

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Por *SEBASTIAN CESPEDES**

RESUMEN

Se revisa las manifestaciones clínicas y psicopatológicas de la Enfermedad de Alzheimer (EA), del síndrome demencial y los hallazgos neuropatológicos a nivel cerebral. Se describe la evolución de la EA a través de sus tres estadios: 1) inicial o prodrómico, 2) medio o plenamente manifiesto, y 3) final. Se menciona la conveniencia de realizar algunos exámenes auxiliares y estudios complementarios, la pertinencia de la evaluación neuropsicológica y la utilidad de algunos marcadores biológicos. Finalmente se enuncian los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10) y los de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-IV).

SUMMARY

The clinical features and psychopathology of Alzheimer's Disease, the demential syndrome and its neuropathology, are reviewed. It describes the gradual development through three stages: 1) early, 2) middle or full-blown disease, and 3) final stage. Asserts the convenience of some auxiliary tests and complementary studies, the pertinence of neuropsychological evaluation and the use of some biological markers. Finally, the ICD-10 and the DSM-IV are stated.

PALABRAS-CLAVE: Demencia, manifestaciones clínicas, criterios diagnósticos, CIE-10, DSM-IV.

KEY WORDS: Dementia, clinical features, diagnostic criteria, ICD-10, DSM-IV.

* Médico Psiquiatra. Profesor Auxiliar de Psiquiatría, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

CUADRO CLINICO

La Enfermedad de Alzheimer (EA) constituye la causa más frecuente de demencia en el adulto. El término de enfermedad de Alzheimer se aplica a la demencia de curso progresivo, iniciada en la edad media de la vida, antes de la etapa senil, según la descripción clásica de Alois ALZHEIMER (1907), quien describió el caso de una mujer de 51 años que presentaba celotipia, trastornos de memoria, desorientación, parafasias, reducido nivel de comprensión del lenguaje y dificultades prácticas.

La exploración neurológica no mostraba signos prominentes, y los trastornos fueron agravándose paulatinamente, falleciendo después de cuatro años de evolución. Los datos anatomopatológicos fueron atrofia cerebral, y a nivel microscópico, placas seniles corticales y degeneración neurofibrilar. Esta descripción clínico-histológica continúa como esquema básico de esta enfermedad¹.

Algunos autores diferenciaban a la "demencia presenil" de la "demencia de tipo Alzheimer", sin embargo, como sabemos, ambas entidades constituyen la misma enfermedad, independientemente de la edad de comienzo. La EA es una enfermedad de inicio insidioso, de evolución constante, progresiva e irreversible. La evolución del cuadro puede ser corta, de 2 a 3 años, pero con frecuencia es mucho más larga y por lo general con pocos períodos de estabilización. Se dice que una vez hecho el diagnóstico clínico hay una sobrevida máxima de 8 años, sin embargo, al parecer en el entorno latinoamericano este plazo puede llegar hasta 12 años, no contando hasta el momento con una explicación definitiva para ello. Como habíamos mencionado, la enfer-

medad puede comenzar en la edad madura o antes inclusive, pero la incidencia es mayor después de los 65 años.

En aquellos casos en los que el inicio es anterior a los 65 o 70 años, con frecuencia se observa antecedentes familiares de cuadros demenciales similares³, en estos casos se ha visto que el curso de la enfermedad es más rápido y predominan síntomas de lesión en los lóbulos temporales y parietales (disfasias, dispraxias). Cuando el inicio es más tardío, el curso suele ser más lento y la característica es el deterioro más global de las funciones corticales superiores.

El rasgo patológico más importante de la EA es la muerte y desaparición de las neuronas de la corteza cerebral, que ocasiona una atrofia principalmente frontal, parietal y de la región media temporal, además de dilatación ventricular. Microscópicamente se observan las placas neurofibrilares de Alzheimer y las placas seniles².

