su formación.

7.3.4. Teorías neurotransmisoras

Sin lugar a dudas, la teoría colinérgica ha sido una de las hipótesis claves para el desarrollo de las investigaciones sobre la EA (Fig. 5) y el establecimiento de nuevas terapias. Desde 1950, varios trabajos señalaron la existencia de una involución del sistema colinérgico en las alteraciones cognitivas, y también, en los estudios anatomopatológicos, se puso de manifiesto una involución de los núcleos colinérgicos del cerebro basal anterior en los cerebros de enfermos de EA (Figs. 1 y 5). La carencia de regulación colinérgica de las neuronas corticales parece ser la causa de la demencia. Aunque en años posteriores se puso en duda esta teoría en base a que también otros sistemas neurotransmisores del cerebro basal anterior que transmiten mediante dopamina, adrenalina, nor-adrenalina, serotonina o péptidos (como la somatostatina, la galanina, el VIP y la neurotensina), eran deficitarios en la EA, está totalmente aceptado que existe una involución selectiva de estas neuronas colinérgicas.

Sin embargo, las más recientes teorías “neurotransmisoras” van a buscar las lesiones primarias de la EA en la toxicidad originada por la hiperactividad de las neuronas corticales que emplean aminoácidos excitadores (por ejemplo, el glutamato) como neurotransmisores. Esta neurotoxicidad afectaría tanto a neuronas corticales como a las neuronas basalcorticales, lo cual, a su vez, provocaría una disregulación moduladora (especialmente colinérgica) en las neuronas corticales.

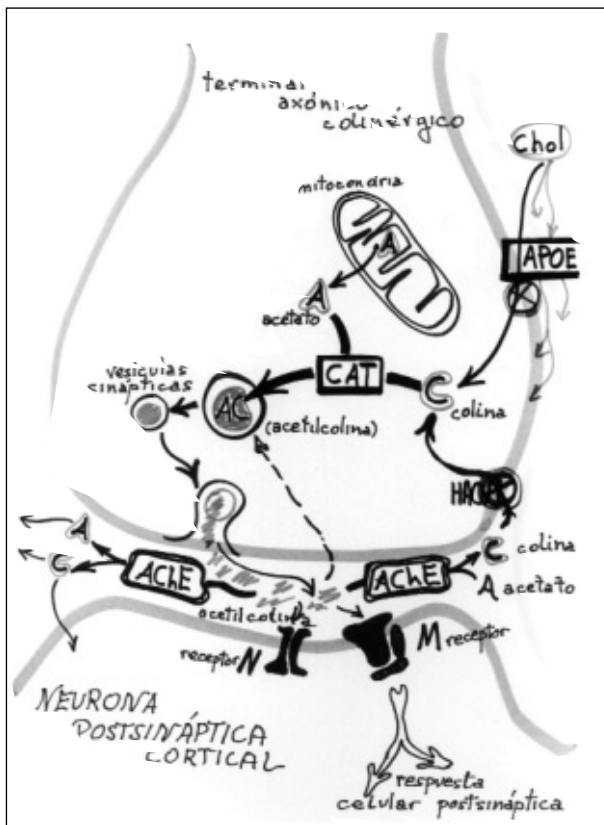


Figura 5. Esquema de un terminal de una neurona colinérgica basalocortical que inerva una neurona piramidal de la corteza cerebral. El botón sináptico contiene los elementos del sistema de neurotransmisión colinérgico (AChE= acetilcolinesterasa; ChAT= colin acetiltransferasa; HACU= sistema de recaptación de colina de alta afinidad) con los que sintetiza acetilcolina (AC). Ésta se almacena en las vesículas sinápticas y se libera al espacio sináptico donde se une, durante milisegundos, a los receptores postsinápticos (M= receptor tipo muscarínico; N= receptor tipo nicotínico) para excitar las neuronas corticales. Cuando se libera la acetilcolina, la enzima acetilcolinesterasa la destruye para que no siga actuando. En la EA, el sistema colinérgico es deficitario. Algunos de los medicamentos con efecto sobre la EA actúan a este nivel: precursores de acetilcolina (AC), agonistas de los receptores muscarínicos y nicotínicos postsinápticos, anticolinesterásicos (Anti-AChE, que actúan evitando la ruptura de la acetilcolina y prolongando su acción). También, muchos factores de crecimiento nervioso (o tróficos), como el NGF, y los nootrópicos, estimulan la producción y mantenimiento de los elementos del sistema colinérgico.

