

01962

N:3
Ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

EFFECTOS DE FARMACOS COLINERGICOS EN LOS
PROCESOS COGNOSCITIVOS DE LA DEMENCIA
TIPO ALZHEIMER

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
MAESTRIA EN PSICOLOGIA CLINICA
P R E S E N T A :
CLAUDIA DIAZ OLAVARRIETA

Director de Tesis:
Dr. Alfonso Salgado

Comité de Tesis:
Dra. Feggy Ostrosky Solis
Dra. María Corsi
Mtro. Fernando Vázquez
Dr. Víctor Uriarte

CD. UNIVERSITARIA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1994.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Julio, por supuesto

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, a Arnoldo, Benjamín y Liliana.

Al Dr. Alfonso Balgado por su ayuda y orientación, a la Dra. Peggy Ostrosky por las sugerencias al manuscrito, a la Dra. María Corsi por comentarios editoriales. A los miembros del comité de tesis.

Muy especialmente a la Ing. Elizabeth García y al Dr. Camilo Rios por su asistencia técnica.

A los pacientes con Enfermedad de Alzheimer del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

**EFFECTOS DE FÁRMACOS COLINÉRGICOS EN LOS PROCESOS
COGNOSCITIVOS DE LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER.**

INDICE

I. INTRODUCCION

1.1	Antecedentes	1
1.2	Marco Histórico	3
1.	Etiología	4
1.1	Factores Tóxicos	5
	a. Aluminio	
1.2	Agentes Infecciosos	8
	b. Enfermedades Lentas por Virus	
1.3	Factores Genéticos	9
	c. Síndrome de Down	
	d. Demencia de Alzheimer Tipo Familiar	
2.	Neuropatología	12
1.1	Placas Amiloides y Madejas Neurofibrilares	
3	Neuroquímica	14
	1.1 Hipótesis Colinérgica	
4.	Psicofarmacología de los Procesos Cognoscitivos	17
5	Cuadro Clínico	26
1.1	Olvido Senil Benigno	
1.2	Demencia Leve-Moderada	
1.3	Demencia Severa	

6.	Diagnóstico	31
7.	Historia Clínica	33
8.	Exámen del Estado Mental	36
	1.1 Exámenes Breves	
	1.2 Escalas de Funcionamiento Global	
	1.3 Baterías Neuropsicológicas	
9.	Perfil Psicométrico de la Demencia de Tipo Alzheimer	40
10.	Diagnóstico Diferencial	47
11.	Resumen de la Investigación propuesta	51
II.	METODOLOGIA	53
1.	Población de Estudio	
	1.1 Criterios de Inclusión	
	1.2 Criterios de Exclusión	
2	Material	57
3.	Procedimiento	58
4	Diseño del Estudio	59
	I. Aplicación de pruebas neuropsicológicas	
	II. Administración de medicamentos	
	III. Puntuación y análisis de resultados	
	Reacciones Adversas	
	Consideraciones Éticas	
5.	RESULTADOS	71
	1.1 Análisis Estadístico	88
6.	DISCUSION	96
7.	CONCLUSIONES	107
8.	BIBLIOGRAFIA	110
9.	APENDICE	

CAPÍTULO
I

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCION

ANTECEDENTES

La Demencia Tipo Alzheimer (DTA) es un trastorno degenerativo cerebral caracterizado por deterioro progresivo de las funciones cognitivas. En sus etapas iniciales la DTA es una alteración de la cognición y a medida que la enfermedad progresa se presentan déficits emocionales y motores. Los déficits cognoscitivos que predominan son fallas de memoria, de lenguaje, alteraciones sensoriales y reducción en las habilidades perceptuales. Los déficits emocionales que se presentan incluyen trastornos afectivos, agitación, agresividad, intolerancia al estrés, modificaciones en el esquema alimenticio y alteraciones en la esfera de la sexualidad. Los cambios motores incluyen rigidez y decremento de la actividad motriz (Gottfries, 1985). Recientemente ha aumentado el interés en la investigación de su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento debido a las implicaciones sociales y políticas de una población constituida en forma importante por personas de edad avanzada y por el número creciente de casos reportados en la población de países desarrollados. Se estima que actualmente entre dos y tres millones de personas en E.U. tienen un diagnóstico de DTA. La frecuencia y prevalencia de las enfermedades demenciales de la edad adulta es difícil de establecer con exactitud ya que los criterios diagnósticos y los métodos de recolección de información utilizados varían y pueden ser poco confiables (Katchaturian, 1989). Los estudios epidemiológicos han intentado delinear factores de riesgo para desarrollar DTA, de estos sólo la edad avanzada ha sido un factor etiológico comprobable. En algunos pacientes se ha observado que la predisposición genética juega un papel importante especialmente en sujetos con diagnóstico temprano, otros

factores que se han sugerido son vulnerabilidad a la exposición al aluminio, exposición a virus lentos, defectos inmunológicos, enfermedad tiroidea y traumatismo craneoencefálico. El padecimiento parece ser más frecuente en mujeres, esto puede ser debido en parte a la mayor longevidad que presenta este sexo. La asociación entre DTA y Síndrome (sx) de Down apunta hacia un defecto cromosómico. Se desconocen los factores de riesgo socio-culturales, geográficos y étnicos de la enfermedad.

La DTA es un trastorno neuropsicológico que ocupa el 4o lugar como causa de muerte en los EU (Pirozzolo, 1989), y constituye la causa fundamental de trastorno mental funcional en la población anciana. La Sociedad Mexicana de Alzheimer reporta que 6% de las personas mayores de 65 años cuentan con un diagnóstico de demencia lo que implica un número creciente de personas con diagnóstico de DTA en México. Esto es comprensible si consideramos que si bien nuestro país está conformado en su mayoría por una población joven, los avances que se han logrado en el desarrollo de cuidados pre-natales, perinatales y pediátricos en general, y la posibilidad de prevenir y tratar exitosamente muchos padecimientos sobre todo infecciosos en más sectores de la población, han hecho posible que la edad promedio de vida de nuestros habitantes aumente y por lo tanto exista un mayor porcentaje de ancianos. El problema que enfrentan actualmente los países desarrollados con un alto porcentaje de población anciana y las enfermedades degenerativas concomitantes, entre ellas las que originan deterioro del sistema nervioso, presentan un panorama similar al que posiblemente va a enfrentar nuestro país una vez que aumente el grupo de la población más susceptible a sufrir enfermedades asociadas al envejecimiento.

MARCO HISTÓRICO

El término "demencia" se ha utilizado a lo largo de la historia siendo los griegos los primeros en describir la deficiencia mental senil en relación al estado mental de las personas que redactaban testamentos asignando herederos y dividiendo herencias. El legislador griego Solon hace hincapié en que el juicio de los que elaboran testamentos no debe estar influenciado por "dolor físico, violencia, drogas, ancianidad o por la persuasión de una mujer" (Torack, 1983) Platón en La República relata que aun cuando el gobierno debe estar regido por los miembros más ancianos de la comunidad ya que son ellos los que han comprobado su lealtad y poseen mas experiencia, existen circunstancias en las cuales la edad extrema puede producir conductas aberrantes.

En 1797 el gran psiquiatra francés Pinel inicia las reformas en las condiciones de vida de las enfermas mentales hospitalizadas en Le Bicetre al prohibir el uso de cadenas. Algunas de estas pacientes probablemente presentaban demencia y Pinel utilizó el término para describir el deterioro intelectual y la idiocia que presentaban. Mas adelante, en 1838 Esquirol define la demencia senil como "una condición que se establece lentamente. Se inicia con dificultades de memoria, particularmente de memoria de hechos recientes. Las sensaciones son débiles, la atención que en un inicio se torna fatigante termina por ser imposible de lograr, la voluntad es incierta y sin impulso y los movimientos son lentos y poco prácticos." (Torack, 1983). Actualmente el término demencia se utiliza como sinónimo de síndrome cerebral orgánico cuyas causas se desconocen y cuya característica principal es una pérdida progresiva de funciones intelectuales.

La DTA fue primero estudiada por Emil Kraepelin en la Clínica Psiquiátrica y Neurológica de Munich, y fue Alois Alzheimer quien en 1907 describió las características clínico-patológicas de un caso de demencia en una paciente de 51 años hospitalizada en el asilo para enfermos mentales en Frankfurt-am-Main. Alzheimer observó que la paciente manifestaba delirio de persecución, tenía alteraciones de memoria y no era capaz de orientarse dentro de su casa. Sus anomalías de lenguaje incluían denominación alterada, sustituciones parafásicas y comprensión deficiente. Por otro lado, su marcha, coordinación y reflejos eran normales. Había presentado un deterioro gradual y su muerte ocurrió después de cuatro años y medio de hospitalización. En el examen de autopsia el cerebro mostraba atrofia importante y el estudio microscópico reveló pérdida de células corticales y cambios degenerativos que incluían madejas neurofibrilares y placas seniles que se encontraban dispersas en la corteza. Las características histopatológicas descritas por Alzheimer se siguen considerando como datos esenciales para el diagnóstico de la DTA. (Cummings, 1992).

Amaducci y cols. (1986) sugieren que el epónimo de Enfermedad de Alzheimer escogido por el mismo Kraepelin, no fue acertado, ya que existen casos de demencia senil que presentan dichas madejas y que no entran dentro de la categoría de DTA. La separación entre demencia senil y presenil ha sido amalgamada en la definición de Demencia Senil de Tipo Alzheimer .

ETIOLOGIA

Las hipótesis más importantes que se han postulado como causas de DTA son las siguientes :

1. Acumulación excesiva en el cerebro de sales de aluminio y otros tóxicos.
2. Muerte neuronal selectiva o daño inducido por agentes transmisibles que se encuentran en el medio ambiente.
3. Factores genéticos; defecto o predisposición.
4. Depósito cerebral incrementado de amiloide.
5. Degeneración secuencial de neuronas colinérgicas.

FACTORES TOXICOS

ALUMINIO

Existen múltiples sustancias, tanto farmacológicas (inmunosupresores, tranquilizantes, antiparkinsonicos, anticonvulsivantes etc.), como ambientales (organofosfatos industriales, alcohol, plomo, mercurio, aluminio) que son neurotóxicos y producen alteraciones tisulares similares a las encontradas en la DTA (Cohen, 1981). Sin embargo, hasta la fecha no se ha podido establecer una asociación directa con algún tóxico específico. El hallazgo de sales de aluminio en las filamentos helicoidales y en las madejas neurofibrilares ha despertado el interés de los investigadores para esclarecer si la acumulación de aluminio es causa o consecuencia de la patología celular (Katchaturian, 1989).

La intoxicación por aluminio como posible factor etiológico atrajo la atención de la comunidad científica después del reporte de I. Klatzo (1965) que indicaba la presencia de degeneración neurofibrilar en la corteza cerebral de conejos catorce días después de inoculación cerebral con fosfato de aluminio;

los conejos presentaban crisis convulsivas generalizadas y cambios neuronales similares a los que ocurren en forma natural en la DTA.

Para clarificar si el aluminio interviene en la formación de madejas en la DTA, el grupo de C. Gajdusek intentó demostrar la presencia de aluminio en las madejas que se encuentran en otras alteraciones degenerativas como Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). Estudiaron sujetos que pertenecían a la comunidad Chamorro en Guam, ya que ésta es una de las áreas geográficas del Pacífico que ha presentado una alta frecuencia de ELA y Enfermedad de Parkinson acompañadas por demencia severa (complejo parkinson-demencia, CPD). Sus resultados mostraban evidencia de acumulación importante de aluminio en las neuronas del hipocampo de pacientes con complejo ELA-Parkinson-Demencia de Guam y en algunos sujetos jóvenes del área sin alteraciones neurológicas (Perl, 1982). Los resultados del estudio apuntaban hacia deficiencias nutricionales crónicas de calcio y magnesio así como exceso de otros metales, entre ellos aluminio, que podían producir fallas en el metabolismo de minerales y acumulación anormal de estos elementos en el sistema nervioso central. El análisis de muestras ambientales de las tierras cultivables y el agua de esta región mostraron concentraciones altas de aluminio y niveles casi nulos de calcio y de magnesio (Perl et al., 1982).

En 1986 Candy y cols., reportaron una asociación entre presencia de aluminio en células nerviosas y DTA. Aun cuando concluyeron que no existía evidencia que involucrara al aluminio como agente causal de la enfermedad, los autores no descartaron la posibilidad de que este metal contribuyera de manera importante a la aparición de la enfermedad.

El hallazgo de cantidades elevadas de aluminio en las madejas neurofibrilares de pacientes con DTA y en lesiones cerebrales de habitantes de Guam con ELA justificaron las correlaciones etiológicas que se hicieron entre dicho metal y la presencia de alteraciones degenerativas. Sin embargo, el aluminio se ha utilizado desde hace muchos años para controlar los niveles de fosfato en sujetos con alteraciones renales sometidos a diálisis y este elemento químico es un componente que se encuentra en proporciones altas en los medicamentos contra la acidez estomacal. Recientemente se detectó una forma súbita de demencia causada por niveles tóxicos de aluminio en sujetos con insuficiencia renal que ingerían oralmente sales de aluminio. En estos pacientes, aparentemente el aluminio se acumulaba hasta alcanzar niveles tóxicos y producía disfunción cerebral. Sin embargo, este tipo de demencia por diálisis no se ha reportado en sujetos sin fallas renales que consumen este tipo de medicamentos en forma crónica.

Es importante mencionar que los antiácidos contienen una mayor cantidad de aluminio que el agua corriente de Guam. Sherrard (1991) menciona que la asociación entre aluminio y disfunción cerebral -excepto la demencia por diálisis- permanece incierta ya que el riesgo potencial de daño causado por fluctuaciones pequeñas en los niveles de aluminio en el agua para beber o el uso de utensilios de cocina hechos de aluminio es insignificante. Agrega que se deben llevar a cabo estudios acerca de la toxicidad potencial del metal sin tener que desechar los sartenes de aluminio.

AGENTES INFECCIOSOS

ENFERMEDADES LENTAS POR VIRUS

El papel de agentes infecciosos que inducen en forma lenta alteraciones cerebrales y demencia fue descubierto a principios de este siglo gracias a los estudios de F. Schaudin quien en 1905 descubrió el agente causal de la sífilis y M. Noguchi quien demostró este agente (espiroqueta pálida) en cerebros de sujetos con paresia general progresiva conocida como demencia sífilítica. El campo de las encefalopatías transmisibles permaneció sin modificaciones importantes hasta 1965 cuando C. Gajdusek describió una enfermedad degenerativa del SNC causada por un agente transmisible. Dicha enfermedad llamada Kuru, endémica entre canibales de Nueva Guinea es causada por la infección de un virus no convencional cuyo período de incubación es muy largo y cuya patología cerebral se caracteriza por degeneración espongiiforme de la sustancia gris y médula espinal cuyo curso es invariablemente fatal. Posteriormente, el autor describió una infección lenta por virus similar al Kuru, en pacientes con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), una forma de demencia cuyo cuadro clínico puede imitar en etapas iniciales a la DTA.

La semejanza clínica entre la ECJ y la DTA dio como resultado una serie de hipótesis que postularon etiologías de tipo infeccioso para la DTA. Histológicamente, ambas enfermedades son diferentes pero la asociación teórica se centraba en los depósitos de placas de amiloide cerebral presentes en ambos cuadros que son una característica histológica esencial. A pesar de la presencia de amiloide los avances en el conocimiento de la ECJ no han tenido relevancia en la patogenia de otras enfermedades como la DTA, ya que los intentos de transmitirla experimentalmente, inoculando animales con tejido

cerebral de pacientes con DTA, no han sido exitosos. Hasta ahora no se ha podido establecer la participación de agentes transmisibles no convencionales, o virus lentos, que producen enfermedades que no siguen los patrones convencionales de infección viral en la etiología de otros padecimientos degenerativos como la DTA (Mathews, 1987). Estudios recientes se han avocado a investigar mecanismos mediante los cuales dichos agentes infecciosos alteran la función y la estructura celular. La aparición y diseminación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) han venido a resaltar la importancia de agentes infecciosos como causa de demencia ya que la encefalopatía por SIDA es actualmente la demencia de origen infeccioso mas común en sujetos jóvenes (Cummings, 1992).

FACTORES GENETICOS

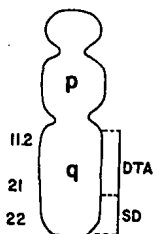
SÍNDROME DE DOWN,

DTA FAMILIAR

La expresión de una enfermedad es frecuentemente resultado de una combinación de factores genéticos y ambientales. En la DTA parece existir un componente genético con grados variables de penetrancia. Los familiares de primer grado de sujetos con DTA presentan un riesgo 4 veces mayor de desarrollar la enfermedad que la mayoría de la población (Harris, 1982). Los estudios de prevalencia por lo general son compatibles con una forma multifactorial de herencia, sin embargo, algunas formas de DTA familiar presentan una forma de transmisión autosómica, reportes muy recientes señalan al cromosoma 14 como sitio del gen alterado en los casos de DTA familiar.

Los árboles genealógicos de familias con DTA muestran un exceso estadísticamente significativo de Síndrome de Down y de alteraciones inmunoproliferativas en donde se encuentran implicados mecanismos genéticos e inmunológicos (Heston, 1976). Algunos investigadores han sugerido que el estudio de la influencia de factores genéticos mediante el análisis de información obtenida de árboles genealógicos se debe de interpretar con cautela ya que dichos arboles por lo general se tornan motivo de estudio por contener una acumulación excesiva de individuos afectados.