El síndrome demencial se caracteriza, por los cambios de personalidad y las modificaciones conductuales que se producen. No olvidemos que la demencia es un síndrome en el cual se produce una pérdida variada de funciones intelectuales como son la memoria, juicio, pensamiento abstracto y otras funciones corticales superiores (afasia, apraxia, agnosia). Este síndrome no sólo afecta la personalidad y el intelecto, sino también funciones biológicas básicas como el sueño/vigilia y el control vegetativo.

Se observa cómo progresivamente se producen cambios sutiles de la personalidad como son la apatía, falta de espontaneidad, alteración o acentuación de la personalidad premórbida, retraimiento en las interacciones sociales, explosiones de irritabilidad, al inicio ocasionales, acom-

pañadas de un pobre control de impulsos y una gran vulnerabilidad al estrés.

Desde un principio se suponía que las alteraciones neuroanatómicas y neuroquímicas que se producían, iban paralelas a las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, actualmente se sabe que esto no necesariamente es así. Sin embargo, aunque el diagnóstico definitivo es anatómopatológico, se puede llegar a un diagnóstico presuntivo basándonos tan solo en las manifestaciones clínicas de la EA.

EVOLUCION

Debido a la evolución constante y progresiva, y a los pocos periodos de estabilización, este curso nos permite establecer hasta 3 estadios diferentes a lo largo de la enfermedad⁴.

Estadio I: (Inicial, prodrómico)

Este primer estadio puede durar de 1 a 3 años; aparecen los trastornos de memoria, manifestándose principalmente como dificultades de retención, el paciente olvida frecuentemente hechos recientes y no puede recordar lo olvidado, surgen algunas imprecisiones laborales y domésticas (se le hace cada vez más difícil llevar a cabo tareas rutinarias como poner la mesa o servir la comida), comienza a presentar modificaciones en la personalidad, "comportamiento raro" frente a una normalidad individual previa. Presenta algún grado de desorientación topográfica, es decir se desorienta y no sabe donde está o cómo llegó allí. A pesar de ello, logra mantenerse dentro de sus rutinas habituales.

En el lenguaje observamos típicamente algunas alteraciones como una marcada dificultad para encontrar las palabras, o rodeos y perseveraciones que

son evidenciadas por los demás, es decir se olvidan las palabras o usan las palabras incorrectas. Hay una anomia discreta. La comprensión y el juicio se muestran deficitarios (puede ejecutar actos irracionales como ponerse varias camisas a la vez, o entrar a la ducha vestido), acompañado de una marcada dificultad para resolver situaciones nuevas. Se evidencia una pérdida de sentimientos sociales, éticos y estéticos, es decir hay una pérdida del tacto social, vergüenza, sentido del deber y conciencia moral.

En las esferas afectiva y conductual, observamos apatía, anhedonia y falta de iniciativa, lo que no le permite desempeñar acciones por muy simples que estas sean. Irrumpen algunos síntomas hipocondríacos de manera constante: inquietud, depresión, ansiedad o irritabilidad, euforia. Al paciente se le suele observar fatigado, con oscilaciones en el nivel de vigilancia. En un 15% de los casos se puede presentar ideación paranoide.

Finalmente, el criterio de gravedad que le corresponde a este estadio es: *leve*. Si bien hay un deterioro significativo de las actividades laborales o sociales, la capacidad de autonomía se mantiene con una higiene personal adecuada y una capacidad de juicio relativamente intacta⁵.

Estadio II (medio, plenamente manifiesto)

Dura entre 2 y 10 años, el deterioro progresivo de la memoria se ve incrementado, focalizándose el déficit en la capacidad de retención y la memoria remota. En ausencia de modelo, las praxias constructivas se tornan defectuosas, y en presencia de éste hay dificultades para caracterizar la tridimensionalidad. Aparecen las apraxias ideomotoras, la persona olvi-

da para qué son los objetos y cómo utilizarlos, o guarda objetos en lugares absurdos.