7.3.5. Teorías basadas en la involución neuronal selectiva en determinadas regiones cerebrales o vulnerabilidad celular especial de determinadas neuronas

La mayoría de las hipótesis anteriormente descritas han ido evolucionando para concluir que el hecho deter-

minante es la involución neuronal selectiva de algunas regiones cerebrales, probablemente porque existe una vulnerabilidad especial de determinadas neuronas. Las neuronas especialmente afectadas (primaria o secundariamente) son las del lóbulo límbico y las de sus regiones reguladoras (fig. 1). Esta característica de ser especialmente vulnerable le puede venir a la neurona por causas endógenas (genéticas), exógenas (infecciones, intoxicaciones, traumas) o mixtas (procesos metabólicos o autoinmunitarios) y por diferentes mecanismos patogénicos.

7.3.6. Teorías basadas en los cambios acaecidos en los factores de crecimiento y en los factores de envejecimiento (Fig. 3, Cuadro VII).

Las nuevas tecnologías, mucho más sensibles, han conducido a la caracterización de gran número de sustancias que favorecían o retrasaban el envejecimiento (Cuadro VII):

- "factores de crecimiento" ("factores tróficos", "neuroprotectores" "factores de mantenimiento", etc), que son los responsables del mantenimiento de las funciones y de la plasticidad -capacidad de adaptación- neuronal en condiciones fisiológicas y en condiciones patológicas. Estos factores, en la edad juvenil y adulta, modelan los circuitos y las conexiones sinápticas para realizar las funciones en las condiciones óptimas. También son los responsables de los cambios plásticos/adaptativos que realizan las neuronas para llevar a cabo diferentes funciones y para compensar las pérdidas neuronales en la senectud (fig. 3). Se puede decir que la neurodegeneración radica en un déficit de factores de crecimiento. Los procesos de memoria y otros procesos de comunicación celular (neuro-neuronal, neuroglial, glio-neural), además de estar basados en procesos de neurotransmisión tienen también su origen en fenómenos de comunicación celular debidos a los factores tróficos.
- "factores de envejecimiento" (o "factores de necrosis", "factores de muerte celular", etc), que son los causantes de la degeneración y la muerte neuronal.

En la EA, de una manera genérica, se ha observado que existe un déficit de factores de crecimiento y un superávit de factores de envejecimiento. Para muchos autores, esta sería la clave de la neurodegeneración no sólo en la EA sino en otras enfermedades neurodegene-

CUADRO VII

FACTORES DE ENVEJECIMIENTO Y DE CRECIMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO QUE VARIAN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

FACTORES DE CRECIMIENTO

Factores de crecimiento nervioso o neurotróficos:

- NGF (nerve growth factor)
- BDNF (brain derived neurotrophic factor)
- NT-3, NT-4/5 (neurotrofinas 3, 4/5)

Factores gliales: CGF; EGF; FGF; etc (*)

Factores transformantes del crecimiento:

TNF; inhibinas; etc (*)

Neuropéptidos de la familia de la insulina: IGF-1; IGF-2

Neurotransmisores: Acetilcolina; Aminas; Neuropeptidos

Neuromoduladores: GRP; Neurotensina

Factores que acondicionan la función glial y la vascularización a la actividad neuronal: Oxidativo

Factores transportadores intracelulares (o protectores del transporte) y factores protectores: Proteína Tau, Ubiquitina (**)

Gangliósidos.

Proteínas de las vías de los segundos mensajeros ():**

- Reguladores del Calcio: calmodulina, calbindina, etc
- Proteínas segundos mensajeros: GAP-43, otras
- Enzimas de las vías: fosfatasa, fosforilasa, etc

Citoquinas externas al SNC.