Fig. 1.0 Representación esquemática del cromosoma 21 mostrando las regiones que se han implicado en la producción de la demencia de tipo Alzheimer (DTA). Es importante notar su relación con las regiones genéticas afectadas en el Síndrome de Down (SD). p= brazo corto del cromosoma 21, q= brazo largo del cromosoma 21.



Las características neuropatológicas esenciales para el diagnóstico de DTA son las placas seniles y las madejas neurofibrilares. Estas características también se han observado en pacientes con anomalías cromosómicas como Síndrome de Down o trisomía del cromosoma 21. Los estudios familiares retrospectivos de Heston y cols. en treinta casos de DTA confirmados histopatológicamente, fueron los primeros en sugerir una hipótesis de transmisión genética. Los resultados del estudio de Heston llevados a cabo en Minnesota demostraban una forma dominante (baja penetrancia) y un modelo

multifactorial (poligenético). Los autores también reportan un incremento marcado en la frecuencia de síndrome (sx) de Down y alteraciones mieloproliferativas como la leucemia entre las familias de pacientes con DTA. Además de esta asociación, se ha documentado que los pacientes con sx. de Down cuando sobreviven a la 4a. o 5a. década de la vida desarrollan demencia en edades relativamente tempranas mostrando cambios cerebrales característicos de la DTA, y mayor riesgo de desarrollar leucemia. Heston propuso un defecto en la organización espacial de los microtúbulos como el substrato común en estas patologías; así, la disfunción microtubular contribuye a la patología neurofibrilar de la DTA, a la mitosis anormal del sx. de Down y puede participar en los trastornos mieloproliferativos.

Cummings (1992) sugiere que la evidencia mas convincente acerca de la etiología de la DTA se ha obtenido a través de los estudios de genética. Las investigaciones han mostrado una prevalencia de DTA del 50% entre familiares de primer grado sugiriendo una forma autosómica dominante de herencia que podría explicar la mayoría de los casos. De acuerdo a los investigadores, el período de riesgo de expresión genética se extiende hasta los 90 años. Finalmente, aún no se han detectado marcadores genéticos que ayuden a identificar sujetos de alto riesgo aunque estudios preliminares sugieren la ubicación de la alteración genética en los cromosomas 14 y 21. (Alonso, 1992)

NEUROPATOLOGÍA**PLACAS AMILOIDES Y MADEJAS NEUROFIBRILARES**

Los cambios patológicos macroscópicos e histológicos observados en la DTA no son cualitativamente diferentes a los observados en el envejecimiento normal, sin embargo, su intensidad y distribución varían. La edad avanzada presenta como cambio más importante una disminución en el volumen cerebral. Este proceso se manifiesta por atrofia de las circonvoluciones y dilatación ventricular secundaria. El término atrofia cortical se debe utilizar con cierta cautela ya que existe la incertidumbre sobre si la disminución en volumen corresponde a atrofia real o a cambios en la distribución de grasas y carbohidratos. Cuando se presenta atrofia auténtica, ésta muestra preferencia por ciertas regiones como las áreas de asociación cortical, el área del cíngulo, las áreas parahipocámpales, el uncus y las regiones orbitofrontales (Chui, 1989). La Tabla 1.1 muestra como éstos cambios se pueden observar en varias condiciones clínicas y experimentales (inducidas en el laboratorio) que se describen a continuación.

Tabla 1.1. Condiciones que presentan madejas neurofibrilares como hallazgo patológico

CLINICAS	EXPERIMENTALES
DTA	Encefalopatía por aluminio
Envejecimiento normal	Encefalopatía por plomo
Adultos con Sx. Down	Degeneración Walleriana
Complejo DTA-Pick	Encéfalo-mielopatía
Enfermedad de Parkinson post-encefálica	Deficiencia vitamina A
	Deficiencia por cobre

cont. tabla 1.1

Parálisis supranuclear progresiva
Complejo Guam ELA parkinson demencia
Panencefalitis esclerosante subaguda
Ataxia hereditaria cerebelosa
Distrofia infantil neuroaxonal
Demencia pugilística

(Cummings & Benson, 1992)

La DTA está asociada con depósitos de amiloide en el cerebro. Las proteínas son una parte esencial de las células y están constituidas por cadenas de aminoácidos. La proteína beta amiloide es un fragmento de proteína formada por 40 aminoácidos. Se cree que este fragmento se encuentra separado de una cadena más larga llamada la proteína precursora del beta amiloide. Se desconoce el mecanismo mediante el cual esta escisión se lleva a cabo. La proteína beta amiloide se encuentra en las células nerviosas normales al igual que en otras células de nuestro cuerpo. En sujetos sanos cuando la proteína se divide, el material de desecho no se acumula formando placas como lo hace en los pacientes con DTA. Los depósitos anormales de dicha proteína, es la característica fundamental de la DTA. El amiloide se forma cuando ésta proteína se añade al tejido como resultado de un proceso proteolítico anormal. Las placas neurofibrilares de la DTA están formadas por una capa compuesta de este amiloide. La teoría convencional de la amiloidosis sugiere que la patogenia del componente neurofibrilar de las placas precede al amiloide de modo tal que el amiloide es el resultado de la degeneración neurofibrilar. Algunos autores han postulado que la formación de amiloide es el mecanismo primario inicial de la amiloidosis en la DTA. Es decir, la aparición de placas y madejas es

secundaria a un depósito abundante de amiloide intra o extracelular. El gene específico que codifica la proteína beta del amiloide cerebral observado tanto en pacientes con DTA como en sujetos adultos con síndrome de Down se ha localizado en el cromosoma 21 (Wilkinson, 1983).

Las placas y las madejas son los principales cambios histológicos que se observan en la DTA. La asociación entre la presencia de estas lesiones y la aparición de la demencia aun no ha sido explicada. Estudios recientes han reportado las siguientes conclusiones: las madejas neurofibrilares y las alteraciones neuronales tales como la pérdida de sinapsis están asociadas de forma más cercana a los síntomas de demencia en comparación con las placas seniles. Esto puede explicarse ya que la proteína beta puede inducir muerte neuronal y de esta manera facilitar la desorganización histológica cortical característica de demencia. Algunos pacientes con DTA familiar presentan mutaciones en la proteína beta amiloide de las placas seniles, sugiriendo que una anomalía en el amiloide puede traer como consecuencia el desarrollo de placas, madejas y DTA (Hyman, 1992).

NEUROQUÍMICA

LA HIPÓTESIS COLINÉRGICA

Múltiples estudios sugieren que la principal alteración bioquímica en la DTA es una disfunción en la transmisión colinérgica (Davis, 1980, Perry, 1986, Rossor 1984). El cambio más constante y acentuado parece ser una reducción en la liberación de acetilcolina (ACh) (Cummings, 1990). Es probable que en la disminución de la transmisión colinérgica participen tanto una reducción pre-sináptica de la ACh liberada, como una disminución en la respuesta post-sináptica a éste neurotransmisor. Esta deficiencia podría ser el sustrato en los

déficits de memoria que se asocian al envejecimiento normal, y aquéllos que se exageran en la DTA, en la que hay pérdida real de terminales nerviosas (Reisberg, 1983). Las alteraciones post-sinápticas en la respuesta colinérgica también podrían contribuir al deterioro de la memoria que ocurre durante el envejecimiento y la demencia.

Por otro lado, se han reportado diversas anomalías bioquímicas en la DTA. La mejor documentada es la reducción de acetilcolina, aún cuando se ha propuesto que otros neurotransmisores parecen estar involucrados (Bartus, 1982). La hipótesis colinérgica de la disfunción de memoria en sujetos geriátricos propone que la acetilcolintransferasa y los receptores muscarínicos disminuyen gradualmente en el cerebro, particularmente en la región del hipocampo. Si esta disminución es acelerada, puede observarse el cuadro clínico de la DTA. Si se utilizan drogas que interfieren con la función colinérgica (escopolamina) la memoria se deteriora a corto plazo y si se utiliza fisostigmina, la memoria se mantiene por largo plazo ya que este fármaco imita la función colinérgica post-sináptica (Otero, 1989).

La hipótesis colinérgica postula lo siguiente:

- a) Existe un trastorno funcional significativo en la actividad colinérgica de los cerebros de sujetos ancianos y especialmente de los sujetos demenciados.
- b) Estos trastornos juegan un papel muy importante en la pérdida de memoria y en los trastornos cognitivos asociados al envejecimiento y a la demencia.
- c) Se ha sugerido que un restablecimiento de la función colinérgica puede reducir de manera significativa la severidad de las alteraciones cognitivas.

Los críticos de esta hipótesis han mencionado que la explicación de la pérdida cognitiva relacionada con la edad que involucra un solo sistema de neurotransmisores es simplista. Estudios han demostrado que existen cambios en otros sistemas de transmisores que ocurren durante el envejecimiento y que se presentan acentuados en las demencias. (Perry, 1986). La tabla 1.2 muestra las alteraciones en el Sistema de Neurotransmisores en la DTA (^ a ^^ importancia relativa de los déficits).

TABLA 1.2 ALTERACIONES EN EL SISTEMA DE NEUROTRANSMISORES EN LA DTA

SISTEMA COLINERGICO	
* Acetilcolinesterasa	^ ^ ^
* Colina acetiltransferasa	^ ^ ^
* Receptores muscarínicos	- ^
* Receptores nicotínicos	- ^ -
* Sistema transporte alta afinidad colina	^ ^
SISTEMA ADRENERGICO	
* Noradrenalina	^ ^ ^
* Dopamina beta-hidroxilasa	^ ^ ^
SISTEMA SEROTONINERGICO	
* Receptores 5-hydroxytriptamina	^ ^ ^
SISTEMAS AMINOACIDERGICOS	
* Receptores para glutamato	^ ^
* Recaptura de aspartato	^
SISTEMAS PEPTIDERGICOS	
* Somatostatina	^ ^
* Receptores para somatostatina	^
* Neuropeptido Y	^
* Encefalinas	^
	(Gasca, 1990)

Desde que se postuló la hipótesis colinérgica, se han efectuado varios intentos clínicos para probar si los colinomiméticos podrían ser efectivos en el tratamiento de los problemas de memoria asociados con la DTA y el envejecimiento. Sin embargo, hasta la fecha, después de innumerables ensayos clínicos no se han demostrado efectos benéficos ya sea con colina (el precursor de acetilcolina mas importante) o con lecitina (la fuente dietética mas importante de la colina) en pacientes demenciados o en sujetos ancianos (Bartus, 1982). Esta última crítica a la hipótesis es de naturaleza práctica y se basa en la poca eficacia terapéutica obtenida con agentes colinérgicos.

Bartus considera que existe una cuestión fundamental a ser considerada en el contexto de la farmacoterapia futura: ¿Se puede obtener una mejoría significativa en un síndrome conductual tan complejo como lo es el deterioro cognitivo fortaleciendo una llamada "línea débil" (colinérgica) en una cadena hipotética de eventos neuroquímicos muy complicados ?.

PSICOFARMACOLOGÍA DE LOS PROCESOS COGNOSCITIVOS

El aumento en la población de sujetos de edad avanzada ha producido un interés en el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones en la esfera cognitiva y emocional que acompañan al envejecimiento. Debido a la prevalencia de alteraciones de memoria como síntoma cardinal de sujetos con procesos de deterioro progresivo, la psicofarmacología ha tratado de evaluar la utilidad de sustancias químicas para disminuir o eliminar síntomas como incremento en el cansancio, fluctuaciones en el estado de alerta, deterioro de la memoria, pérdida de interés en actividades que disfrutaban previamente y ánimo deprimido. La geriatría no ha podido determinar cuáles son los procesos

que subyacen a estos cambios en los casos individuales. Los déficits que presenta un paciente se pueden atribuir a factores vasculares como esclerosis arterial, otros pueden presentar síntomas producto de un proceso degenerativo manifestado a través de destrucción de células nerviosas y finalmente existen factores de tipo afectivo que pueden imitar los síntomas de un proceso de deterioro progresivo. Debido a que es difícil establecer con exactitud un diagnóstico diferencial en los ancianos, algunos investigadores han criticado la utilización de agentes farmacológicos en el tratamiento de alteraciones asociadas al envejecimiento anormal.

A pesar de lo anteriormente expuesto la industria farmacéutica ha desarrollado varias sustancias con el fin de mejorar la condición de los ancianos. Desde un punto de vista químico y farmacológico estos productos son un grupo heterogéneo de sustancias cuyos mecanismos de acción son puramente hipotéticos. El efecto que todas comparten es que mejoran el estado de ánimo en pacientes con síntomas depresivos lo cual conlleva una mejoría en los puntajes en pruebas de atención y de inteligencia (ver Ban, 1981, Reisberg, 1986). Spiegel (1981) menciona que los autores de dichas investigaciones no han podido establecer si las acciones de estas sustancias difieren en forma significativa de los efectos que pudieran esperarse de la acción de antidepresivos convencionales.

En los últimos 25 años se han probado una serie de medicamentos como tratamientos potenciales de la DTA. Las primeras sustancias fueron administradas a pacientes con base en resultados de mejoría obtenidos en el laboratorio en animales cuyos procesos de memoria se habían alterado con fármacos o terapias electroconvulsivas. En 1972 (ver Meltzer, 1987) se describieron agentes farmacológicos llamados nootrópicos que mejoraban el funcionamiento cognitivo al aumentar los procesos metabólicos cerebrales. Mas

tarde, en 1976 Perry y cols, llevaron a cabo un descubrimiento central al área de la neuroquímica de la DTA (Bartus, 1982). Este grupo de investigadores demostró una pérdida importante de colina acetiltransferasa, la enzima que sintetiza a la acetilcolina, el neurotransmisor, en la corteza de pacientes con DTA. Este hallazgo era un indicador importante de la deficiencia de acetilcolina en los cerebros de éstos pacientes. Además, esta deficiencia de acetilcolina no se encontraba presente en todas las áreas cerebrales sino que ocurría con más frecuencia en la corteza, la región encargada de las funciones corticales superiores como la memoria, el habla y la cognición. A partir de este hallazgo los farmacólogos postularon que el remplazo de esta acetilcolina que faltaba podía mejorar los procesos de memoria.

La función de los neurotransmisores es la siguiente: la célula nerviosa libera una sustancia química la cual se transporta través de un pequeño espacio llamado sinapsis, el neurotransmisor se adhiere a la siguiente célula nerviosa en una región especializada con diferentes tipos de receptores quienes a su vez reconocen diversos tipos de neurotransmisores. En la DTA, el receptor cerebral para la acetilcolina se encuentra presente en forma normal lo cual sugiere que si se desarrollara un compuesto de remplazo, llamado agonista, para la acetilcolina, su actividad podría imitar la acción de la acetilcolina. Esto produciría mejoría en las funciones intelectuales y cognitivas. A partir de lo antes mencionado, los investigadores han desarrollado medicamentos específicos para mejorar la neurotransmisión en la DTA. Estos compuestos están diseñados para incrementar la captura de acetilcolina o imitar sus acciones en el cerebro.

Fig. 1.3 Tratamientos Experimentales en la DTA

Precusores de la Ach	Cola, lecitina	oral
Estimular liberación de Ach	Pirritinol	oral
Inhibición acetilcolinesterasa	Tetrahydroaminocridina	oral
Estimulación directa receptores muscarínicos	Betanecol	intratecal
Modulación actividad Ach	Sandostatina	intratecal (animales)
Incremento en supervivencia de neuronas de Ach	Factor de Crecimiento Neural	intratecal (animales) (Gasca, 1990)

Actualmente existen un número limitado de medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la disfunción intelectual que caracteriza a la DTA. El ejemplo de la Enfermedad de Parkinson ha sido alentador y aún cuando se trata de una alteración con deficiencias asociadas a un sistema de neurotransmisores principalmente (dopaminérgico) se han desarrollado compuestos que liberan o imitan las acciones de la dopamina. Por otro lado, se ha visto que los cerebros de las personas con DTA muestran reducciones importantes en la actividad de la colina acetiltransferasa cortical lo que sugiere una pérdida paralela de las neuronas colinérgicas que van desde el cerebro anterior y el septum hasta los córtices cerebrales e hipocampales. Existen otro tipo de neurotransmisores que pueden verse alterados especialmente en pacientes cuya enfermedad inició en edades tempranas y presentó un curso de deterioro acelerado. En la DTA los niveles de somatostatina en la corteza pueden estar reducidos al igual que los de norepinefrina en el locus coeruleus en las regiones corticales inervadas por este núcleo. El hallazgo de que el déficit colinérgico es el que se observa con mayor frecuencia hace pensar a los investigadores que el restaurar la deficiencia colinérgica puede ser una base útil para desarrollar estrategias terapéuticas para una enfermedad tan compleja como la DTA. Entre los

medicamentos aprobados para llevar a cabo investigación se encuentran los vasodilatadores que incluyen: Cyclospamol, Paravid y Vasodilan. Múltiples estudios con estas sustancias no han podido demostrar mejoría clínica significativa en evaluaciones psicométricas (Bartus, 1982, Wurtman, 1985). La hydergina, un alcaloide del ergot por ser un vasodilatador y aumentar el metabolismo cerebral es el medicamento mas utilizado en el tratamiento de estos síntomas. La mayoría de los estudios clínicos que han utilizado la hydergina han reportando mejoría estadísticamente significativa en funciones como memoria, estado de animo, sociabilidad, confusión (Greiner, 1988).

La metodología de los estudios incluyen la impresión clínica del paciente o una escala de puntaje para determinar la utilidad del fármaco. Por este motivo no se ha podido establecer si la hydergina mejora la memoria o la conducta Finalmente, no se ha podido establecer con certeza si los efectos del medicamento son aplicables a todos los sujetos estudiados.