El lenguaje se va tornando cada vez más peculiar, con un léxico muy disminuido. Al inicio se afectan los nombres propios, los vocablos abstractos y los específicos. Los verbos auxiliares o genéricos, los pronombres y las preposiciones se encuentran conservados. Se va perdiendo la especificidad y el uso frecuente de los términos genéricos, artículos indeterminados y pronombres. El lenguaje adquiere una característica de vacuidad, perseverativo y concreto, es decir cada vez es más difícil de entender. El afecto se sigue deteriorando, mostrando una gran indiferencia, labilidad e incontinencia afectiva. El tono muscular aumenta, hay una gran inquietud motora con tendencia a la deambulación, y presentan incontinencia esfinteriana.

En este nivel de enfermedad el paciente logra reconocer el deterioro de sus funciones, reaccionando con marcada ansiedad y depresión. Los intentos por ocultar o comprender los déficits intelectuales se traducen en un orden excesivo, retraimiento social y relatos detallistas (confabulaciones). Se incrementan las ideas paranoides con acusaciones falsas a familiares y amigos, así como agresiones verbales y físicas. Eventualmente pueden presentar alucinaciones ópticas o táctiles. En este caso el criterio de gravedad es *moderado*. La capacidad de autonomía está alterada y puede resultar peligroso para el individuo el no estar sometido a cierto grado de control⁵.

Estadio III (final)

El tercer estadio (que conduce a la muerte) se caracteriza por un gran deterioro intelectual con marcadas dificultades

práxicas y aparición de síntomas motores. La memoria y la orientación son deficitarias, se presentan agnosias visuales, especialmente prosopagnosias (no reconoce rostros), el lenguaje es más reducido y limitado, pudiendo aparecer ecolalia, palilalia, logoclonias. Existe un mayor grado de afectación fonológica, surgen disartrias y finalmente el paciente llega al mutismo.

Se presenta un mayor deterioro de las praxias motoras, ya no logran construir figuras geométricas, hay praxias ideomotoras, de las cuales posteriormente las ideatorias son las que sufren un mayor deterioro. Luego se produce una alteración en el uso del espacio exterior y corporal (el paciente se lava los dientes con el dedo en vez de utilizar el cepillo), con algunos síntomas motores como hipertonia generalizada, reflejos primitivos (presión, succión, peribucal). Se puede apreciar mioclonias y distonía pelvicular en flexión, llevando al paciente a adquirir una postura de brazos y piernas flexionadas y cruzadas.

Se desprende de la descripción anterior, que ya existe una incapacidad total para cuidarse a sí mismo. Es frecuente, que las personas con EA en este estadio de enfermedad presenten convulsiones en un 25 a 50% de los casos, progresando en muchos de ellos a estupor/mutismo, coma y muerte. El criterio de gravedad en este caso es *grave*. Las actividades de la vida diaria están tan deterioradas que es necesario un control continuo (por ejemplo, incapacidad para mantener una higiene personal mínima, incoherencia notable o mutismo)⁵.

Estudios complementarios

Generalmente los exámenes auxiliares y estudios complementarios suelen

ser normales en EA, pero sirven fundamentalmente para descartar causas reversibles de deterioro cognoscitivo. Se debe solicitar hemograma y exámenes bioquímicos básicos, función tiroidea, niveles séricos de vitamina B₁₂, ácido fólico, niacina y calcio, así como pruebas serológicas, electroencefalograma, tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN) cerebrales⁶. Estos estudios en general son útiles para descartar causas tratables de demencia como hidrocefalia normotensiva, proceso expansivo, hematoma subdural crónico, etc. que serán revisados en detalle en otro artículo de este mismo suplemento

Evaluación neuropsicológica

Este examen es muy útil para establecer la severidad de la demencia y el grado de compromiso cognoscitivo. Además nos puede dar una idea de la evolución de la enfermedad.