FACTORES DE ENVEJECIMIENTO

Factores de muerte celular programada (o apoptosis)

Factores de envejecimiento, inhibidores del crecimiento o factores de necrosis:

- TNF-s (tumor necrotic factors); TGFs (Transforming growth factors); Inhibinas; etc (*)

Factores de destrucción celular (incluyen chaperoninas, proteínas alterantes del citoesqueleto y del transporte citoplasmático, receptores anómalos, etc):

- HSP (heat shock proteins = proteínas inducidas por estrés o shock); Ubiquitinas; Cristalinas
- Receptores anómalos de factores de crecimiento

Factores mitocondriales y productores del estrés oxidativo: Radicales Libres; etc

Neurotransmisores excitadores: Glutamato; Acido quinico; etc

Segundos mensajeros: Prostaglandinas; calcio (**)

Enzimas fosforilantes aberrantes. ()**

β- amiloide.

Citoquinas externas al SNC: interferones; etc

(*) = Segun los casos, tienen diferente efecto.

(**) = Diferentes formas o formas aberrantes producen diferentes efectos

rativas. En el cuadro VII se han listado una serie de factores que tienen gran importancia en la senilidad y, especialmente, en la génesis de la enfermedad de Alzheimer.

Los factores de crecimiento nervioso NGF y neurotrofinas NT3 y NT 4/5 tienen gran importancia en el mantenimiento de las neuronas colinérgicas. Sin su correcta producción se produce una involución de las mismas. Otras neuronas deben tener necesidad de otros factores tróficos y gliales para mantener su nivel de funcionamiento correcto. Los neurotransmisores reguladores (acetilcolina, aminas, péptidos) y especialmente algunos neuropéptidos (neurotensina y neuromedinas, IGF) ejercen un papel fundamental en la adaptación y la respuesta neuronal en los circuitos cognoscitivos. Algunos autores han llegado a conferir una importancia superior a la carencia de neurotensina que a la de acetilcolina en la alteración de la memoria. Muchas proteínas de transporte y del citoesqueleto (ubiquitinas, apolipoproteína E, proteína tau) son neuroprotectoras y su falta o anomalía producen muerte neuronal.

En el único ensayo humano de enfermo de Alzheimer tratado con NGF inyectado intracerebralmente, se ha observado mejoría clínica, confirmando la mejora morfofuncional de neuronas en casos experimentales. El desarrollo de este tipo de moléculas o de sus análogos que puedan llegar a los centros cerebrales donde deben actuar, es una línea prioritaria de investigación.

Respecto a los factores de envejecimiento, se piensa que en la EA se han disparado los procesos muerte celular, tanto de la denominada "apoptosis", o muerte celular programada, como la necrosis o muerte celular inducida por agentes extracelulares. Los factores de apoptosis y los factores de destrucción celular están aumentados en la EA. Tanto el deterioro de la vía respiratoria celular hasta el oxígeno y la alteración en la producción de la energía celular, como la formación de radicales libres tóxicos, conducen a alteraciones del DNA mitocondrial y a la formación de mitocondrias aberrantes que "hacen envejecer" a la neurona. Merece un capítulo especial el Ca²⁺ intracelular, que es fundamental tanto para desarrollar, mantener y adaptar una neurona, como para destruirla. La exacta acumulación o movilización del calcio en compartimentos intra- y extra-celulares, y su unión a proteínas estructurales y enzimáticas durante periodos de milisegundos nunca debe ser alterada so pena de llegar a una alteración irreversible de la neurona.

Por último, hay que señalar que algunas macromoléculas externas al SNC que circulan por el torrente sanguíneo (interleuquinas, interferones, etc) pueden acelerar o desencadenar el proceso de acumulación de proteínas fibrilares, pues se han encontrado en las placas

seniles. Así mismo, se han descubierto, en fechas muy recientes, factores que inhiben el “crecimiento neuronal”, oponiéndose a la regeneración o adaptación.

7.4. Unificación de las teorías sobre la EA

No sólo en el sentido conceptual, sino en el aplicativo (con el fin de establecer tratamientos preventivos o curativos) sería interesante llegar a una definición etiopatogénica sólida que no sólo explicara las causas sino también los mecanismos por los que se llega a la EA.