El segundo grupo importante de medicamentos no colinérgicos son los nootrópicos considerados alternativas en el tratamiento ya que no producen los efectos secundarios asociados al uso de medicamentos psicoactivos. Estudios en animales han reportado protección en contra de la amnesia inducida por electroshock, mientras que estudios clínicos han mostrado que aumentan la capacidad de aprendizaje en sujetos disléxicos, aumentan el estado de alerta y mejoran los puntajes de coeficiente intelectual (CI) en pacientes ancianos con esquizofrenia y trastornos afectivos. Spiegel (1981) considera que la psicofarmacología de la memoria se sustenta en los siguientes puntos: Durante el envejecimiento y especialmente en edades avanzadas, muchos sujetos presentan fallas de memoria aunadas a un proceso de deterioro cognitivo. Cuando este proceso de deterioro excede los parámetros de lo que socialmente se considera envejecimiento normal, se utiliza el término de demencia que en el

caso de la DTA se basa en una degeneración neuronal que se establece post-mortem y que afecta las neuronas colinérgicas especialmente de la corteza y del hipocampo.

Con base en lo anterior los investigadores diseñaron una terapia racional para el tratamiento de la DTA y posiblemente también del olvido senil benigno. Esta terapia consiste en normalizar la transmisión colinérgica que se lleva a cabo en varias regiones cerebrales. Los resultados experimentales obtenidos con la escopolamina concuerdan con esta hipótesis ya que la alteración en la transmisión colinérgica inducida experimentalmente causaba amnesia la cual comparte similitudes con las fallas de memoria que se observan en la demencia (Drachman, 1974). Estas fallas se mejoraban con la administración de fisostigmina, un colinormimético. Si lo anterior se considera válido, el autor sugiere que la terapia racional para la DTA consistiría en administrar colinormiméticos con acción central a pacientes con DTA.

El tratamiento farmacológico de la DTA presenta varias limitaciones, primero el diagnóstico confirmado de la enfermedad sólo se puede realizar mediante estudios de autopsia. Desde un punto de vista clínico el diagnóstico diferencial con el cuadro de pseudodemencia y con otras alteraciones cerebrales que acompañan al envejecimiento traen como consecuencia un cierto margen de error. Finalmente un aspecto importante a considerar es que los déficits cognitivos deben ser lo suficientemente notorios para ser identificados por el paciente o sus familiares, de modo tal, que es posible que la etapa del deterioro cognitivo en la que se lleva a cabo el diagnóstico dificulte que este proceso se detenga o se revierta. La conclusión que se desprende de lo anterior es que los intentos farmacológicos para mejorar los déficits intelectuales que caracterizan a la DTA han reportado resultados poco prometedores debido a la multifactorialidad etiológica de la enfermedad,

consideraciones metodológicas (muestras heterogéneas, grado de severidad, subtipos de DTA), valoración de los efectos de los medicamentos a través de medidas estándar de mejoría en estos pacientes y la administración de medicamentos a sujetos ancianos con enfermedades concomitantes.

CUADRO CLÍNICO

La demencia es uno de los aspectos más devastadores del envejecimiento. En sus etapas iniciales la demencia produce en sus víctimas olvidos frecuentes de eventos recientes. El o ella no pueden recordar nombres, direcciones e información importante que anteriormente requerían de poco o casi nada de esfuerzo de su parte para recordarlos. Por lo general el sujeto puede recordar con mayor facilidad eventos que sucedieron en el pasado distante que eventos recientes. A medida que la enfermedad progresa los sujetos pierden la capacidad de leer, escribir, sumar, restar o aun hablar en forma coherente. Existen una variedad de alteraciones emocionales que en ocasiones acompañan al deterioro intelectual; la presencia de irritabilidad, labilidad emocional, alucinaciones, ideas delirantes y miedos paranoides de que los familiares o amigos están contribuyendo a la exacerbación de la enfermedad son comunes entre los pacientes con DTA. En sus etapas finales el paciente con demencia se muestra totalmente confuso, en ocasiones presenta incontinencia urinaria y fecal y frecuentemente no es capaz de reconocer a sus seres queridos. (Wade, 1987)

La DTA presenta un inicio, curso y presentación clínica muy característicos que han servido para que el clínico diagnostique este tipo de demencia no sólo como diagnóstico de exclusión sino como un síndrome con un

cuadro clínico único. Dentro de la literatura existen algunos autores que clasifican las demencias en cuanto a áreas de afectación anatómica; cortical vs. subcortical. El concepto de demencia subcortical surgió por primera vez en respuesta a la necesidad de clasificar aquéllos padecimientos como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington que presentaban cuadros clínicos y neuropsicológicos diferentes a las demencias degenerativas como la DTA. La tabla 1.4 muestra la caracterización de las demencias.

Tabla 1.4 Clasificación de los cuadros demenciales.

DEMENCIAS CORTICALES
Enfermedad de Alzheimer
Degeneración lóbulo frontal
DEMENCIAS SUBCORTICALES
Síndromes Extrapiramidales
Enfermedad de Parkinson
Enfermedad de Huntington
Parálisis Supranuclear Progresiva
Enfermedad de Wilson
Degeneraciones Espinocerebelosas
Calcificación Idiopática de Ganglios Basales
Hidrocefalia
Síndrome Demencial de Depresión
Esclerosis Múltiple
Encefalopatía por virus de VIH
Demencias Vasculares
Enfermedad de Binswanger
DEMENCIAS CON DISFUNCION CORTICAL Y SUBCORTICAL
COMBINADA
Demencias Multi-infarto
Demencias Infecciosas
Demencias por virus lentos
Encefalopatías tóxicas y metabólicas
Enfermedades Sistémicas
Endocrinopatías
Estados de deficiencia
Intoxicación por fármacos
Exposición a metales pesados
Demencias industriales
Síndromes Demenciales Misceláneos
Post-traumático, Post-anóxico, Neoplásico, etc

(Cummings & Benson, 1992)

Siendo la DTA una enfermedad lentamente progresiva, el tiempo de evolución de los pacientes es de suma importancia debido a que esta alteración sigue un patrón de deterioro relativamente consistente. Esto ha permitido a los investigadores establecer o estadios de la enfermedad. Los cambios clínicos que acompañan al envejecimiento del SNC y el deterioro producido por la DTA se han caracterizado con cierta exactitud. En 1982 Hughes y cols., describieron 5 niveles de puntaje del envejecimiento y la demencia progresiva. Diseñaron una escala llamada Puntaje Clínico de la Demencia (Clinical Dementia Rating) la cual fue incorporada en 1989 al esquema de evaluación neuropsicológica para pacientes con DTA llamado CERAD (Consortio para Establecer un Registro de Enfermedad de Alzheimer). También en 1982 Reisberg publicó su descripción de los 7 estadios de la demencia que se conoce como Escala Global de Deterioro (Reisberg, 1982). La diferencia entre ambas escalas radica en la especificidad con la que se determina que un sujeto se encuentra en una u otra etapa. Este tipo de escalas tienen relevancia terapéutica especialmente para un padecimiento para el que no se conoce cura y lo único que se puede ofrecer son tratamientos paliativos para los síntomas que se van presentando en cada una de las etapas.

Como se mencionó anteriormente, la sintomatología clínica de personas con alteraciones cognitivas como la DTA es muy variada dependiendo de la magnitud y etapa de deterioro. Cada etapa presenta características que se pueden observar en la mayoría de los pacientes y que han permitido elaborar un grado de diferenciación de demencia leve, moderada y severa. Reisberg (1983) propone las siguientes fases en el proceso de deterioro cognitivo.

OLVIDO SENIL BENIGNO

La etapa de "olvido" se ha considerado como la más temprana, siendo el déficit principalmente de tipo subjetivo. El sujeto y en ocasiones su familiar reconocen la dificultad para recordar nombres de lugares y objetos que antes les eran muy familiares. Las personas que conviven con ellos notan la frecuencia con la que olvidan dónde dejaron los objetos. En esta fase el individuo es capaz de funcionar social y laboralmente como antes, sin embargo éstas quejas subjetivas de olvidos frecuentes se pueden acompañar de cierta preocupación, irritabilidad y una sensación de vergüenza por no poder recordar como antes. Esta fase es relativamente frecuente entre sujetos ancianos, Kral (1978) reportó que estos síntomas se presentaban hasta en un 80% de los sujetos estudiados, sin embargo la gran mayoría de estas personas no padecían de alguna forma progresiva de deterioro cognoscitivo.

DEMENCIA LEVE-MODERADA

ETAPA CONFUSIONAL

En algunos individuos la fase de "olvido" es el presagio de una etapa de deterioro que ha sido denominada la fase "confusional" la cual se inicia cuando el déficit cognitivo es fácil de identificar durante el curso de una entrevista clínica. La etapa confusional se divide en temprana y tardía. Los sujetos ya no son capaces de funcionar en situaciones laborales o sociales demandantes. Los compañeros de trabajo se dan cuenta de los déficits del sujeto, la dificultad para encontrar los nombres de las cosas se hace evidente, el paciente puede leer un libro o el periódico y no ser capaz de retener la información, al ser

presentado a personas conocidas puede no recordar sus nombres y la dificultad para concentrarse se evidencia durante la entrevista clínica. La negación se empieza a hacer manifiesta y puede haber ansiedad leve o moderada. Cuando se les evalúa con escalas clínicas breves como el Mini-Mental los pacientes son capaces de responder sin fallas.

Otros déficits cognitivos como incapacidad para recordar eventos recientes o actividades en las que participaban previamente, olvidar datos de la historia personal se añaden al cuadro en la fase confusional tardía. Las dificultades para concentrarse se tornan aparentes con exploraciones sencillas que requieran por ejemplo que el sujeto repita dígitos sencillos. (Crook, 1980) Los déficits en las actividades de la vida cotidiana son comunes en esta etapa y el síntoma mas claro para la familia es cuando el familiar se pierde en lugares conocidos o al tratar de llegar a una dirección a la que acudía frecuentemente. Cuando los déficits se incrementan los sujetos se tornan incapaces de manejar los asuntos de índole económica. Un sentimiento de desesperanza caracteriza esta fase y los individuos pueden llegar a presentar aplanamiento afectivo como consecuencia de su incapacidad para procesar los estímulos que reciben. La respuesta adaptativa a ésta situación involucra un aislamiento y una respuesta cognitiva y emocional decrementada a los eventos del medio ambiente. Ya no son capaces de llevar a cabo tareas complejas y la negación es el mecanismo de defensa que predomina.

DEMENCIA SEVERA

La fase "demencial" se puede definir como el momento en que el paciente ya no puede funcionar sin ayuda. Las características principales de

esta etapa son el deterioro en actividades de la vida diaria y el deterioro cognitivo. En sus etapas tempranas los pacientes no son capaces de elegir su ropa, sus actividades se limitan y pierden la capacidad para desplazarse o aun viajar. No pueden recordar los nombres de sus familiares más cercanos como sus hijos o sus nietos, frecuentemente se encuentran desorientados en tiempo y en lugar y al ser evaluados con el Mini Mental presentan errores. Los aspectos económicos son manejados por algún familiar, la memoria se deteriora al grado que los pacientes son incapaces de recordar el nombre del presidente de la república, el lugar donde están ubicados, la fecha etc.

A medida que la fase demencial avanza todas las áreas funcionales se ven afectadas, ya no pueden comer sin ser ayudados, al vestirse pueden ponerse los zapatos al revés o tener problemas con los botones o los cierres, se rehusan a asearse o arreglarse y en ocasiones aun cuando se les obliga a hacerlo oponen. Finalmente presentan incontinencia, sus movimientos se tornan inestables y pierden habilidades psicomotrices al grado que ya no pueden caminar. Todas las memorias, tanto recientes como remotas se pierden al igual que el resto de las capacidades cognitivas. Olvidan el nombre de su pareja de quién dependen enteramente para su supervivencia y llegan a olvidar hasta su propio nombre. Por lo general no se dan cuenta de lo que sucede a su alrededor, retienen algunos datos acerca de su pasado aun cuando éstos son muy escasos, pueden tener dificultad para llevar a cabo tareas tan automatizadas como contar del 1 al 10 o repetir las letras del alfabeto, se llegan a alterar sus ciclos de sueño-vigilia por lo cual pueden dormir durante el día por períodos prolongados, por lo general mantienen la capacidad de diferenciar personas extrañas de amigos o familiares. El darse cuenta de una dilapidación de funciones tan severa es sin lugar a dudas demasiado amenazante para los sujetos quienes tienden a negar sus déficits.

Frecuentemente se observan alteraciones psiquiátricas en las fases intermedias o tardías de la demencia lo cual torna el cuidado de éstos pacientes extremadamente difícil y en ocasiones fuerza a los familiares a la institucionalización de su ser querido. Los cambios emocionales y de personalidad son muy variados y pueden incluir conductas delirantes en donde los pacientes acusan a su pareja de ser un impostor, pueden hablar con personas imaginarias en el medio ambiente o dirigirse a su propia imagen en el espejo.

Tabla 1.6 Síntomas Psiquiátricos Asociados con la DTA

<p>ALTERACIONES AFECTIVAS</p> <p>Depresión</p> <p>Manía</p> <p>ESQUIZOFRENIA</p> <p>Psicosis aguda con alteración intelectual transitoria</p> <p>Psicosis persistente con alteraciones neuropsicológicas</p> <p>Deterioro tardío</p> <p>DEMENCIA HISTERICA</p> <p>Histeria conversiva con demencia</p> <p>Síndrome de Ganser</p> <p>PSEUDO-DEMENCIAS MISCELANEAS</p> <p>Simulación</p> <p>Estados obsesivos rumiantes</p> <p>Neurosis de ansiedad.</p> <p>(Cummings & Benson, 1992)</p>

Los síntomas obsesivos pueden llevar a la persona a ejecutar tareas de limpieza en forma repetitiva, la agitación psicomotriz es frecuente y un sujeto que antes era muy tranquilo puede tornarse agresivo o violento. La llamada abulia cognitiva involucra una pérdida de fuerza de voluntad ya que el sujeto no es capaz de mantener en la memoria un pensamiento el tiempo suficiente para determinar un curso de acción. Finalmente pierden toda capacidad para comunicarse, los pacientes miran al vacío y murmuran sonidos sin sentido. Requieren asistencia para comer, asearse. El cerebro ya no tiene comando sobre las funciones corporales. Los signos y síntomas neurológicos son frecuentes en esta etapa. La tabla 1.6 ilustra los estadios por los que el paciente atraviesa a medida que la enfermedad progresa.

Tabla 1.6 Estadios de la DTA. Hallazgos Clínicos Sobresalientes

ETAPA I (duración de la enfermedad de 1 a 3 años)
Memoria y aprendizaje alterado, recuerdo remoto alterado
Habilidades visoespaciales: desorientación topográfica, Construcciones complejas pobres.
Lenguaje: generación lista de palabras deficiente, anomia
Personalidad: indiferencia, irritabilidad ocasional
Características psiquiátricas: tristeza o delirios
Sistema motor: normal
EEG : normal
TAC/IRM: normal
PET/SPECT: hipometabolismo/hipoperfusión parietal posterior bilateral
ETAPA II (duración de la enfermedad 2 a 10 años)
Memoria: recuerdo reciente y remoto severamente alterado
Habilidades visoespaciales: construcciones deficientes, desorientación visoespacial
Lenguaje: afasia fluida
Praxias: apraxia ideomotora
Cálculo: acalculia

cont. Tabla I.6

<p>ETAPA II (cont.) Personalidad: indiferencia o irritabilidad Características psiquiátricas: delirios presentes en algunos pacientes Sistema motor: intranquilidad, pasearse EEG: ritmo de fondo lento TAC/IRM: normal o dilatación ventricular y ensanchamiento surcos TEP/SPECT: hipometabolismo/hipoperfusión frontal y parietal bilateral</p>
<p>ETAPA III (duración de la enfermedad 8 a 12 años) Funciones intelectuales: severamente deterioradas Sistema motor: rigidez de miembros y postura de flexión Control de esfínteres: incontinencia fecal y urinaria EEG: lento difuso TAC/IRM: dilatación ventricular y ensanchamiento de surcos TEP/SPECT: hipometabolismo/hipoperfusión parietal y frontal bilateral</p>
<p>(Cummings, 1992).</p>

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la DTA por lo general se basa en una presentación clínica típica y la ausencia por diagnóstico de exclusión de otras causas de demencia. Los clínicos conjuntan los hallazgos de exámenes físicos, neurológicos, entrevista psiquiátrica y valoración psicológica y aplican los criterios diagnósticos mas comunmente utilizados. El diagnóstico temprano y acertado de la DTA es de gran importancia por varias razones. Primero, en la práctica diaria los clínicos deben ser capaces de llegar a un diagnóstico confiable debido al gran número de errores de falsos-negativos y falsos positivos los cuales pueden tener consecuencias muy serias para los pacientes y los familiares ya que la persona puede cursar un cuadro demencial

parcialmente reversible (hidrocefalia normotensa). Segundo, sin un método diagnóstico exacto resulta difícil comparar los resultados de investigaciones llevadas a cabo con diferentes tipos de pacientes y finalmente, el diagnóstico es necesario para poder valorar la eficacia de tratamientos farmacológicos propuestos para este tipo de alteraciones. (Forette, F y cols., 1989).