Marcadores biológicos

Se han descrito algunos marcadores biológicos para la EA, como por ejemplo los niveles de acetilcolinesterasa en LCR, o la presencia de la proteína específica A68, ahora conocida como filamentos helicoides apareados (FHA), en el cerebro de pacientes con EA. Además se sabe que el precursor de la proteína amiloide beta, o A4, es el componente más importante de los depósitos amiloides acumulados extracelularmente en el cerebro de los pacientes con EA. En realidad, los hallazgos de los depósitos de A4 representan un hecho importante en la investigación de la EA, y el estudio de las beta-amiloidosis probablemente sea uno de los caminos más racionales que nos

conduzcan al conocimiento etiológico de esta enfermedad⁷.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Enunciaremos brevemente los criterios diagnósticos de la *Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10)* de la Organización Mundial de la Salud, y del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales - IV*, de la Asociación Psiquiátrica Americana.

ICD-10

Demencia en la enfermedad de Alzheimer: (F00)

- Demencia degenerativa de tipo Alzheimer

Pautas para el diagnóstico:

Para un diagnóstico definitivo se requieren todos los síntomas siguientes:

- a) Presencia de un cuadro demencial.
- b) Comienzo insidioso y deterioro lento. El momento exacto del inicio del cuadro es difícil de precisar, aunque los que conviven con el enfermo suelen referir un comienzo brusco.
- c) Ausencia de datos clínicos o en las exploraciones complementarias, que sugieran que el trastorno mental pudiera ser debido a otra enfermedad cerebral o sistémica capaz de dar lugar a una demencia.
- d) Ausencia de un inicio apoplético, súbito o de signos neurológicos focales, tales como hemiparesia, déficit sensoriales, defectos del campo visual o falta de coordinación de movimientos; estos signos no han debido estar presentes en las etapas iniciales de la enfermedad (aunque puedan superponerse a ella en períodos más avanzados).

Demencia de la enfermedad de Alzheimer de inicio precoz (F00.0)

- Enfermedad de Alzheimer de tipo 2
 - Demencia presenil de tipo Alzheimer
- Pautas para el diagnóstico:**

Las mismas que para F00, pero teniendo en cuenta el comienzo más temprano que la forma senil, es decir, antes de los 65 años. El curso progresivo suele ser rápido. La anamnesis familiar puede aportar información complementaria pero no necesaria, tal y como antecedentes familiares de síndrome de Down o de linfomas

Demencia en la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (F00.1)

- Enfermedad de Alzheimer de tipo 1
 - Demencia senil de tipo Alzheimer
- Pautas para el diagnóstico:**

Las mismas que para F00, teniendo en cuenta además la presencia o ausencia de los rasgos que la diferencian de la forma de comienzo precoz (F00.0).

Demencia de la enfermedad de Alzheimer atípica o mixta (F00.2)**Demencia en la enfermedad de Alzheimer sin especificación (F00.9)****DSM - IV****Demencia de tipo Alzheimer**

A. El desarrollo de múltiples déficit cognitivos manifestados a través de los siguientes:

- 1) Deterioro de memoria (deterioro en la habilidad para aprender nueva información o para recordar la información aprendida previamente).
- 2) Uno (o más) de los siguientes disturbios cognoscitivos:
 - a) Afasia (disturbio de lenguaje).

b) Apraxia (incapacidad para llevar a cabo actividades motoras a pesar de que la función motora se mantiene intacta).

c) Agnosia (falla en el reconocimiento o identificación de objetos a pesar de que la función sensorial se mantiene intacta).

d) Dificultad en la ejecución de funciones (i.e., planificación, organización, secuencias, abstracción).

B. Los déficit cognoscitivos en los criterios A1 y A2 causan un deterioro significativo en el funcionamiento social y laboral, y representa una reducción significativa del nivel de funcionamiento previo.