Los resultados de trabajos de los últimos años han ido perfilando una imagen doble y contradictoria de la EA. Por un lado, las diferentes teorías se aproximan cada vez más y, muchas veces, las diferencias aparentes entre distintas hipótesis propuestas sólo son divergentes en cuestiones de matiz. En el extremo opuesto, cada vez se va apuntando, con hallazgos y experiencias más convincentes, que la enfermedad de Alzheimer no sólo es un síndrome en el sentido médico de la palabra (es decir, con etiología o causas diversas) sino que existen diferentes subtipos tanto clínicos, como anatomopatológicos o bioquímico-farmacológicos.

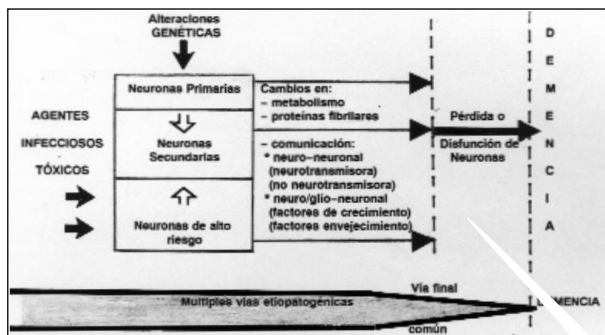


Figura 6. Esquema sobre el modelo propuesto de génesis de la EA, como vía final común de múltiples vías etiopatogénicas que conducen a la demencia.

Hace tiempo propuse la idea de que la EA es una “vía común final” de diferentes procesos (Fig. 6) de etiología variable, endógena o exógena (genética, tóxica, infecciosa, traumática, etc), condicionada por diferentes factores endógenos (disminución de las respuestas a la comunicación celular, radicales libres, etc) y exógenos (toxinas, agresiones al SNC), que alteran diversas funciones neuronales basadas en la comunicación celular (neurotransmisión, comunicación y respuesta a factores tróficos y factores de envejecimiento, etc), en neuronas

concretas más vulnerables o más asequibles a la alteración para desequilibrar el conjunto hacia la producción de alteraciones cognoscitivas clínicamente detectables que finalizan en la demencia. Hasta la producción de las alteraciones cognoscitivas, las vías son múltiples y variables y desde aquí se entraría en la vía común conducente a la demencia.

8. TRATAMIENTO DE LA EA (Cuadro VIII)

Como ante cualquier otra enfermedad, la medicina intenta tener los conocimientos y las armas suficientes para prevenir el proceso patológico, para diagnosticarlo lo antes posible, en caso de que aparezca, y para curarlo si esto ocurre. En el caso de las enfermedades neurodegenerativas, y la EA en particular, la lucha contra la enfermedad ha comenzado hace poco, pues nuestros conocimientos sobre la materia no eran muchos hace pocos años, y carecíamos de medios terapéuticos aunque sólo fueran empíricos. Solo en el diagnóstico se movía el médico con relativa soltura. En estos últimos años, la investigación científica en todos los campos, poniendo en juego la más avanzada tecnología, ha ido desvelando algunos hechos claves en la patogenia de la EA. A partir de aquí se intenta desarrollar líneas de prevención y de tratamiento de esta enfermedad y se considera que a medio plazo estaremos en disposición de luchar de manera efectiva contra la EA. Ahora bien, la lucha contra la EA supone un cambio radical en la mentalidad y en las actuaciones terapéuticas. Muchos de los conceptos clásicos no son aquí ya de aplicación. Por ejemplo, la identificación de “tratamiento” con “administración de fármacos” o la dicotomía entre “atención sanitaria” y “atención social” ya no caben en este momento si se quiere, de manera eficaz, enfrentarse al problema.

Hay que profundizar en el conocimiento de la enfermedad y saber bien sus posibles etiologías y procesos patogénicos; hay que desarrollar líneas de investigación aplicada, para modificar o regular los mecanismos patogénicos; hay que considerar conjuntamente diversos tipos de actuaciones (farmacológicas y no farmacológicas) para paliar los déficits funcionales aparecidos, y organizar una ayuda “terapéutica” sociosanitaria integral al enfermo y a sus cuidadores, para mentenerlos de la manera más autosuficiente posible dentro de la sociedad, etc. A las cuestiones más importantes en el terreno del tratamiento se va a contestar en los siguientes apartados.