Existen tres tipos de criterios diagnósticos (Kukull, 1983, 1990) que se utilizan con mas frecuencia, éstos son el DSM-III-R, (1987) el Diagnóstico Clínico de Enfermedad de Alzheimer del Grupo de Trabajo del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y Contagiosas de los Institutos Nacionales de Salud de EU (McKhann y cols., 1989) y el Criterio de Investigación Diagnóstica de Eisdorfer y Cohen. (1980)

El Grupo de Trabajo de los Institutos de Salud de EU se instituyó con el fin de formular y describir los criterios clínicos de la DTA , planear metodologías de investigación y describir el curso natural de la enfermedad. Propusieron una distinción entre POSIBLE EA (Enfermedad de Alzheimer) demencia diagnosticada mediante un examen clínico que incluye empeoramiento progresivo de una o mas áreas de funcionamiento cognitivo en presencia de una alteración sistémica o cerebral secundaria pero no considerada como la causa principal de la demencia, PROBABLE EA diagnosticada en ausencia de alteraciones sistémicas o cerebrales que pudieran explicar la demencia y EA DEFINITIVA que comprende los criterios clínicos para EA con estudios de biopsia o autopsia, en base a una serie de signos y síntomas neurológicos y psiquiátricos (McKhann y cols. 1984). En términos mas prácticos el inicio temprano de la DTA (<65 años) se clasifica en muchas ocasiones como PROBABLE debido a la ausencia de enfermedades sistémicas mientras que en sujetos mayores (>75 años) es más común que tengan más de un diagnóstico y por lo tanto los clínicos consideran la categoría de POSIBLE como más factible.

Al principio, los autores no consideraban su definición como "operacional", debido a la falta de información acerca del curso de la enfermedad, sin embargo la aceptación clínica tan notable de estos criterios diagnósticos les han otorgado la importancia de nomenclaturas diagnósticas como el DSM-III-R con su clasificación de Demencia Degenerativa Primaria, la Clasificación Internacional de las Enfermedades (ICD-10) y los criterios de Eisdorfer y Cohen.

A raíz de la implementación de dichos criterios, un grupo de investigadores en Toronto, (Tierney, 1988) revisaron clinicopatológicamente los criterios del grupo de trabajo (57 casos autopsiados) y obtuvieron una concordancia en el diagnóstico del 64 al 80% . Reportaron una correlación entre la clasificación clínica y neuropatológica del 81 al 88%, lo que demostró la calidad de los criterios del grupo de trabajo. Un aspecto importante de dicha investigación fue mencionado por los autores; la necesidad de incluir en el examen clínico-patológico una correlación con criterios morfológicos cuantitativos. Sugirieron incluir criterios vasculares al igual que otros criterios de patologías que se conoce pueden estar relacionadas con la presencia de demencia como es el caso de la enfermedad de Parkinson.

HISTORIA CLÍNICA

El primer elemento a considerar es si el paciente está o no demenciado. En ocasiones esto puede llegar a ser problemático ya que los síntomas tempranos de la DTA varían según el individuo en cuestión, su edad, su status socioeconómico, nivel de funcionamiento previo, escolaridad etc. Por ejemplo, un contador empezará a tener dificultades con los números, un ama de casa olvidará cómo cocinar, qué ingredientes llevan los alimentos, el tiempo que

debe dejar los alimentos dentro del horno, un obrero puede tener dificultad para llevar a cabo su rutina diaria, puede no recordar que ruta debe seguir para llegar a su trabajo etc. Además, la patología puede ser muy asimétrica (hemisferio derecho vs. hemisferio izquierdo). Algunos sujetos pueden debutar con alteraciones del lenguaje y mantener conservadas las habilidades visoespaciales o viceversa (Eslinger, 1985, Bayles, 1991).

Existen diversas causas que pueden alterar las funciones intelectuales. Es importante obtener una historia clínica detallada que incluya; tipo de inicio; abrupto vs. lento y progresivo para poder establecer la naturaleza de la disfunción inicial (memoria, lenguaje, orientación, praxias, gnosias, atención), e investigar acerca de su posible etiología (vascular, degenerativa, mixta). El interrogatorio acerca de cambios en la personalidad y síntomas depresivos (Bolla, 1991, Fisher 1990, Kral, 1983, Rovner, 1989) son necesarios para el diagnóstico diferencial. También se debe considerar el tipo de fármacos que esté tomando el paciente, ya que se ha visto que en los ancianos éstos pueden causar o acelerar fallas en memoria (barbitúricos, benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, diuréticos (Spiegel, 1981). Otros exámenes que se deberán incluir son el análisis de sangre, las deficiencias nutricionales y la valoración de enfermedad cerebrovascular. El examen motor en la DTA inicial es normal ya que el mioclono, la rigidez, los reflejos atáxicos y los signos de liberación frontal son características más tardías del cuadro. (Cummings, 1990).

Los estudios de EEG son normales en un inicio y a medida que la enfermedad progresa puede presentarse una lentificación en la actividad de fondo. El EEG (Helkala, 1991) tradicionalmente se ha considerado inespecífico en el estudio de las demencias degenerativas sin embargo ha probado ser de gran utilidad en el diagnóstico de demencias de origen infeccioso como la

enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y como medio para establecer el grado de progresión de la DTA. Estudios de electrofisiología como los potenciales evocados, específicamente el P300 han servido para corroborar los hallazgos de la valoración neuropsicológica ya que se han relacionado al recorrimiento de la latencia del componente P300 en pruebas de atención y de memoria (Patterson y cols, 1983).

En el examen de líquido cefalorraquídeo no se ha podido demostrar un cambio específico en proteínas o neurotransmisores que pudieran ser utilizados con fines diagnósticos. La punción lumbar no se considera un estudio prioritario ya que no ofrece datos diagnósticos en las formas mas comunes de demencia y puede producir obstrucción especialmente en casos de lesiones ocupativas o hematomas subdurales. En demencias globales se puede observar un nivel elevado de proteínas o pleocitosis como única evidencia de disfunción orgánica (Marsden, 1989).

Los estudios de imagen ya sea Tomografía Axial Computarizada (TAC) o Imagen por Resonancia Magnética (IRM) valoran los aspectos patológicos de la DTA tales como signos de atrofia cerebral, agrandamiento de las cavidades ventriculares, especialmente del tercer ventrículo, la ampliación temporalmente acentuada de los surcos encefálicos, y las uniones corticomedulares indistintas en el parénquima. Se ha demostrado que el curso de deterioro clínico en pacientes demenciados está correlacionado de manera importante con los cambios antes mencionados (De Leon, 1983, 1980, Fox, 1975) y con el número de infartos cerebrales presentes en el caso de la DMI (Hachinski, 1988). La angiografía cerebral frecuentemente identifica la demencia causada por tumor, enfermedad vascular, malformación, hematoma, infección y otros efectos tóxicos (Meyer, 1988).

EXAMEN DEL ESTADO MENTAL

La valoración neuropsicológica del sujeto con alteraciones cognitivas pretende encontrar respuesta a dos preguntas. La primera tiene que ver con el diagnóstico exacto de la alteración; se trata de un cuadro demencial o de un cuadro depresivo que imita una demencia (Caine, 1981) ¿qué tipo específico de demencia estamos observando? La segunda pregunta aborda la medición del decremento intelectual una vez que se ha podido establecer la presencia y el tipo de alteración. El poder establecer un patrón de deterioro es importante debido a las predicciones que se pueden hacer con respecto a la historia natural de la enfermedad y así poder sentar las bases para estrategias de manejo del paciente.

La disfunción de memoria es la que tradicionalmente se ha identificado como el déficit más temprano y con más repercusiones en la vida del paciente, sin embargo alteraciones en otras áreas de la cognición son evidentes aun en las primeras etapas de la enfermedad. La valoración neuropsicológica de una persona con sospecha de demencia debe cubrir un área muy vasta de funciones y de ser posible dichas evaluaciones se deben llevar a cabo dentro de un marco de tiempo específico para poder establecer progresión de los síntomas (Becker, 1988). La escala de memoria de Wechsler es la que más se ha utilizado para explorar esta función, tanto en su versión original como en su forma revisada la cual se ha visto que es capaz de discriminar entre ancianos normales y demenciados (Kasniak, 1986). Esta escala cuenta con datos normativos de ejecución en población normal lo que facilita comparar los puntajes de un sujeto con sospecha de demencia y los de una persona apareada en edad y escolaridad. Además de la escala de Wechsler existen otro tipo de exámenes

como la Prueba de Retención Visual de Benton (Benton, 1974), la Prueba de Memoria de Guild (Guild, 1980), el procedimiento diseñado por Fuld (1974), la Figura de Rey-Osterrieth etc. Estos instrumentos comparten la posibilidad de evaluar aspectos diferentes de una función compleja como la memoria. Existen una variedad amplia de instrumentos de medición de déficits cognitivos, éstos pueden dividirse en tres categorías :

- 1) Exámenes Breves del Estado Mental.
- (2) Escalas para la evaluación de demencia.
- (3) Pruebas neuropsicológicas, cubren un rango importante de funciones.

Cada una de éstas pruebas cumple con un propósito específico de modo tal que el clínico deberá seleccionarlas de acuerdo a sus necesidades y a las condiciones del paciente. En ocasiones puede resultar de gran utilidad el conjuntar estos tres tipos de evaluaciones para obtener mayor información.

EXÁMENES BREVES

El Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein 1976) es un examen breve muy utilizado en la investigación clínica de poblaciones geriátricas (Anthony, 1982, Klein, 1985, Fillenbaum, 1989). Su popularidad se basa en que su administración y calificación son sencillas y el instrumento es corto. Estas características se pueden tornar muy importantes especialmente tratándose de sujetos que por lo general no podrían cooperar en valoraciones mas extensas que requieren de mas tiempo. El Mini-Mental aun cuando es breve pretende

hacer un sondeo global de funciones entre las que se incluyen orientación, registro, atención, recuerdo y varios aspectos de lenguaje. Un puntaje de 18/30 se considera como indicativo de un proceso demencial, sin embargo, el nivel previo de funcionamiento intelectual del sujeto puede explicar un puntaje mas alto o mas bajo en las etapas iniciales de la demencia.

Otro examen breve es El Cuestionario del Examen Mental (Kahn, 1960), la Escala de Blessed (Blessed, 1968) que se considera única dentro de la categoría de exámenes breves ya que se ha demostrado que algunos reactivos están correlacionados con los cambios neuropatológicos que se observan en estos pacientes y porqué valora aspectos de funcionalidad además de evaluar cambios cognitivos. Una deficiencia de éstos tipos de escalas es que su brevedad no les permite valorar alteraciones cognitivas como afasia, apraxia y pérdida de memoria que acompañan este tipo de cuadros y no pueden ofrecer claves acerca del subtipo de demencia estudiada.

ESCALAS DE FUNCIONAMIENTO GLOBAL

Otra forma de valoración que se ha utilizado para la evaluación de las demencias incluye las escalas que recientemente han aparecido en la literatura cuyo fin es el valorar específicamente a pacientes con DTA. Estas escalas ofrecen un perfil de capacidades intelectuales lo cual puede ayudar al clínico a tener un panorama más general del estado del paciente. La escala de Mattis (Gardner, 1981) es un instrumento psicogeriátrico breve que consta de 44 reactivos, el cual además de evaluar las áreas descritas en el Mini Mental, valora integridad motriz y abstracción. Su tiempo de administración es alrededor

de 30 mins. dependiendo de la integridad del paciente. El puntaje total es de 144 y los pacientes pueden mostrar deterioro en áreas como memoria (visual y verbal), atención, perseveración, habilidades constructivas y formación de conceptos. Al igual que los demás exámenes breves la escala de Mattis puede diferenciar entre demencias difusas y otro tipo de alteraciones orgánicas.

El Examen Neuroconductual del Estado Mental (Kiernan, 1987) es una prueba reciente que valora varias áreas de funcionamiento intelectual. Los reactivos están organizados de tal forma que si el sujeto contesta adecuadamente la pregunta inicial se considera que su ejecución en esa área no presenta dificultades. De no ser así, se administran reactivos adicionales para poder determinar el grado de disfunción en el área evaluada. El tiempo de administración varía entre 10 a 20 minutos dependiendo del paciente.

La Escala de la Asociación de Enfermedad de Alzheimer (Rosen, 1984) fue diseñada específicamente para estimar la severidad de los síntomas conductuales y cognitivos asociados a la DTA. La escala enfatiza las áreas de disfunción que son características de la DTA tales como denominación de objetos, capacidad de seguir órdenes complejas, comprensión de lenguaje hablado, capacidades constructivas, orientación, praxias ideatorias, recuerdo y reconocimiento de palabras etc. Los aspectos conductuales que se valoran incluyen agitación, hiperactividad, depresión y trastornos afectivos. La escala consta de 21 reactivos y su tiempo de administración es breve.

BATERÍAS NEUROPSICOLÓGICAS

Las valoraciones neuropsicológicas más extensas de sujetos demenciados ofrecen mas información de tipo cualitativo que las escalas

breves. Estas evaluaciones incluyen las pruebas psicométricas clásicas como el la escala de Inteligencia de Wechsler (WAIS) (Wechsler, 1981), la escala de memoria de Wechsler, (Wechsler, 1987) la batería de Halstead-Reitan (1974) y la serie de pruebas diseñadas por el neuropsicólogo ruso A.R. Luria (1966, Christensen, 1979). Este tipo de pruebas requieren de un grado mayor de especialización por parte de los entrevistadores tanto en su aplicación como en la interpretación de los resultados.

PERFIL PSICOMÉTRICO DE LA DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER

Aun cuando la DTA involucra una alteración cortical difusa existen regiones como el hipocampo que muestran un involucramiento mas temprano lo cual explica porqué la mayoría de los sujetos debutan con fallas de memoria. Por otro lado, las áreas frontales que intervienen en los cuadros psiquiátricos, las temporales y las áreas de asociación también se han postulado como las responsables de las alteraciones cognitivas que presentan los pacientes. La naturaleza global del cuadro dificulta el establecimiento de un perfil psicométrico específico de la DTA, sin embargo estudios con sujetos ancianos demenciados a quienes se les aplicó una batería neuropsicológica que incluía algunos subpruebas del WAIS reportan un patrón de ejecución relativamente consistente.

Una de las características que mejor ilustran la presencia de demencia es la pérdida global de capacidades cognitivas. Siendo el WAIS la escala mas comunmente administrada en el estudio de la disfunción intelectual existen algunos subpruebas que documentan de manera confiable este proceso de deterioro. En la escuela de medicina del hospital Albert Einstein en EU se

desarrolló una batería neuropsicológica (Fuld, 1986) para el estudio de las demencias. Otros autores han desarrollado baterías neuropsicológicas con el fin de elaborar un perfil psicométrico (Lezak, 1983, Russell, 1970, Pirozzolo, 1980, Boll, 1981). Los resultados de Fuld y cols., son los siguientes:

1. Los pacientes con DTA por lo general obtienen puntajes bajos en la subprueba del WAIS de símbolos dígitos y en las Matrices Progresivas de Raven una tarea de razonamiento visoespacial. Una vez que logran entender las instrucciones, pierden el "set mental" después de haber completado varios reactivos. Se ha observado que pacientes con otro tipo de demencias pueden presentar dificultades en un inicio, pero son capaces de ejecutar en forma adecuada una vez que comprenden las consignas. Generalmente se ha visto que los pacientes con DTA no corrigen sus propios errores aun cuando se pueden presentar excepciones en pacientes iniciales especialmente en tareas visoespaciales (rompecabezas, costura, dibujo) las cuales han practicado por muchos años.

2. En la subprueba de Diseño con Bloques (copiar diseños utilizando bloques rojos y blancos) la mayoría de los pacientes con DTA presentan dificultades aun en las etapas iniciales. Pueden construir las primeras figuras que son relativamente sencillas pero a medida que las figuras se toman más complejas sus alteraciones visoespaciales y de solución de problemas les impiden la realización. Cuando se les pide que copien figuras sencillas con el estímulo presente (casa, flor) en las etapas iniciales, pueden lograr diseños que se parecen al reactivo de muestra, sin embargo a medida que progresa la enfermedad pueden observarse fallas en los detalles de las figuras.

3. La valoración de procesos de atención y concentración es central para interpretar los resultados de las pruebas y para diferenciar entre cuadros confusionales y procesos demenciales. La mayoría de los pacientes en etapas avanzadas son incapaces de repetir más de tres dígitos a la inversa aun cuando la repetición hacia adelante generalmente se mantiene preservada. Fuld menciona que el paciente que es capaz de repetir cinco o más dígitos a la inversa muy probablemente no tiene demencia.

4. La prueba del reloj (Sunderland, 1989) se ha utilizado como un indicador sensible de demencia. Son pocos los pacientes con DTA quienes pueden leer la hora sin dificultad y si se les pide que dibujen un reloj con las 3:00, las 6:15 o las 9:30, por lo general presentan errores en el tamaño de las manecillas y la posición espacial de las mismas.

5. Las alteraciones de lenguaje se presentan en etapas intermedias o tardías de la enfermedad. Al inicio del cuadro, el lenguaje espontáneo del sujeto se mantiene conservado, y a medida que progresa el deterioro la anomalía en el lenguaje más sobresaliente es la dificultad para encontrar el nombre de las palabras (anomia) lo cual lleva al sujeto a presentar un habla circunlocutoria al realizar el esfuerzo de encontrar el nombre. En la prueba de fluidez verbal por lo general pueden denominar nueve de diez objetos y pueden repetir oraciones acordes a su nivel educativo y edad. Al evaluar denominación por categorías (listar todos los animales que recuerden en un minuto, palabras que empiecen con una letra clave) estas alteraciones que en un inicio son sutiles se tornan evidentes. La comprensión del lenguaje (Prueba de Token, De Renzi, 1962) (Prueba de denominación de Boston, Kaplan, 1978) sin embargo, se ve comprometida aun en etapas iniciales tal vez porque se requiere que el sujeto

lleve a cabo una búsqueda visual y ponga en marcha demandas de memoria que requiere este tipo de evaluación de comprensión de lenguaje. La capacidad de leer palabras individuales se mantiene en los niveles esperados de acuerdo a la edad y la escolaridad del paciente, sin embargo, la lectura de comprensión presenta más fallas debido al grado de complejidad que requiere. Cuando se les pide a los pacientes que escriban frases o historias sencillas, su prosa es vaga y desordenada sin embargo las letra no muestra errores mecánicos hasta muy tardíamente. A medida que la enfermedad progresa el habla se mantiene fluida pero "vacía", presentan confabulaciones como un intento de compensar y los errores parafásicos se tornan muy frecuentes. La tabla 1.7 resume lo anterior.