C. El curso está caracterizado por un empeoramiento gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.

D. Los déficit cognoscitivos en los criterios A1 y A2 no son debidos a ninguna de las razones siguientes:

- 1) Otras condiciones del sistema nervioso central que provoquen déficit progresivo en la memoria y la cognición (e.g, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalo a presión normal, tumor cerebral).
- 2) Condiciones sistémicas que son causas conocidas de demencia (e.g, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B₁₂ o ácido fólico, deficiencia de niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH).
- 3) Condiciones inducidas por sustancias.

E. El déficit no se produce exclusivamente ante la presencia de delirio.

F. El disturbio no puede ser atribuido a ningún otro desorden del eje I (e.g., desorden depresivo mayor, esquizofrenia).
290.xx *De inicio temprano* (antes de los 65 años):

290.10 No complicada
 290.11 Con delirio
 290.12 Con delusiones
 290.13 Con ánimo depresivo
Especificar si hay alteración de conducta
 290.xx *De inicio tardío* (después de los 65 años):
 290.0 No complicada
 290.3 Con delirio
 290.20 Con delusiones
 290.21 Con ánimo depresivo
Especificar si hay alteración de conducta

Considerando que el diagnóstico final de esta enfermedad es únicamente anatomopatológico, es muy importante que contemos con criterios lo más estricto posible, con la finalidad de disminuir el riesgo de diagnósticos poco precisos o equivocados, en una entidad en la que aún no contamos con marcadores biológicos. Los equipos de trabajo, tanto de la Clasificación Americana como de la OMS, se encuentran en constante trabajo para lograr este objetivo, inclusive con criterios transculturales.

RESUME

Le tableau clinique et psychopathologique de la maladie d'Alzheimer et des démences, et l'anatomopathologie sont révisés. La progression de la maladie en trois étapes est décrite: 1) Initial ou des prodromes. 2) Moyenne ou avec des manifestations évidentes. 3) Finale. Des examens complémentaires sont proposés: bilan biochimique, évaluation neuropsychologique, marqueurs biologiques. Les critères diagnostiques de l'Organisation Mondiale de la Santé (CIE-10) et de l'Association Psychiatrique Américaine sont présentés.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die klinischen und psychopathologischen Symptome der Alzheimer Krankheit untersucht. Man hatte drei Stadien gezeigt: 1) Prodromale Phase. 2) Klare Beschwerden, und 3) Ende der Krankheit. Der Verfasser empfiehlt einige Laboruntersuchungen bzw. andere Befunde zu suchen. Schliesslich hat man die Diagnose CIE-10 und DSM-IV beschrieben.

BIBLIOGRAFIA

1. BULBENA, A. (1985): "Estados Demenciales". En: *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría*; J. Vallejo, (Ed.); 2ª edición; Salvat Editores, Barcelona; 768-769. - 2. ADAMS, R.D. & VICTOR, M. (1985): "Degenerative diseases of the nervous system". En *Principles of Neurology*; Harrison's. Third Edition; Mc Graw-Hill, Inc.; New York; 859-901. - 3. NEE L. E, POLINSKY R.J, ELDRIDGE R. *et al.*: "A family with histologically confirmed Alzheimer's disease". *Arch Neurol*, 40: 203. - 4. SCHARFETTER, CH. (1988): "Inteligencia". En: *Introducción a la psicopatología general*; 2ª edición; Ediciones Morata; Madrid; 190-192. - 5. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1987): *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*; 3rd ed. (revised); APA, Washington, DC. - 6. FLINT BEAL, M., RICHARDSON, E.P. JR. & MARTIN, J.B. (1991): "Degenerative diseases of the nervous system". En: *Principles of Internal Medicine*; 12th. ed.; Harrison's. Mc Graw-Hill, Inc.; New York; 183-193. - 7. KHACHATURIAN, Z. S. (1985): "Diagnosis of Alzheimer's disease". *Arch. Neurol.*, 42: 1097-1105. - 8. WORLD HEALTH ORGANIZATION (1992): *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical description and diagnostic guidelines*; 10th edn., WHO, Geneva. - 9. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1994): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; Fourth Edition; APA, Washington, DC.