CUADRO VIII

TRATAMIENTO EA

A) PLANTEAMIENTOS ACTUALES

- APROVECHAMIENTO Y AMPLIACION DE LOS NUEVOS CONOCIMIENTOS SOBRE EL SNC
- NUEVOS OBJETIVOS: Compensar degeneración; Mantener autosuficiencia
- NUEVOS ABORDAJES TERAPEUTICOS: nuevas vías de administración de fármacos; nuevas terapias biológicas (implantes de células y genes); nuevas terapias no farmacológicas
- TRATAMIENTO GLOBAL DEL ENFERMO QUE INCLUYA:
 - * terapias farmacológicas y no farmacológicas
 - * actuaciones preventivas, curativas y sintomáticas
 - * asistencia tanto del enfermo como de sus familiares/cuidadores
 - * tratamientos físicos y mentales
 - * adecuación de los tratamientos a cada caso y a cada fase de la evolución

B) TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS ESPECÍFICOS

- MEDICAMENTOS COLINÉRGICOS
 - * Anticolinérgicos: tacrina, velnacrina, donepezilo
 - * Otros: Precursores de acetilcolina; recaptadores de colina; Agonistas muscarínicos; Agonistas nicotínicos (nicotina-parches), etc
- FACTORES TROFICOS (de CRECIMIENTO): neurotrofinas (NGF, etc); factores gliales (CGF); factores de la familia de la insulina (IGF-1)
- NOOTROPICOS DE ACCION ANALOGA A LOS FACTORES DE CRECIMIENTO (factores tróficos exógenos): Piritinol, piracetam, etc
- NEUTRALIZADORES DE FACTORES DE ENVEJECIMIENTO: Anti-radicales libres (vit C, E); Reguladores de Ca²⁺ (nimodipino, nicardipino); Inhibidores/eliminadores de β -amiloide; etc

C) TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS COADYUVANTES

Vasodilatadores cerebrales; protectores celulares; etc

D) TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS SINTOMÁTICOS

ANTIDEPRESIVOS; HIPNOTICOS; ANTIPSICOTICOS; etc

E) TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

Fisioterapia; Musicoterapia; Reforzamiento de memoria; etc

8.1. ¿Se puede prevenir o curar la EA? ¿Cuál es el objetivo del “tratamiento” de la EA?

La EA es, en esencia, una enfermedad neurodegenerativa, es decir, se debe a que las neuronas degeneran. Las neuronas son células altamente diferenciadas y especializadas. Al nacimiento tenemos ya todas nuestras neuronas y circuitos neuronales básicos establecidos, y el desarrollo postnatal perfecciona estos circuitos hasta alcanzar su óptima arquitectura y funcionalidad. La neurona no puede dividirse como célula, si muere se pierde la función que realizaba. Cuando sufre algún daño, cuando se requiere de ella una mayor funcionalidad o cuando otras neuronas vecinas mueren, puede realizar toda una serie de cambios adaptativos (“plásticos”) para reparar en lo posible las pérdidas funcionales de la circundantes.

Por todo esto, las terapéuticas posibles que tenemos ante un cerebro que sufre una degeneración tipo Alzheimer son : 1º) procurar que no degeneren las neuronas; 2º) procurar que la degeneración sea lo más lenta posible; 3º) estimular los mecanismos adaptativos y reparadores de todas las neuronas (las afectadas y las no afectadas) para contrarrestar la pérdida funcional; y 4º) Procurar ofrecer al cerebro las sustancias o mejorar los mecanismos que se muestran alterados por la disfunción de las neuronas.

En el plano biomédico, estos cuatro puntos marcan las líneas argumentales del tratamiento que se pueden resumir en dos conceptos de la medicina clínica “tratamiento preventivo” y “tratamiento paliativo”. Hay que buscar nuevas formas de prevenir y compensar la neurodegeneración.