Tabla 1.7. Alteraciones del lenguaje en la DTA

CAMBIOS PROGRESIVOS EN LA EMISION VERBAL EN LA DTA
ETAPA I
Habla espontánea, vacía con circunloquios Producción deficiente de listas de palabras Anomia leve
ETAPA II
Anomias Parafasias Comprensión alterada Dificultad para participar en conversaciones
ETAPA III
Parafasias menos relacionadas a la palabra clave Ecolalia, palíndromo, logoclonia Disartria Mutismo terminal
<i>(Cummings & Benson, 1992)</i>

6. Las alteraciones visoespaciales se hacen evidentes a los familiares de pacientes con DTA cuando éstos se pierden en lugares conocidos, sin embargo, Fuld reporta que en el inicio de la enfermedad, los pacientes no muestran desorientación derecha-izquierda y son capaces de seguir órdenes sencillas. Al evaluar funciones mas complejas utilizando la figura de Rey-Osterrieth, desarrollada por Rey (1941) y estandarizada por Osterrieth para investigar la organización perceptual y la memoria visual en sujetos con lesión cerebral y estandarizada por Osterrieth en 1944 para obtener datos normativos de su ejecución, se observan déficits en la copia o en la reproducción de figuras como en los subpruebas del WAIS de ensamble de objetos o diseño con bloques. En las pruebas de Benton de Orientación Lineal y Reconocimiento Facial (Benton, 1983) se observa deterioro en el análisis visoperceptual. Las alteraciones motoras y sensoriales no son parte del cuadro clínico de la DTA, sin embargo pueden presentar cuadros confusionales que interfieren con la valoración. (Eslinger, 1983)

8. En todos los déficits observados en los pacientes con DTA se debe hacer hincapié en la temporalidad, es decir si se descarta un diagnóstico de demencia esto no implica que el sujeto no la desarrolle en el futuro. Los pacientes que no muestran evidencia de deterioro durante la primera valoración pueden mostrarla un año mas tarde. La presencia de madejas y placas diseminadas en forma discreta en la corteza puede progresar hacia el involucramiento global típico de este padecimiento.

Las alteraciones de memoria observadas en la DTA son comunes, aunque en menor grado, a otras formas de daño orgánico tales como la Enfermedad de Huntington, el Síndrome de Korsakoff y la encefalitis herpética. La valoración formal de memoria siempre muestra fallas en la adquisición y

recuerdo de la información. Los pacientes con DTA muestran una curva de aprendizaje muy disminuida o ausente. Los déficits involucran no sólo aspectos de recuerdo de información sino también de memoria de reconocimiento. Debido a que los pacientes no aprenden la información, no pueden almacenarla, evocarla o reconocerla.

Boller (1989) propone una batería neuropsicológica para valorar sujetos con DTA que cuenta entre sus ventajas el ser de mas reciente desarrollo, el estar basada en los criterios diagnósticos de "posible" y "probable" EA de los institutos de salud de EU y el poder ser aplicable a un rango mas amplio de sujetos. Seleccionar pruebas para evaluar sujetos con demencia es en ocasiones problemático debido a los déficits de atención que presentan, el hecho de que se fatigan mas rápidamente que los individuos jóvenes y en ocasiones el grado de deterioro de la población de estudio es muy variado.

La tabla 1.8 muestra la batería utilizada por Boller y cols., para evaluar casos de demencia severa lo cual constituye un reto de evaluación neuropsicológica. Estudios con dicha batería han arrojado un 96% de casos identificados utilizando la batería, una especificidad de 86% en la valoración inicial y 89% durante el seguimiento. Aun cuando existen una variedad amplia para valorar pacientes con demencia leve-moderada, es importante extender el campo de evaluación neuropsicológica para incluir pacientes con demencia severa. Saxton, (1988) del centro de investigaciones de DTA en Londres también ha desarrollado una batería que toma en consideración los déficits conductuales y cognitivos característicos de este tipo de pacientes.

Tabla 1.8 Evaluación del paciente severamente demenciado

ATENCIÓN Y CONCENTRACION
Repeticón de dígitos (Derecha, Inversa)
ORIENTACION
Lugar, tiempo y persona
LENGUAJE
Comprensión social simple
Comprensión verbal y auditiva
Fluidez (categorías, letras)
Denominación por confrontación visual
Denominación por respuesta
Identificación de colores
Identificación de formas
Repeticón de oraciones y palabras
Lectura y completamiento de oraciones
Lectura (palabras y letras)
Escritura (dictado, copia)
AGNOSIA / APRAXIA
Denominación de objetos/Usó de objetos
Respuesta imitativa y espontánea de órdenes
MEMORIA
Verbal y visual (inmediata/retardada)
HABILIDADES VISOPERCEPTUALES Y CONSTRUCTIVAS
Dibujo de figuras sencillas
TAREAS DE SOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Semejanzas y diferencias (verbales y visuales)
Prueba de Trail Making
MOTRIZ
Movimientos alternados dobles
Impersistencia motriz.

(Bolter, 1989)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas clínicos de la DTA pueden estar causados por una variedad de condiciones médicas. Se ha encontrado que aun en estudios de autopsia, existen pacientes (10%) que no muestran las placas y las madejas características de ésta entidad. Muchas enfermedades pueden producir síntomas tipo DTA pero sólo unas cuantas ocurren con la suficiente frecuencia como para ser consideradas dentro del diagnóstico diferencial. La Tabla 1.9 muestra las causas mas comunes de la demencia.

Tabla 1.9 Alteraciones que causan o están asociadas con demencia

<p>I. Demencia causada por daño neuronal (demencia inevitable y progresiva).</p> <ul style="list-style-type: none"> * Demencia de tipo Alzheimer * Enfermedad de Parkinson * Enfermedad de Pick * Enfermedad de Huntington * Síndrome de Steele-Richarson * Degeneración nigroestriada * Degeneración olivopontocerebelosa * Panencefalitis esclerosante subaguda * Leucoencefalopatía multifocal progresiva
--

cont. Tabla I.9

II. Demencia secundaria a un proceso de enfermedad (demencia variable y no necesariamente progresiva)

- Vascular
 - * Demencia Multi-infarto
- Otras demencias asociadas con ateroma cerebral
 - * Vasculitis
 - * Anoxia cerebral
- Traumatismo
 - * Traumatismo craneo encefálico no penetrante
 - * Hematoma subdural
- Factores Estructurales
 - * Tumores primarios y secundarios ej. meningioma frontal, glioma de cuerpo caloso, metástasis
 - * Linfomas cerebrales
- Factores Inflamatorios
 - * Esclerosis Múltiple
- Encefalitis incluyendo efectos malignos no metastásicos
 - * Sífilis
 - * SIDA
 - * Sarcoma
 - * Enfermedad de Whipple
- Factores Metabólicos y Tóxicos
 - * Falla renal crónica
- Encefalopatía portosistémica
 - * Alcohol
 - * Enfermedad de Wilson
- Intoxicación por metales pesados
- Deficiencias Endócrinas y Vitámicas
 - * Hipotiroidismo
 - * Enfermedad de Cushing
 - * Enfermedad de Addison
 - * Panipopituitarismo
- Deficiencia vitamina B12
 - * Deficiencia Tiamina
 - * Hidrocefalia
 - * Comunicante
 - * No comunicante

(Cummings, 1992)

Heston (1983) propone una distinción útil para facilitar el estudio de las demencias, la primera división es; demencia primaria indiferenciada, demencia primaria diferenciada y demencia secundaria. El primer grupo incluye aquéllas enfermedades que afectan principalmente al cerebro, y que producen demencia

debido a los efectos directos en el tejido cerebral. Las enfermedades de este grupo son muy parecidas entre sí y generalmente no pueden ser distinguidas con procedimientos clínicos ordinarios. Se requiere de un examen directo del tejido cerebral que se obtiene por biopsia o autopsia (Alzheimer y Pick). Este grupo incluye las demencias seniles entre las cuales la Demencia Tipo Alzheimer (DTA) constituye alrededor de un 50% del número total de demencias (Meyer, 1988), mientras que las demencias multi-infarto (DMI) corresponden a un 15-20%. El restante se debe a una combinación de éstas denominada forma mixta. En la mayoría de los casos (del 80 al 90 %) el problema clínico es el diagnóstico diferencial entre la DTA, la DMI y las formas mixtas.

Hachinski (1988) considera varias alternativas para caracterizar este tipo de demencia de origen vascular. La demencia multi-infarto se diagnostica en pacientes con pequeños infartos que presentan un cuadro clínico similar a la DTA. Estos infartos por lo general se producen cuando en forma súbita, se suspende el flujo cerebral sanguíneo, cuando el envejecimiento o endurecimiento de las arterias (ateroesclerosis) se torna tan severo que impide el paso de la sangre en una arteria cerebral en particular o finalmente cuando un coágulo impide el tránsito normal. La investigación de las demencias de tipo vascular es un campo necesario de explorar en el estudio de las demencias. La presencia de infartos no ha podido explicar la presencia de demencia, ya que en la edad adulta ambas pueden coexistir sin estar necesariamente correlacionadas. Lo anterior enfatiza la necesidad de llevar a cabo estudios sistematizados y prospectivos de pacientes con infarto cerebral. (Román, 1993) Por otro lado, la pseudo-demencia depresiva descrita en la Tabla 2.0 es un cuadro importante a considerar dentro del diagnóstico diferencial.

Tabla 2.0 Cuadro de Pseudodemenia-depresiva

CARACTERISTICAS PRINCIPALES DEL SINDROME DEMENCIAL DE DEPRESION	
CAMBIOS EN EL ESTADO MENTAL	MANIFESTACIONES MOTORAS
Disforia	Bradicinesia
Apatía	Facies de máscara
Motivación decrementada	postura encorvada
Ansiedad	habla lenta e hipofónica
Afecto deprimido	HISTORIA
Delirios de persecución	Edad > 60
Retraso psicomotriz	Inicio subagudo y
Evocación memoria alterada	
deterioro intelectual rápido progresivo	
Producción deficiente lista de palabras	Historia previa de
Dilapidación de la cognición	trastorno afectivo
(cálculo y abstracción)	Historia familiar de
Ejecución variable	trastorno afectivo
Conciencia de déficit cognitivo	
ESTADOS NEUROVEGETATIVOS	LABORATORIO
Alteraciones del sueño	Prueba positiva de
Pérdida de peso y apetito	supresión dexametasona
	Ventriculos laterales
	ensanchados
Constipación	
Impotencia	

(Cummings & Benson, 1992)

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN

El objetivo principal del presente estudio fue determinar la efectividad de dos tipos de medicamentos (pirilinol e hydergina) en base a un grupo de pruebas neuropsicológicas. Estos fármacos pertenecen al grupo de los vasodilatadores cerebrales los cuáles han sido investigados ampliamente en el campo de la geriatría y las disfunciones de memoria y se seleccionaron como parte de un estudio multicéntrico latinoamericano. La DTA presenta un reto terapéutico debido a la complejidad de su fisiopatología y a la falta de modelos animales de la enfermedad que sean confiables. La enfermedad no se presenta en forma espontánea en ningún animal y no se puede inducir mediante un agente tóxico o viral. A pesar de lo anterior algunos laboratorios han podido reproducir ciertos aspectos de la enfermedad. Los animales seniles han sido el primer modelo de estudio ya que han permitido establecer los criterios de envejecimiento fisiológico normal y se han podido identificar las alteraciones patológicas. Otra avenida de investigación han sido los modelos animales en donde se produce acumulación de amiloide. Se ha visto que el virus que produce el scrapie en ovejas y los geles de aluminio son capaces de producir amiloidosis cerebral en ratones. También se han logrado modelos animales lesionando ciertos núcleos como la involución colinérgica de la corteza frontoparietal, la corteza del cíngulo y el hipocampo, la banda diagonal de Broca y el núcleo basal de Meynert con sistemas específicos de neurotransmisores. Las lesiones se producen con cirugía estereotáxica aplicando neurotoxinas. La semejanza entre las inervaciones colinérgicas de los mamíferos ha permitido a los investigadores obtener conclusiones importantes (Toledano, 1991). Actualmente no existe un tratamiento para arrestar la progresión de la enfermedad aun cuando se han diseñado una variedad de tratamientos

paliativos para contrarrestar los síntomas conductuales asociados a la enfermedad.

Se estudiaron 40 pacientes con diagnóstico de DTA probable de acuerdo a los criterios de los institutos de salud de los EU. La muestra se seleccionó de los pacientes que acuden a la Clínica de la Cognición del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Con el fin de excluir a pacientes con otras etiologías se administró la escala de Hachinski para demencia multi-infarto. Se evaluaron las siguientes esferas de actividad nerviosa superior: nivel de conciencia, atención y concentración, memoria, lenguaje, praxias, gnosias y funcionamiento en actividades de la vida cotidiana. Dichas funciones se valoraron utilizando el Mini-Mental State Examination (Folstein y cols., 1982), la Escala de Evaluación Geriátrica de Sandoz (Shader, 1978) y la Prueba de Memoria de Spillich llamada CETM (Contextual Effects Upon Text Memory and Recall, Spillich, 1989).

En el campo de la neuroimagen, se evaluó a los pacientes con Tomografía Axial Computada y/o Resonancia Magnética con el fin de valorar los signos de atrofia cortical que caracterizan la DTA (agrandamiento de las cavidades ventriculares, ensanchamiento de los surcos, presencia de infartos múltiples etc.). Los resultados fueron analizados estadísticamente, se hicieron comparaciones entre grupos de estudio (pirilinol, hydergina) para establecer si existían diferencias significativas en relación a la ejecución de los pacientes en las pruebas neuropsicológicas y de ser posible, establecer patrones tentativos de mejoría.

CAPÍTULO
II

METODOLOGÍA

II. METODOLOGIA

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se reclutaron para el estudio un total de 40 pacientes de uno y otro sexo, con edades entre 50 a 90 años. La tabla 2.1 muestra las características de la muestra

Tabla 2.1 Características de la Muestra

Núm. total	Sexo	Lateralidad	\bar{x} Edad	\bar{x} Escolaridad	Ocupación Previa
40	13 H	38 D	69,9	4,8 a	7 campesinos
	27 M	2 Z			12 técnicos
					20 hogar
					2 profesionistas

Los sujetos fueron seleccionados de los pacientes que acuden a la consulta externa del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) en donde son referidos a la Clínica de la Cognición de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

* Diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer de acuerdo con los criterios del DSM-III-R y los criterios de los institutos de salud de los EU.

- * Una duración de la enfermedad de más de seis meses para establecer etiología degenerativa y progresiva.
- * Un deterioro de memoria de inicio gradual y sin empeoramientos súbitos (con el fin de descartar demencias de origen vascular).

El deterioro de memoria por lo general se manifiesta en actividades cotidianas tales como dificultad para recordar los nombres de personas conocidas o de familiares, los nombres de objetos que se van a comprar, dificultad para recordar tareas a ser efectuadas, números de teléfono; incapacidad para concentrarse, etc.

- * Un puntaje total inferior a 3 en la escala modificada de Hachinski.

Los pacientes fueron excluidos del estudio si cumplían con los siguientes criterios:

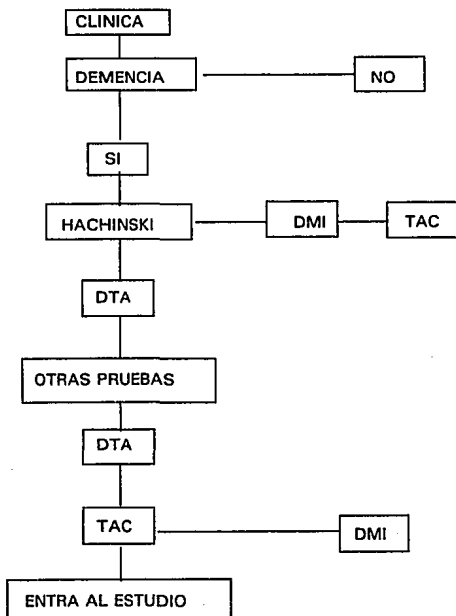
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- * Pacientes con cualquier enfermedad neurológica que pudiera complicar el análisis del efecto del tratamiento sobre la DTA.
- * Pacientes que presentan en la TAC o IRM una imagen sugestiva de o una historia de evento vascular cerebral durante los últimos seis meses.
- * Pacientes con enfermedades cerebrales hereditarias de tipo degenerativo, ejem: Enfermedad de Huntington.
- * Pacientes con crisis convulsivas
- * Pacientes con historia o síntomas actuales de cualquier enfermedad cerebral infecciosa o inflamatoria .
- * Pacientes con un diagnóstico psiquiátrico de manía, esquizofrenia o depresión severa.

- * Pacientes con un diagnóstico de alcoholismo crónico o abuso de drogas.
- * Pacientes con historia o presencia de enfermedad pulmonar, renal, hepática, cardiovascular, endocrina o hematológica, que sea clínicamente significativa.
- * Pacientes bajo tratamiento con medicamentos antihipertensivos con contenido de reserpina, o drogas que pueden producir un estado de confusión en pacientes de edad más avanzada, como anticolinérgicos, antihistamínicos y corticoesteroides.
- * Pacientes que según el investigador, requieran tratamiento concomitante a largo plazo con antidepresivos, neurolépticos, sedantes, antagonistas de calcio, así como otras sustancias activadoras del SNC. La prescripción y el uso de hipnóticos deben ser mantenidos a un mínimo para evitar que la administración de fármacos influyan en la ejecución neuropsicológica
- * Pacientes que han tomado medicamentos con efectos de larga duración que puedan tener un efecto sobre la función cerebral o el metabolismo de glucosa cerebral, particularmente benzodiacepinas con vida media larga, barbitúricos y opiáceos.
- * Pacientes con estados de deficiencia vitamínica o nutritiva severa o con trastornos metabólicos tales como hiponatremia, hipoglucemia o encefalopatía hepática.
- * Pacientes que estén incapacitados para participar en pruebas psicométricas (por trastornos severos de lectura, escritura o de audición).
- * Pacientes con dificultades físicas para la ingestión de alimentos.
- * Pacientes con una actitud hostil, o que se niegan a cooperar.

En todos los casos la participación fue voluntaria, los sujetos firmaron una forma de consentimiento y cada paciente designó un responsable legal. Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo con el siguiente diagrama de flujo .

Diagrama de Flujo Ilustrando las Fases del Estudio



MATERIAL

INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS

- 1.- Criterios diagnósticos para **Demencia Probable** del Grupo de Trabajo del Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas, Contagiosas e Infarto (Work Group National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke, NINCDS) y la Asociación de Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Afines (Alzheimer Disease and Related Disorders Association, ADRDA) de los institutos de salud de los EU. (Apéndice I, Tabla 1)
2. Criterios del **DSM-III-R** para Demencia Degenerativa Primaria (Apéndice. tabla 2)
3. Escala de Hachinski para diagnóstico diferencial de demencia multi-infarto. (Apéndice Tabla 3)
4. Con el fin de excluir a pacientes con demencias de otra etiologías, se registraron los datos siguientes: historia clínica detallada, EEG y análisis rutinarios de laboratorio entre los que se incluyen cuadro hemático completo, análisis de orina, concentración de electrolitos, hormonas tiroideas y vitamina B12 en suero.

PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

1. Mini-Mental State Examination (Folstein y cols., 1976) (Apéndice Tabla 4)
2. Escala de Valoración Geriátrica de Sandoz (Shader, 1974) (Tabla 5)
3. Prueba de Spillich para evaluar memoria (Spillich, 1982) (Tabla 6)
CETM (Contextual Effects Upon Text Memory and Recall)

PROCEDIMIENTO

El siguiente diagrama ilustra la cronología de aplicación de instrumentos neuropsicológicos y la administración de fármacos:

FASE INICIAL DE PURIFICACION (PRIMERA SEMANA)

* Se aplicó el Mini-Mental para seleccionar a los pacientes cuyas funciones cognitivas les permitieron completar la evaluación neuropsicológica.

INICIO DE TRATAMIENTO ACTIVO (SEGUNDA SEMANA)

* Los pacientes fueron excluidos en base a su respuesta favorable al placebo medida a través de un incremento en el puntaje original del Mini-Mental.

* A los pacientes seleccionados se les aplicó la Escala Geriátrica de Sandoz y la prueba de Spilich (CETM) en sus tres modalidades (recuerdo libre, apoyado y reconocimiento).

* Administración de medicamento activo.

* Examen neurológico completo.

SEXTA SEMANA DE TRATAMIENTO

* A los pacientes se les evaluó con la escala SCAG y la prueba CETM.

FASE FINAL

* El estudio se concluyó a las doce semanas. Se llevó a cabo una última evaluación con la escala SCAG y la prueba CETM

* Examen neurológico completo

A) Aplicación de Pruebas Neuropsicológicas

B) Administración de medicamentos

C) Puntuación y Análisis de Resultados

I. APLICACIÓN DE PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

Para llevar a cabo la evaluación neuropsicológica, una vez que el sujeto tomó asiento se le explicó el objeto de las pruebas. Para el Mini-Mental (MMSE) se interrogó al paciente haciendo hincapié en que no le ayudaran los familiares en caso de no entender las preguntas. Como se mencionó anteriormente la escala de valoración de Sandoz es una entrevista semi-estructurada en donde se interroga al familiar o cuidador primario con el fin de evaluar el nivel de funcionamiento en actividades de la vida cotidiana. Por otro lado, la evaluación de memoria con la prueba de Spilich sí requirió de una explicación más detallada especialmente por el tipo de población estudiada la cual tiene un grado bajo de escolaridad y no cuenta con las habilidades que se requieren para contestar este tipo de pruebas.

La selección de instrumentos neuropsicológicos se fundamentó en los siguientes criterios. Se administró el MMSE que es una escala de sondeo grueso, por estar considerada como la prueba del estado mental mas ampliamente utilizada en proyectos de investigación con sujetos geriátricos como índice de funcionamiento cognitivo, de lenguaje, cálculo y habilidades constructivas. Esta prueba valora muchas de las áreas que se considera muestran deterioro en un proceso demencial, sin embargo, existen otras funciones como capacidad de abstracción y memoria remota que no se incluyen en este sondeo grueso.

Se utilizó la Escala Geriátrica de Sandoz la cual valora diversos aspectos del comportamiento del sujeto mediante observaciones hechas por el entrevistador. La escala contiene 48 síntomas que cubren cuatro áreas extensas de trastornos que frecuentemente se observan en esta enfermedad: (1) función cognoscitiva, (2) estado de ánimo y conducta, (3) capacidad para llevar a cabo

tareas cotidianas y (4) valoración global de respuesta al tratamiento. Para la evaluación de cada síntoma se utiliza una clave de 7 puntos donde 0 = ausencia de síntomas, 1 = síntoma muy ligero, 2 = ligero, 3 = leve a moderado, 4 = moderado, 5 = moderadamente severo y 6 = severo. Dicha valoración fue elaborada por el investigador principal, un clínico entrenado en las manifestaciones conductuales de la DTA ya que como este tipo de escalas se basan en análisis subjetivos de la psicopatología, es importante hacer énfasis en la especialización del entrevistador para así lograr un acuerdo entre entrevistadores (inter-rater agreement) adecuado. De los 19 reactivos que conforman la escala algunos se centran en actividades como "cuidado personal", "apetito", "falta de sociabilidad". El resto de la evaluación tiene que ver con conductas y respuestas que frecuentemente se consideran sintomáticas de psicopatología como lo son ánimo deprimido, irritabilidad, labilidad emocional y ansiedad.

En 1983, Spilich y cols, en la Universidad de Washington diseñaron un instrumento de evaluación sencillo en el cual se pudiera medir la memoria de trabajo (working memory), y la memoria semántica. El instrumento se pretendía utilizar como una prueba de memoria verbal lo suficientemente sencilla para ser administrada aun a sujetos con alteraciones cognitivas y de memoria. El resultado fue la prueba llamada CETM (Contextual Effects Upon Text Memory and Recall) la cual consiste en pedirle al sujeto que recuerde 24 frases sencillas las cuales van precedidas de un contexto breve cuyo contenido puede tener una relación fuerte o débil o no tener relación alguna (contexto nulo) con la frase que se tiene que recordar. Como ejemplo de frase con relación contextual fuerte y con relación contextual débil se citan las siguientes. El primer bloque muestra una relación fuerte entre el contexto y la frase correspondiente.

- DURANTE TODO EL VERANO LAS ABEJAS VUELAN ENTRE LAS FLORES
LAS ABEJAS AYUDAN AL DESARROLLO DE LAS FLORES
SIN ABEJAS NO HABRIA FLORES
-

SIN ABEJAS EL VERANO NO RESULTARIA TAN ATRACTIVO

- JUAN SE ENCONTRABA EN EL CONSULTORIO MEDICO
HABIA IDO A QUE LE PUSIERAN UNA INYECCION
EL MEDICO LE CLAVO UNA AGUJA EN EL BRAZO
-

JUAN GRITO MUCHISIMO

Un ejemplo de relación contextual débil sería el siguiente:

- JUAN ESTABA SENTADO JUNTO A LA VENTANA
VIO PASAR A UN AMIGO
JUAN LE HIZO SEÑALES AL AMIGO DESDE LA VENTANA
-

JUAN GRITO MUCHISIMO

La misma frase podría ser presentada a otro sujeto sin relación contextual alguna de la siguiente forma :

- SIN ABEJAS EL VERANO NO RESULTARIA TAN ATRACTIVO
- JUAN GRITO MUCHISIMO

El ejercicio consiste en recordar las frases de modo distinto: recuerdo libre, recuerdo guiado y ejercicios de reconocimiento que siguen a la fase de presentación. El ejercicio de recuerdo libre consiste en presentar 24 frases (8 con relación contextual fuerte, 8 con débil y 8 sin contexto alguno). Después de la presentación se pide al sujeto que trate de recordar el mayor número de frases que pueda.

El recuerdo guiado consiste en presentar las 16 frases con relación contextual fuerte y débil, para guiar la memoria del sujeto a las frases correspondientes. El sujeto lee los contextos en voz alta y después trata de recordar las frases. La última etapa, la de reconocimiento requiere que el sujeto lea las 24 frases utilizadas anteriormente, para cada una de ellas existen además tres frases más con el fin de "despistar" al sujeto cuando quiera seleccionar la frase adecuada. Esto quiere decir que en cada hoja del ejercicio de reconocimiento se encuentran cuatro frases: la original y las otras tres para distraer al sujeto. Como las frases sin relación contextual alguna no tienen contexto que presentar, el recuerdo guiado consiste en volver a presentar los 16 contextos fuertes y débiles originales, después el sujeto vuelve a leer en voz alta los contextos y en base a los mismos trata de guiar su memoria a las frases que ha de recordar.

La naturaleza de relación contextual fuerte y débil es fácil de apreciar. Una relación contextual fuerte existe cuando el contenido del contexto ayuda, en cierto modo, a "predecir" la frase o cuando la frase y el contexto se pueden agrupar sin dificultad en un solo "paquete". Una relación contextual débil nunca va a carecer de sentido sin embargo es de utilidad mínima para el sujeto. Esto quiere decir que el contexto no ayuda a predecir la frase de modo tal que la información necesaria tiene que ser deducida por el sujeto. Este trabajo de deducción significa una tarea adicional y se supone que se produce en el momento de procesar la frase ya que el sujeto trata de "unir" el contexto y la frase en una sola unidad de almacenamiento.

Cada una de éstas frases se le presenta al sujeto por separado, ya sea por medio de una tarjeta o con un librito, el propio individuo es el que determina la velocidad a la que se pasa de una tarjeta a la otra. Los sujetos deben leer el

bloque completo formado por el contexto y la frase correspondiente pero sólo deberán recordar libremente la frase, después de un determinado período de que lo han leído. La prueba tiene una última fase en la cual el sujeto completa un ejercicio de reconocimiento de selección forzada. La prueba original ha sido adaptado a las necesidades de investigación clínica con pacientes demenciados, su duración es breve y el contexto de las frases a recordar se ha hecho mas equilibrado a lo largo de la prueba lo cual facilita su ejecución. Debido a que la prueba se basa fundamentalmente en las relaciones psicolingüísticas entre el contexto presentado y las frases definidas y no en su significado exacto, la prueba puede superar las barreras lingüísticas aun considerando las diferencias gramaticales que existen en los diferentes idiomas. Actualmente existe una versión en inglés, español y eslavó.

Al aplicar la prueba CETM se tomaron en consideración los siguientes puntos:

1. Acomodar al sujeto y darle una breve explicación.
2. Explicarle los conceptos de frase y contexto utilizando un ejemplo claro, enfatizando la necesidad de escuchar con atención lo que el entrevistador está leyendo o escuchando sin olvidar que solo tenía que recordar la frase clave mas no el contexto.
3. Se les presentó una a una las 24 frases para que el sujeto las leyera en voz alta y de esta manera asegurar su procesamiento. Se le permitió que las leyera a velocidad que le fuera mas conveniente. Se registró el tiempo que el sujeto requirió tanto para leer las frases como para escucharlas y entenderlas. La mayoría de los sujetos participantes no eran capaces de leer. Esto se debió a varias causas; etapa de la demencia en la que se encontraban, necesidad de utilizar lentes pero sin los medios económicos para comprarlos, analfabetismo etc.

4. Se le pidió al sujeto que recordara el mayor número posible de frases, si el sujeto decía que no podía o que la tarea era muy difícil se le debía pedir amablemente que hiciera el esfuerzo. Siempre que el sujeto recordara la frase adecuada se le motivaba diciéndole que lo estaba haciendo muy bien.

5. Explicarle que se le iban a mostrar las tarjetas con cuatro frases cada una, una de ellas era la que había leído ó escuchado antes y las otras tres eran distintas. Deberían leer las cuatro frases en voz alta diciendo después cual era la frase original.

El Mini-Mental, la Escala Geriátrica de Sandoz y las pruebas de memoria de Spilich fueron efectuadas por separado cada una, de modo que cuando se asignaron puntos a los diferentes apartados, esto se hizo sin tomar en cuenta los puntajes anteriores, de otro modo, esto podía influir sobre la calificación del investigador (sesgo del investigador). Además, para dar garantía de validez a los resultados, todas las evaluaciones relacionadas con cualquier paciente, fueron efectuadas por el mismo investigador, para dar uniformidad a los resultados. La evaluación se llevó a cabo mediante interrogatorio directo.

II. ADMINISTRACION DE MEDICAMENTOS.

Durante el período inicial de lavado, ciego sencillo, de 2 semanas se trató a los pacientes únicamente con placebo, a fin de excluir a los que mostraran una respuesta terapéutica favorable al medicamento inerte. Se definió como respuesta favorable al placebo, una reducción del 15% o mayor en el puntaje total de los primeros cuatro apartados (funciones cognitivas) de la escala

SCAG o una mejoría en el puntaje obtenido en el Mini-Mental durante la entrevista de reclutamiento en el estudio. La exclusión de pacientes que responden al placebo tiene por objeto aumentar la sensibilidad de los instrumentos psicométricos utilizados y facilitar la comparación entre las dos drogas activas. Aquéllos sujetos excluidos fueron sustituidos con casos adicionales hasta tener el número previsto de sujetos.

Considerando que se utilizó una técnica de doble simulación (no es viable preparar las dos drogas activas con presentaciones farmacéuticas idénticas), cada paciente recibió dos frascos, con un contenido de 16 unidades cada uno, uno con tabletas de placebo de Piritinol y el otro con cápsulas de placebo de Hydergina. El paciente tomó una unidad de cada botella a la hora del desayuno, con algún líquido. Había dos unidades adicionales en cada frasco para cubrir una asistencia retrasada eventual, a la visita médica establecida.

FASE DE TRATAMIENTO ACTIVO : La fase subsiguiente, fue una comparación doble ciega, aleatoria, paralela de dos grupos con un número igual de pacientes, uno tratado con Piritinol y el otro con Mesilatos Ergoloides. Se asignaron números consecutivos del 001 al 040 a los pacientes, de acuerdo con su entrada cronológica a esta fase. Para cada paciente, este número tenía que corresponder al número de su Formulario de Informe del Caso, así como al número en la etiqueta de cualquier medicamento en estudio que se le suministrara durante esta fase del estudio. Este número fue la clave para revelar la codificación doble ciega. Por lo tanto, si no se adhería estrictamente a esta correspondencia numérica, se podría invalidar todo el estudio. Durante esta fase, se trató al paciente con la siguiente dosis única diaria.

1 tableta de 600 mg de Piritinol más 1 cápsula de placebo de Hydergina ó 1 cápsula de 4.5 mg de Hydergina más 1 tableta de placebo de Piritinol

Al igual que en la primera fase, se tomaron una tableta y una cápsula en el desayuno con algún líquido. La fórmula comercial de este medicamento es de 200 mg. y la prescripción médica por lo general es de tres tabletas diarias. Para propósito de ésta investigación se elaboró una dosis única de 600 mg. ya que frecuentemente los pacientes presentan resistencia a tomar medicamentos y de ésta manera se simplifica la administración de medicamentos. Cada paciente recibió dos frascos que contenían 45 unidades cada uno, uno con la droga activa (Piritinol o Hydergina) y la otra con el placebo correspondiente. Esta cantidad de medicamento era suficiente para 6 semanas de tratamiento, que correspondía al intervalo entre exámenes. Había 3 unidades adicionales en cada frasco para compensar por alguna asistencia atrasada eventual a la visita médica establecida. Por lo tanto, había para cada paciente 4 frascos con 45 unidades cada uno, todos con el mismo número de código.

El paciente recibió dos frascos de medicamento con 16 unidades al comienzo de la fase de purificación, y dos frascos de medicamento con 45 unidades al inicio de la fase doble ciega y al comienzo del último período de 6 semanas de esta fase. y debía regresar éstos frascos al final de la fase de purificación, al final del primer período de 6 semanas de la fase doble ciega, y al final del segundo período de 6 semanas respectivamente, de modo que se pudiera verificar el número de tabletas y cápsulas regresadas, para la

valoración del cumplimiento de cada paciente. El investigador fue el responsable de instruir a los pacientes (o a sus cuidadores) sobre el uso correcto del medicamento en estudio, para cerciorarse de la seguridad y del cumplimiento total. Todas las existencias de medicamentos se almacenaron en un lugar seguro, y fueron suministradas por el investigador principal. Se mantuvo un registro de suministro de medicamentos.