Por otro lado existe un plano médico-clínico de la enfermedad. Aquí, los objetivos perseguidos son, esencialmente, *solucionar los problemas de la vida diaria del paciente y retrasar su deterioro cognoscitivo*. Pero en este punto se entrelazan de una manera imposible de desligar la atención sanitaria y la atención social *y, por tanto, se puede concluir que el objetivo socio-sanitario es el de mantener autosuficiente el mayor tiempo posible al paciente, e incluido siempre dentro de la sociedad que debe protegerlo*.

8.2. La EA precisa de un tratamiento global que incluya al enfermo y a su cuidador

Hay que desarrollar toda la logística socioeconómica que va a ser necesaria para compensar la discapacidad

del demente, cooperando todo tipo de Instituciones, Organismos y personas públicas como privadas. Todo esto ha de ser aplicado de manera global cubriendo íntegramente todos los aspectos sanitarios y sociales del enfermo, y dentro de este tratamiento integral debe estar incluida, de manera muy prioritaria, la ayuda sociosanitaria a los cuidadores de los enfermos de Alzheimer.

El tratamiento global del enfermo de Alzheimer comprende:

1) el apoyo institucional sanitario a los enfermos y familiares (médicos, personal sanitario, residencias, centros de día, hospitales, medicamentos, asistencia domiciliar sanitaria, educación sanitaria, programas de actualización en la EA para personal sanitario, etc);

2) el apoyo social e institucional a los enfermos y familiares (ayuda domiciliar social, protección legal, desgravaciones fiscales, reconocimiento de la discapacidad, mejora/adecuación de las pensiones a la situación del demente, etc)

3) la ayuda a las agrupaciones de familiares de Alzheimer (mantenimiento de las asociaciones que ayudan a familiares y enfermos, forman a cuidadores y voluntarios, colaboran en las campañas sanitarias, etc)

4) la promoción de la investigación, que es la llave para abrir las puertas a una solución definitiva.

8.3. Tratamientos farmacológicos y tratamientos no farmacológicos (Cuadro VIII)

Las investigaciones sobre la EA han ido poniendo en pie una serie de teorías etiopatogénicas cuya consecuencia principal ha sido la apertura de nuevos abordajes terapéuticos, tanto farmacológicos como no farmacológicos. Aunque la mayoría de ellos siguen en fase experimental, hay motivos sobrados para la esperanza.

Entre los nuevos medicamentos específicos introducidos o por introducir, existen dos grandes grupos de mayor importancia, los "*medicamentos colinérgicos*" y los "*factores de crecimiento o neurotróficos*". Junto a ellos hay que considerar otros grupos de sustancias con una posible eficacia específica, *nootrópicos* con efectos similares a los factores de crecimiento y *neutralizadores de los factores de envejecimiento*.

Tras este grupo de medicamentos, existe una segunda línea de medicamentos coadyuvantes y de fármacos usados para combatir ciertos síntomas muy frecuentes en la EA.

Todos los tratamientos farmacológicos deben completarse con medidas no farmacológicas dentro del tratamiento ideal global. Muchos problemas podían ser manejados mejor con el tratamientos no farmacológicos (p.e., control del sueño mediante la creación de hábitos y pautas de conducta). Se ha demostrado que: A) experimentalmente, los animales criados en un "ambiente enriquecido" (p.e., jaulas con juguetes) tienen un mayor desarrollo de los circuitos corticales aun en las fases seniles; B) epidemiológicamente, el déficit de enseñanza/aprendizaje es un factor de riesgo para padecer EA en humanos; C) clínicamente, los enfermos de EA que reciben terapias ocupacionales, musicales, comportamentales, etc, tienen mejor evolución y menos síntomas psiquiátricos asociados; y D) la estimulación neuronal/glial produce un efecto trófico por la liberación de neurotransmisiones, y la síntesis y liberación de factores de crecimiento. También habría que añadir que es posible crear nuevas respuestas plásticas y fenómenos de memoria en la ancianidad.