FASE FINAL

El investigador tenía un sobre sellado con un número de código, que contenía información sobre la naturaleza de los medicamentos suministrados a los respectivos pacientes. Estos sobres se podían descubrir sólo en una emergencia (como una reacción adversa grave), de otra manera, se abrieron solamente después de que se completó la evaluación final de todos los pacientes. Durante esta fase se administraron la escala de valoración geriátrica de Sandoz y la prueba CETM en sus tres versiones. A las seis semanas el paciente regresó para una segunda evaluación utilizando los mismos instrumentos. En el caso de la prueba CETM se consideró la posibilidad del efecto de aprendizaje tan frecuente en evaluaciones psicométricas, sin embargo, el tipo de pacientes evaluados presentaban un deterioro cognitivo que evitaba la presencia de aprendizaje entre los ensayos. La escala de Sandoz es un instrumento para entrevistar al cuidador primario de modo tal que el aprendizaje no fue un factor a ser considerado.

III. PUNTUACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para las pruebas neuropsicológicas aplicadas se utilizaron dos criterios de puntuación :

A.) **Análisis cuantitativo.** A continuación se describen los sistemas de puntaje de cada una de las pruebas

MMSE	0-30	puntajes 18-24 se consideran sugestivos de deterioro
SCAG	0-6	normal, leve, moderado y severo
CETM	3 puntos	sujeto, verbo y complemento

El MMSE se califica con base en los aciertos del paciente. La escala de Sandoz evalúa cada uno de los síntomas que conforman el perfil del sujeto con sospecha de demencia con un rango de 0-6 donde 0 = no presenta síntomas, 1 = muy ligero, 2 = ligero, 3 = ligero a moderado, 4 = moderado, 5 = moderadamente severo y 6= severo. Para la prueba de memoria CETM en las fases de recuerdo libre y de recuerdo guiado se asignaron tres puntos por cada frase: un punto por el nombre, otro por el verbo y otro por el complemento. No se calificó palabra por palabra ni las frases al pie de la letra. Los nombres y especialmente los verbos que tenían sustancialmente el mismo significado que la palabra original recibieron la puntuación completa. Cuando el significado de la frase recordada no se apegaba al original se dieron menos puntos.

B. Análisis cualitativo de la prueba de memoria de Spilich

Debido al tipo de muestra que se recopiló (escolaridad baja) la puntuación de la prueba consistió mas en observar los patrones de rendimiento en los tres niveles de ejecución cognitiva (fuerte, débil y nulo) y no tanto en la suma de los niveles de rendimiento. Fue de especial interés el comprobar la forma en que un proceso degenerativo de deterioro cognitivo pudo llegar a afectar el recuerdo y el reconocimiento de las frases procesadas conjuntamente con los tres niveles de relación contextual.

REACCIONES ADVERSAS

Todos los efectos colaterales informados espontáneamente por el paciente, fueron registrados en el Formulario de Informe del Caso. El tratamiento no se suspendió porque el paciente y/o el investigador consideraron que el fármaco en estudio había causado una reacción adversa inaceptable. En caso de presentarse, se incluyó un formulario especial para registrar dicho evento. No se observaron manifestaciones patológicas durante el tratamiento o poco después de su conclusión.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio clínico fue efectuado de conformidad con las pautas de las resoluciones de la Asociación Médica Mundial de Helsinki en su versión reformada en Tokio, con fecha 10 de octubre de 1975, de acuerdo con las leyes sobre medicamentos de México y de acuerdo a las Normas para Investigación

en Humanos de la Subdirección General de Investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Todos los pacientes o sus representantes fueron informados acerca de la naturaleza, los riesgos y los beneficios de este estudio clínico. Esta información y la obtención del consentimiento del paciente, se mencionaron en sus respectivos Formularios de Informe del Caso. Además, se proporcionó un formulario especial para su declaración escrita de consentimiento. Este formulario se guardó con la documentación del estudio del paciente.

CAPÍTULO
III

RESULTADOS

III. RESULTADOS

DATOS DEMOGRÁFICOS

En el estudio participaron 40 pacientes. En un inicio, la muestra se dividió en forma aleatoria en dos grupos y a cada uno se le asignó un medicamento diferente. El grupo que recibió el medicamento 1 (hydergina) estaba formado por 19 sujetos y el grupo que recibió el medicamento experimental (piritinol) tenía 21 sujetos. Ver Tabla 2.2

Tabla 2.2 Número de participantes en el estudio. A la Hydergina se le denominó Medicamento 1 (M1) y al Piritinol Medicamento 2 (M2).

Medicamento 1	Medicamento 2
Hydergina	Piritinol
N = 19	N = 21

En la primera fase del estudio (fase de lavado) se aplicó el Mini-Mental State Examination (MMSE) con el fin de: 1.-descartar aquellos sujetos que respondieran al placebo y 2.-aparear ambos grupos de estudio. La prueba se administró al inicio del estudio y a las dos semanas. Ver Tabla 2.3 y Figura 1.

Los resultados obtenidos sugieren que ambos grupos se encontraban apareados en cuanto a funcionamiento cognitivo, sin embargo, los puntajes inferiores a 18 en el MMSE se consideran sugestivos de demencia. En nuestra muestra el promedio de respuesta fue menor al 50% en una de las evaluaciones más sencillas reportadas en la literatura.

MINI MENTAL STATE EXAMINATION Fase de Lavado

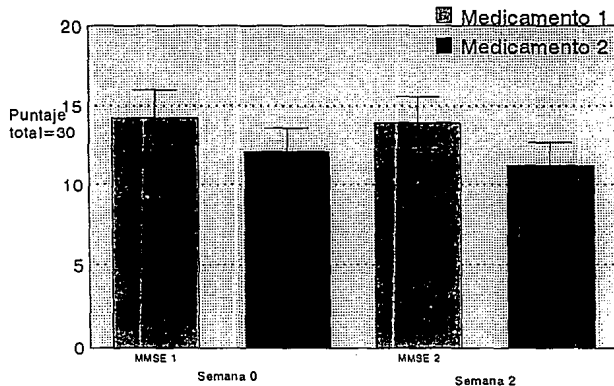


Figura 1 Puntajes promedio y error estándar en la prueba Mini-Mental State Examination (MMSE) para ambos grupos de estudio. La prueba fue aplicada durante la fase de lavado a la semana 0 y a la semana 2.

Tabla 2.3. Media (\bar{x}), error estándar (ES) y valores de p y F de los puntajes obtenidos en las dos administraciones de la prueba Mini-Mental State (MMSE) en los dos grupos (Medicamento 1 y Medicamento 2) a la semana 0 y a la semana 2 de la fase de lavado.

Med. 1	Med. 2	Med. 1	Med. 2
MMSE \bar{x} = 14/30	MMSE 1 \bar{x} = 12/30	MMSE 2 \bar{x} = 14/30	MMS 2 \bar{x} = 13/30
ES = 1.8498	ES = 1.4122	ES = 1.7292	ES = 1.4240
F = 0.174		F = 0.262	
$p < 0.679$		$p < 0.612$	

Las características de la muestra aparecen en la tabla 2.1. A continuación se describen los datos demográficos de la muestra y las posibles repercusiones que la selección de la misma tuvo en el resultado final de la investigación.

SEXO

Tabla 2.4 Número de hombres y mujeres para los dos tipos de medicamentos. Ver Fig 1a.

M1 = 6 hombres	M2 = 7 hombres
M1 = 13 mujeres	M2 = 14 mujeres

EDAD

Tabla 2.5 Media de edad y error estándar en ambos grupos (M1 y M2). Ver Figuras 2 y 3.

M1 = \bar{x} 69 a	M2 = \bar{x} 70 a
ES = 1.5584	ES = 1.6837

DATOS DEMOGRAFICOS

SEXO

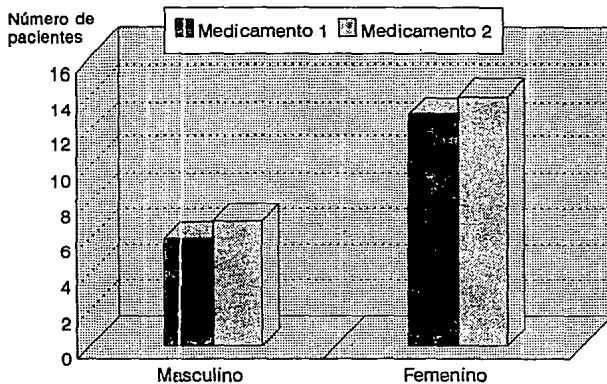


Figura 1a: Medicamento en los dos grupos de estudio de acuerdo a sexo.

DATOS DEMOGRAFICOS

EDAD PROMEDIO

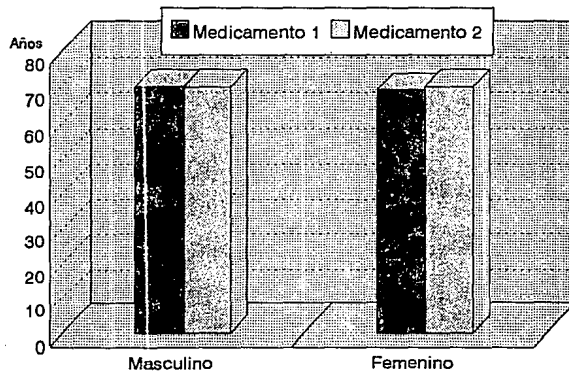


Figura 2: Edad promedio de acuerdo a sexo.

DATOS DEMOGRAFICOS

EDAD PROMEDIO Y ERRORES ESTANDAR

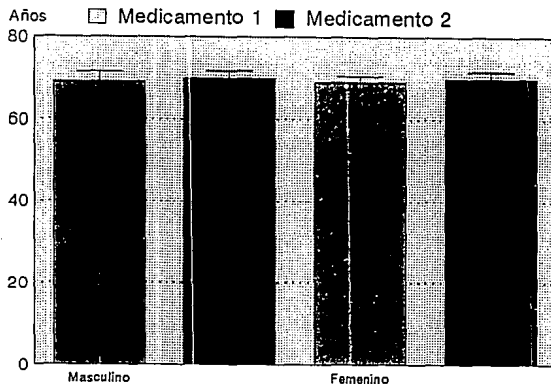


Figura 3: Edad promedio en ambos grupos. Se observan medias y errores estandard.

OCUPACIÓN PREVIA

El 90% de los pacientes que fueron incluidos en el estudio llevaban a cabo actividades esporádicas al momento de participar, ninguno de los participantes laboraba en forma remunerada. El tipo de ocupación previa fue consistente con las características de la población que acude a nuestra institución. Se dividieron las ocupaciones entre ambos grupos y se encontró que no había diferencias, en cuanto a actividades desempeñadas. El mayor porcentaje de pacientes se dedicaban a las labores del hogar lo que coincide con la observación de que había más mujeres incluidas en el estudio. Sólo participaron dos profesionistas, lo que contrasta con los estudios llevados a cabo en otros países. Ver Tabla 2.6 y Figura 4.

Tabla 2.6 *Ocupación previa de los sujetos de estudio divididos por medicamento.*

Medicamento 1	Medicamento 2
Campesino/obrero = 4	3
Empleado/técnico = 5	7
Hogar = 9	10
Profesionista = 1	1
Desempleado = 0	0

ESCOLARIDAD

Tabla 2.7 *Nivel de escolaridad (años), media y error estándar para ambos grupos de estudio. Ver Figuras 5 y 6.*

Escolaridad	Medicamento 1	Medicamento 2
Sin escolaridad	4	3

DATOS DEMOGRAFICOS

OCUPACION

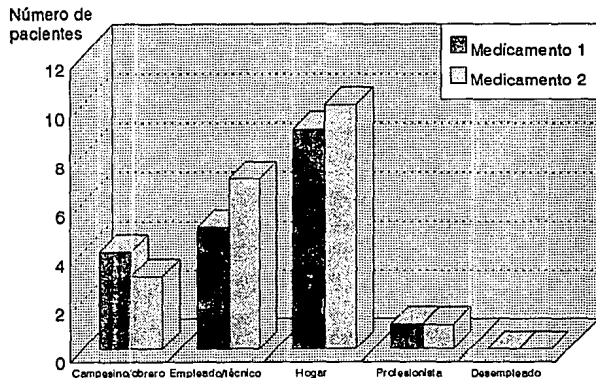


Figura 4: Clasificación de los dos grupos de acuerdo a actividad laboral previa.

DATOS DEMOGRAFICOS

ESCOLARIDAD

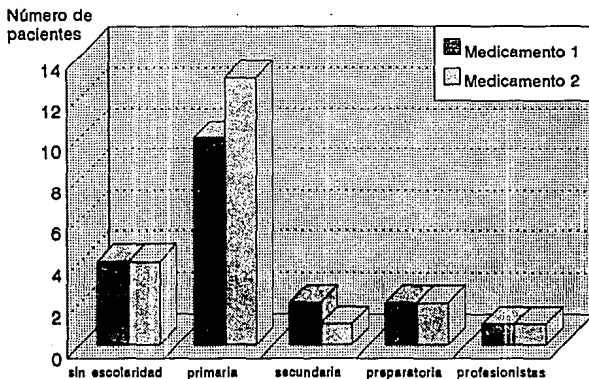


Figura 5: Nivel de escolaridad en ambos grupos de estudio.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DATOS DEMOGRAFICOS

ESCOLARIDAD PROMEDIO

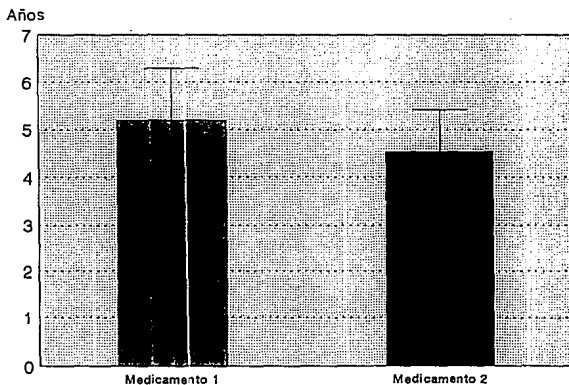


Figura 6: Se observa escolaridad promedio y error estandar en los dos grupos de estudio.

primaria	10	15
secundaria	2	2
preparatoria	2	2
profesionistas	1	1
	$\bar{x} = 5.2$ ES = 1.0776	$\bar{x} = 4.52$ ES = 0.90401

TIEMPO DE EVOLUCIÓN

Tabla 2.8 Tiempo de evolución promedio y error estándar para ambos medicamentos. Ver Figura 7.

M1 $\bar{x} = 25$ meses ES = 2.7895	M2 $\bar{x} = 24$ meses ES = 3.0984
--	--

SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS

En esta muestra se puede observar la presencia de tres síntomas cardinales en la demencia de tipo Alzheimer: depresión, síntomas psicóticos y alteraciones del lenguaje. Estos síntomas fueron obtenidos de la evaluación psiquiátrica rutinaria a la que se sometió a los pacientes en quienes se sospechaba de algún cuadro psiquiátrico. Ver Tabla 2.9 y Figura 8.

Tabla 2.9 Clasificación de síntomas psiquiátricos para ambos medicamentos y porcentaje

SINTOMAS	Medicamento 1	Medicamento 2
Depresión	37% (7)	37% (7)
S. Psicóticos	37%(7)	43% (9)
Ait. lenguaje	26% (5)	19% (4)

TIEMPO DE EVOLUCION

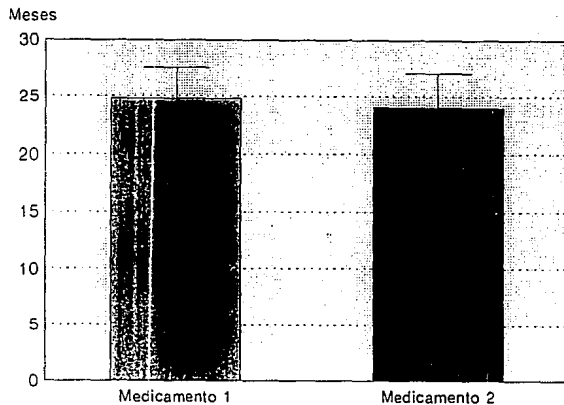


Figura 7: Tiempo de evolución de los dos grupos de estudio.

SINTOMAS

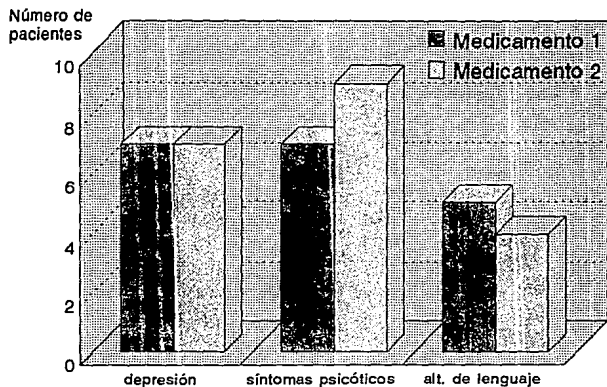


Figura 8: Clasificación de síntomas clínicos en ambos grupos.

A través de la entrevista con el cuidador primario pudimos corroborar que los problemas de conducta representaban un problema de manejo. Más adelante se mencionarán los puntajes obtenidos por los pacientes, tanto en las pruebas de memoria como en las escalas que miden actividades de la vida cotidiana. En éstas evaluaciones veremos cómo la presencia de estos síntomas fueron determinantes en la ejecución de los participantes en el estudio.