El cuanto al tratamiento preventivo, actualmente, lo más eficaz es el mantenimiento de las funciones cognitivas al más alto nivel y el llevar una "vida sana" (alimentación correcta, ejercicio moderado y continuado, evitación de las situaciones de estrés, etc). Quizás la EA se pueda diagnosticar antes en un persona con alto índice en las pruebas de las funciones cognitivas, pero se puede tener la seguridad de que, con casi toda probabilidad, su inicio será más tardío y su evolución más lenta.

9. IMPORTANCIA DE LAS ASOCIACIONES DE FAMILIARES DE ENFERMOS DE EA Y DE LA INVESTIGACION

Se puede considerar que son dos los planes básicos para resolver el enorme problema de la EA: la creación y potenciación funcional de asociaciones de familiares de enfermos de Alzheimer y la investigación sobre la EA. Las asociaciones prestan la ayuda humana y práctica a los cuidadores de los enfermos, con lo que se crea el ambiente adecuado para el óptimo tratamiento de cada enfermo. La investigación ha de servir para combatir la enfermedad y lograr que estos enfermos no sean unos

discapacitados. Algunas instituciones, como Alzheimer's Disease International en Estados Unidos o la Fundación Alzheimer en España, tienen ambos fines, promoviendo la organización de Asociaciones y la investigación.

Considero la búsqueda de una solución al problema Alzheimer como una "conquista", ya que se plantea, día a día, en términos de dura lucha sociosanitaria hasta llegar a conseguir la mejor situación del binomio enfermo-cuidador, dentro de la sociedad que le toca vivir. Por otro lado, se requieren grandes esfuerzos en el campo de la investigación básica y aplicada para entender la enfermedad y obtener medios de prevención y tratamiento. Se precisan medios para compensar los déficits de los dementes y mantenerlos el mayor tiempo posible con la mayor autosuficiencia. Se necesitan ayudas sociales, institucionales y de la masa social, para hacer participe al enfermo y al cuidador de la calidad de vida que el resto de la población cree mínima necesaria para sí misma. Hay que aconsejar y preparar al cuidador para que pueda superar las dificultades diarias que le presentará su enfermo. En todo esto, las "asociaciones de familiares de enfermos de Alzheimer" tienen un protagonismo único e irremplazable. Son la conciencia de la sociedad y de sus instituciones ante un problema que, desgraciadamente, parece que quisieran olvidar. Son las vías de canalización y optimización de recursos, así como, de educación sanitaria. Son el apoyo moral necesario para las familias con un enfermo de Alzheimer. Son las escuelas de formación de cuidadores de Alzheimer. Todos debemos prestarles la máxima ayuda y facilitar sus actividades.

De la investigación científica no creo que se pueda decir nada que no se haya dicho ya, aunque "el clima para la ciencia", desgraciadamente, en España, nunca ha sido el más adecuado. Cuando no existen remedios de ningún tipo, sólo la investigación puede proporcionarlos. Hay que invertir tanto en la investigación básica como en la aplicada biosanitaria. En este terreno, ya que la EA es una enfermedad que solo afecta a la especie humana y que no se puede inducir en ninguna especie animal, es absolutamente necesario para muchos estudios que se pueda disponer de cerebros humanos post-mortem (tanto de enfermos de EA como de controles normales de la misma edad). Por ello, la donación de cerebros, práctica habitual en muchos países, debe ser potenciada. En España existen varios "Bancos de cerebros" para estudios en neurociencias creados hace pocos años, pero que tienen una gran operatividad, a pesar de la falta de ayudas. Se espera que nuestro país, que figura en los primeros lugares de donación de órga-

nos, colabore también en estas iniciativas. Todos deberíamos exigir mayor apoyo a la investigación en enfermedades neurodegenerativas (ayudas a proyectos, becas, formación de unidades multidisciplinarias entre hospitales y centros de investigación, potenciación de Bancos de cerebros y donaciones, etc).

10. CONCLUSIONES: LA EA ES UN PROBLEMA SOCIAL Y SANITARIO QUE IMPLICA A TODOS LOS DIRIGENTES Y LOS MIEMBROS DE UNA COMUNIDAD

Cada uno en su nivel puede y debe implicarse en la lucha contra esta plaga que puede llegar a poner en peligro el futuro de la sociedad mundial. Sería imposible controlar y desarrollar un mundo lleno de personas mayores dementes y sin posibilidades para cuidarlas. Lentamente crece el problema sociosanitario Alzheimer, pero insensiblemente impregna toda la sociedad. No hay que ser alarmista pero no se puede cerrar los ojos a la evidencia. Queremos un mundo natural, con preservación del entorno, donde el hombre pueda desarrollar al máximo sus derechos y su calidad de vida, sin ningún tipo de discriminación. Pero difícil sería pensar que vamos camino de conseguirlo, si no se atienden las necesidades de los más débiles, entre ellos, de manera especial, las de los enfermos de Alzheimer y sus cuidadores, así como si no se hiciera todo lo posible para erradicar el problema de este tipo de demencia.

Ayuda directa a los afectados (enfermos y cuidadores), promoción de sistemas sociosanitarios acordes con las necesidades, planes gerontológicos específicos, potenciación de organizaciones y asociaciones de familiares e investigación básica y aplicada son temas que conciernen tanto a los dirigentes como a los miembros de cada comunidad.

11. BIBLIOGRAFIA DE CONSULTA

- Bartus, R.T.; Dean, R.L.; Beer, B.; Lippa, A.S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 217: 408-417.
- Calamandrei, G.; Alleva, E. (1995). Neuronal growth factors, neurotrophins and memory deficiency. *Behav. Brain Res.* 66: 129-132.

- Coyle, J.T.; Price, D.L.; DeLong, M.R. (1983). Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*, 219: 1184-1190.
- Coyle, J.P.; Puttfarcken, P. (1993). Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. *Science*, 262: 689-700.
- Gordon, N. (1995). Apoptosis (programmed cell death) and other reasons for elimination of neurons and axons. *Brain Dev.* 17: 73-77.
- Gajdusek, D.C. (1994). Spontaneous generation of infectious nucleating amyloids in the transmissible and nontransmissible cerebral amyloidoses. *Mol. Neurobiol.* 8: 1-13.
- Henderson, A.S. (1994). Epidemiology of the mental disorders. *Dementia.* OMS. Ginebra.
- Khachaturian, Z. (1992). The five five, ten ten program to defeat Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 13: 197-198.
- Miquel, J. (1991). An Integrated theory of aging as the result of mitochondrial-ADN mutation on differentiated cells. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 12: 99-117.
- Organización Mundial de la Salud. (1992). Trastornos mentales y del comportamiento. Criterios y pautas para el diagnóstico. *Meditor/OMS.* Madrid.
- Pericak-Vance M.A.; Haines, J.L. (1995). Genetics susceptibility to Alzheimer disease. *Trends Genet.* 11: 504-508.
- Toledano A. (1996). Nuevos conceptos y nuevos abordajes terapéuticos, fundamentos para combatir la Enfermedad de Alzheimer. 62:717-765
- Toledano A. (1996). Hipótesis actuales sobre la etiopatogenia de la Enfermedad de Alzheimer. *An. Real Acad. Farm.* 62:603-656
- Toledano A. (1997). Los factores de crecimiento y los factores de envejecimiento en la senilidad fisiológica y en Enfermedad de Alzheimer. *Rev. Neurol.* 25:1592-1602

12. DIRECCIONES UTILES

"Fundación Alzheimer España"

Rafael Salgado 7, 1ºD. 28036-Madrid. Telf. 91 457-46-47

email: alzheuro@lander.es

"Banco de tejidos para investigaciones neurológicas"

Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Pabellón III (sótano)

Avd. Ciudad Universitaria s/n. 28040-Madrid.

Telf. 91 394-13-26

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece la colaboración de las licenciadas María Isabel Álvarez y Pilar Toledano-Díaz en la redacción del manuscrito. También quiere expresar su reconocimiento a la labor de investigación de sus colaboradores Drs. R. Martínez-Rodríguez (Instituto Carlos III), L. Rivas (Hospital Ramón y Cajal), C. Lacruz (Hospital General Universitario Gregorio Marañón) y A. Rábano (Hospital de Alcorcón); así como a la labor social de la Fundación Alzheimer España y su Junta Directiva.