ESTUDIOS DE IMAGEN

En nuestra muestra se efectuaron estudios de imagen a la mayoría de los participantes. La muerte experimental en el presente estudio se atribuyó al hecho de que algunos pacientes foráneos dejaron de acudir a las consultas por lo que no se les pudo practicar estudios de imagen. Por motivos económicos se cuenta con más estudios de TAC que de IRM. Se clasificó a los sujetos de acuerdo a presencia de atrofia cortical, cortico-subcortical y atrofia generalizada. Un paciente del grupo 1 y uno del grupo 2 presentaron una TAC normal. Treinta y tres pacientes mostraron el grado más severo de atrofia; atrofia generalizada y observamos que los pacientes que recibieron el medicamento experimental (Grupo 2) presentaban mayor atrofia al inicio del estudio lo que pudiera explicar parcialmente su poca respuesta al tratamiento. La inclusión de pacientes en cada grupo experimental se hizo de manera aleatoria de modo tal que la observación de que el grupo 2 presentaba más deterioro se descubrió al final del estudio una vez que la central del laboratorio (Brasil) envió el sobre con los códigos. Ver Tabla 3.0 y Figuras 9 y 10.

ESTUDIOS DE IMAGEN

TAC

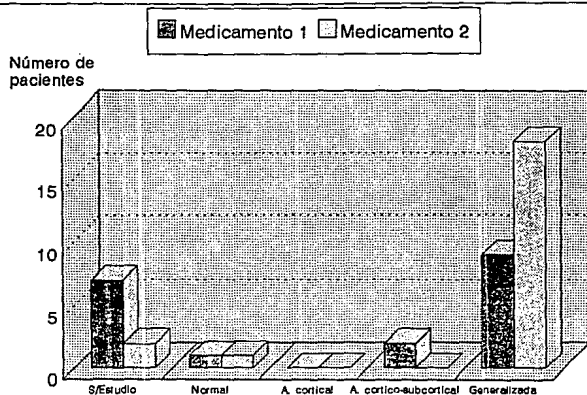


Figura 9: Tipo de atrofia observada para ambos grupos en estudio de Tomografía Axial Computada.

ESTUDIOS DE IMAGEN

IRM

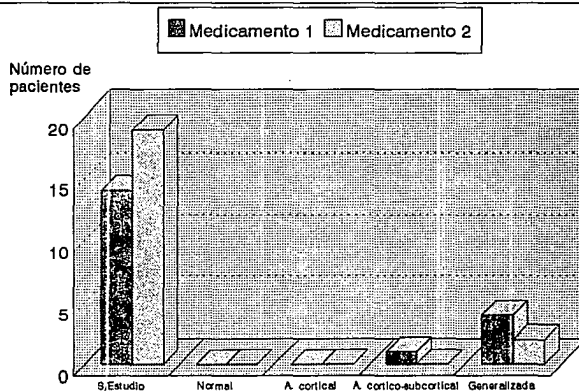


Figura 10: Tipo de atrofia observada en estudio de Resonancia Magnética.

Tabla 3.0 Tipo de atrofia observada en los estudios de tomografía axial computada y resonancia magnética para ambos medicamentos. Se observa el número de pacientes en cada grupo de estudio que presentaban datos de atrofia.

Medicamento 1	Medicamento 1	Medicamento 2	Medicamento 2
Tomografía	Resonancia	Tomografía	Resonancia
sin estudio = 7	14	2	19
normal = 1	0	1	0
a. cortical = 2	0	0	0
a.cortico-subc. = 4	1	0	0
a.grafizada = 9	4	18	2
Total estudios = 12	5	19	2

Se encontraron diferencias entre el grado de atrofia de los dos grupos de estudio sugiriendo que las muestras no se encontraban apareadas en cuanto a grado de compromiso de las regiones estudiadas.

EVALUACION NEUROPSICOLÓGICA

FUNCIONES DE MEMORIA

ESCALA DE ACTIVIDADES DE LA VIDA COTIDIANA

Debido a que el presente estudio siguió las normas de una investigación multicéntrica llevada a cabo en varios países latinoamericanos, se seleccionó una prueba de memoria semántica (Prueba de memoria de Spilich) para la que no existe información normativa en población de hispanoparlantes. Algunas características de este instrumento dificultaron la evaluación neuropsicológica:

a) el instrumento fue elaborado inicialmente en inglés y en algunos reactivos la traducción al español no pudo ser comprendida por los participantes (ej. leche se pierde si se deja al sol) ya que la sintaxis no correspondía al español coloquial. b) los sujetos debían ser capaces de leer los reactivos en voz alta lo que no se podía cumplir ya que algunos participantes no contaban con la escolaridad suficiente o se encontraban distraídos y no lograban concentrarse y c) el tiempo de evaluación era extenso especialmente considerando el tipo de pacientes que participaron y la explicación aun cuando se les daba en la forma más didáctica posible no podía ser comprendida totalmente. Finalmente, la falta de normas comparativas nos llevó a considerar que en población normal en nuestro país, este instrumento no sería el adecuado para evaluar procesos de memoria debido a su complejidad.

La prueba valora tres aspectos de memoria :

1. Memoria sin contexto (fase de recuerdo libre)
2. Memoria con contexto (fase de recuerdo apoyado)
3. Reconocimiento

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los puntajes obtenidos en las tres subpruebas de la prueba de memoria de Spilich (CETM) fase de recuerdo libre, apoyado y reconocimiento y la escala de actividades de la vida cotidiana (SCAG) fueron analizados estadísticamente; se hicieron comparaciones entre grupos de estudio (Piritinol e Hydergina) para establecer las diferencias significativas que existían en relación a la ejecución en las pruebas neuropsicológicas aplicadas; y así poder establecer patrones tentativos de mejoría en la ejecución de uno o ambos grupos. Se llevó a cabo un

análisis de varianza para cada uno de los grupos para buscar si el medicamento (línea base 0, 6 y 12 semanas de evaluación) tenía efecto sobre los resultados de las pruebas, como no se encontró diferencia significativa con respecto a esta variable (tiempo), se realizó la comparación de la variable de interés (medicamento) utilizando un análisis de varianza de una vía para cada etapa del estudio (0,6,12), los valores de p y F se muestran en las tablas correspondientes a cada subprueba (ver tabla 3.5). El nivel de probabilidad se fijó en $p < 0.05$. Se elaboró un análisis de covarianza en donde se tomaron como covariables: edad, sexo, tiempo de evolución. Se utilizó estadística paramétrica por el tipo de medición que se llevó a cabo. Se realizó un análisis de regresión múltiple para examinar el efecto independiente de variables específicas con ajuste simultáneo de otros factores predictivos. Se trató de establecer la posible existencia de sub-grupos en base a la respuesta terapéutica y status clínico de los pacientes (grado de severidad, etapa de la enfermedad, tipo de déficit, localización) en cada uno de los grupos estudiados y los datos no fueron significativos.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS para PC. La asesoría estadística fue realizada por el Dr. Camilo Ríos y la Ing. Elizabeth García del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

FASE DE RECUERDO LIBRE

En el grupo que recibió el medicamento 1 se observa que su puntaje promedio es inferior a 5 durante todo el estudio. Al inicio tenía un puntaje ligeramente por arriba del grupo 2 (4.81 vs. 4.7) y una mejoría discreta en la ejecución (5.8) a las 12 semanas (fin del estudio). El grupo del medicamento 2

obtiene un puntaje inicial inferior que se incrementa a las seis semanas (3.84 vs. 4.87) y que disminuye (4.25) al final del estudio. Es importante resaltar en las tres fases de la prueba (recuerdo libre, apoyado y reconocimiento que el error estándar es muy elevado ya que hubo un porcentaje alto de pacientes que obtuvieron puntaje de 0 por no comprender las consignas de la evaluación. La diferencia en ejecución entre ambos grupos no es significativa sin embargo, cabe notar que los puntajes promedios son muy bajos pero que esta subprueba de memoria sin contexto en donde se le pide al sujeto que recuerde una frase sin darle claves que faciliten el recuerdo es de las etapas de memoria, la que presenta mayor dificultad al sujeto. Ver Tabla 3.1 y Figura 12.

Tabla 3.1 Media, error estándar y valores de p y F (ANDEVA de un factor para cada etapa del estudio) de los puntajes obtenidos por ambos grupos (medicamento 1 y 2) en la subprueba de memoria sin contexto (CETM libre) en cada una de las etapas de evaluación (semana 0, 6 y 12). El puntaje total de la prueba es 54 puntos.

Medicamento 1	Medicamento 2	CETM Libre 1
L1 \bar{x} = 4.81	L1 \bar{x} = 3.8421	F = 0.444
E.S. = 1.8669	E.S. = 1.2146	p < 0.509
L2 \bar{x} = 4.6429	L2 \bar{x} = 4.875	CETM Libre 2
E.S. = 1.7685	E.S. = 1.6044	F = 0.026
L3 \bar{x} = 5.8462	L3 \bar{x} = 4.25	p < 0.873
E.S. = 2.6357	E.S. = 1.5234	CETM Libre 3
		F = 0.39
		p < 0.536

Los valores de F y p para las tres etapas de evaluación son los siguientes: F = 0.086 y p < 0.918 no encontrando significancia estadística.

HYDERGINA-PIRITINOL

RECUERDO LIBRE

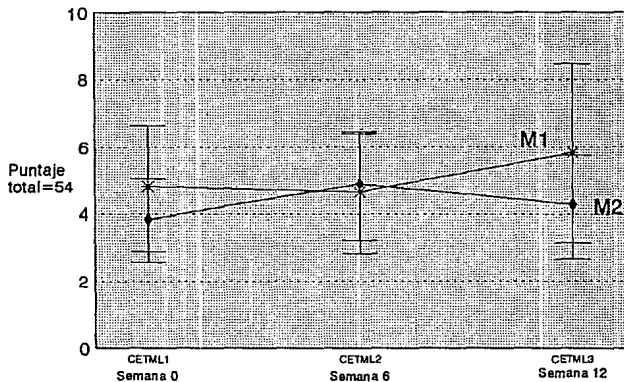


Figura 12: Puntajes promedio de la prueba de memoria de Spilich CETM (Contextual Effects Upon Text Memory and Recall) en su versión de Recuerdo Libre al inicio del estudio a las seis y a las doce semanas.

FASE DE RECUERDO APOYADO

En la figura 13 se aprecia que el grupo 1 obtiene un puntaje ligeramente inferior al del grupo 2 (6.25 vs. 6.47) al inicio del estudio. El puntaje disminuye a las seis semanas de evaluación (4.0) para mostrar una mejoría (7.25) por arriba de la observada en el grupo 2. Este grupo muestra una mejor ejecución inicial (6.47) que no se mantiene (5.62) debido a la progresión natural de la enfermedad que no se ve afectada significativamente por el esquema terapéutico. Ver Tabla 3.2 y Figura 13.

Tabla 3.2 Media, error estándar y valores de F y p (ANDEVA de un factor para cada etapa del estudio) de los puntajes obtenidos por ambos grupos (medicamento 1 y 2) en la subprueba de memoria con recuerdo apoyado (CETM apoyado) en las tres etapas de evaluación (semana 0, 6 y 12). El puntaje total de la prueba es 36 puntos.

Medicamento 1	Medicamento 2	CETM Apoyado 1
A1 \bar{x} = 6.25	A1 \bar{x} = 6.4737	F = 0.287
E.S. = 2.4057	E.S. = 2.1916	p < 0.595
A2 \bar{x} = 4.0	A2 \bar{x} = 5.625	CETM Apoyado 2
E.S. = 1.5371	E.S. = 2.8327	F = 0.005
A3 \bar{x} = 7.2509	A3 \bar{x} = 5.625	p < 0.943
E.S. = 3.5969	E.S. = 2.8327	CETM Apoyado 3
		F = 0.45
		p < 0.506

Los valores de F y p para las tres etapas de evaluación son los siguientes: F = 0.202 y p < 0.817 no encontrando significancia estadística.

HYDERGINA-PIRITINOL

RECUERDO APOYADO

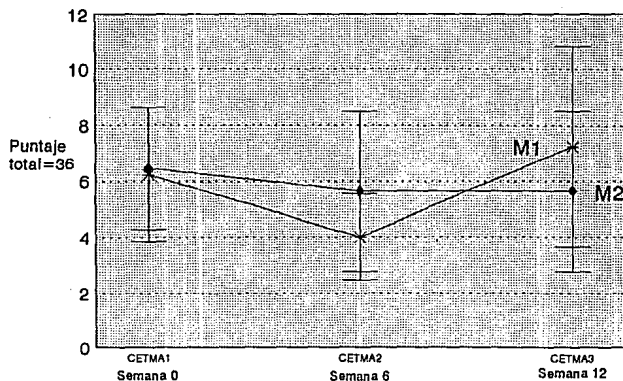


Figura 13: Puntajes promedio de la prueba de memoria de Spilich CETM (Contextual Effects Upon Text Memory and Recall) en su versión de Recuerdo Apoyado al inicio del estudio a las seis y a las doce semanas.

HYDERGINA-PIRITINOL

RECONOCIMIENTO

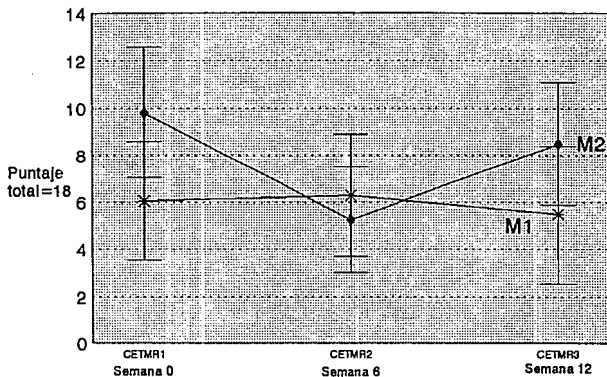


Figura 14: Puntajes promedio de la prueba de memoria de Spilich CETM (Contextual Effects Upon Text Memory and Recall) en su versión de Reconocimiento al inicio del estudio a las seis y a las doce semanas.

FASE DE MEMORIA DE RECONOCIMIENTO

La última fase de la evaluación muestra el diferencial en ejecución de las otras dos pruebas (recuerdo libre y apoyado) entre ambos grupos de estudio. El grupo 1 muestra un puntaje inicial inferior al grupo 2 (6.06 vs 9.84) y este puntaje se decrementa ligeramente a lo largo de todo el estudio. Por otra parte, el grupo 2 muestra una ejecución inicial superior al grupo 1 mostrando un decremento significativo a las seis semanas (5.25) que no alcanza su puntaje inicial hacia el fin del estudio (8.5). Los participantes obtienen los puntajes más elevados de todo el estudio ya que la función de seleccionar entre varias opciones ya conocidas es una tarea más sencilla que la de recordar ya sea con o sin contexto. Ver Tabla 3.3 y Figura 14.

Tabla 3.3 Media, error estándar y valores de *F* y *p* (ANDEVA de un factor para cada etapa del estudio) de los puntajes obtenidos por ambos grupos (medicamento 1 y 2) en la subprueba de memoria de reconocimiento (CETM reconocimiento) en las tres etapas de evaluación (semana 0, 6 y 12). El puntaje total de la prueba es 18 puntos.

Medicamento 1	Medicamento 2	CETM Reconocimiento 1
R1 \bar{x} = 6.0667	R1 \bar{x} = 9.8421	F = 0.38
E.S. = 2.5494	E.S. = 2.7891	p < 0.541
R2 \bar{x} = 6.3077	R2 \bar{x} = 5.25	CETM Reconocimiento 2
E.S. = 2.6224	E.S. = 2.2555	F = 0.348
R3 \bar{x} = 5.5.	R3 \bar{x} = 8.5	p < 0.559
E.S. = 2.9657	E.S. = 2.5791	CETM Reconocimiento 3
		F = 0.477
		p < 0.494

Los valores de F y p para las tres etapas de evaluación son los siguientes: $F = 0.45$ y $p < 0.639$ no encontrando significancia estadística.

ACTIVIDADES DE LA VIDA COTIDIANA

ESCALA DE VALORACIÓN GERIÁTRICA DE SANDOZ

Los resultados fueron los siguientes: el grupo 1 mostró una capacidad funcional en actividades cotidianas ligeramente inferior al grupo 2 (28 vs. 31) que se mantuvo estable a las 6 semanas de tratamiento y disminuyó su puntaje (25) al final del estudio. En el grupo que recibió el medicamento experimental podemos notar que de inicio mostró un puntaje más alto al del grupo 1 sugiriendo que se encontraba más conservado desde un punto de vista práctico (alimentarse, vestirse, tomar medicamentos, etc.) aún y cuando los estudios de imagen indicaron que era el grupo con el grado de atrofia generalizada mostrando una vez más la controversia que existe entre grado de atrofia cerebral y deterioro intelectual y funcional. En este grupo esperaríamos una ejecución más pobre, sin embargo se observa el fenómeno opuesto. Este grupo se igualó en puntaje al grupo 2 y finalmente la enfermedad progresó en la misma forma en ambos grupos de estudio. Ver Tabla 3.4 y Figura 15.

Cabe mencionar que dichas escalas subjetivas de valoración de síntomas frecuentemente se ven influenciadas por factores como disfunción cognoscitiva, trastornos afectivos y apatía, factores que se encontraban presentes en la muestra y que influyeron en el rendimiento de los participantes en las pruebas de memoria y en esta escala. La idea de complementar las pruebas neuropsicológicas con un examen de funcionalidad de los pacientes tiene como

HYDERGINA-PIRITINOL

ACTIVIDADES VIDA COTIDIANA

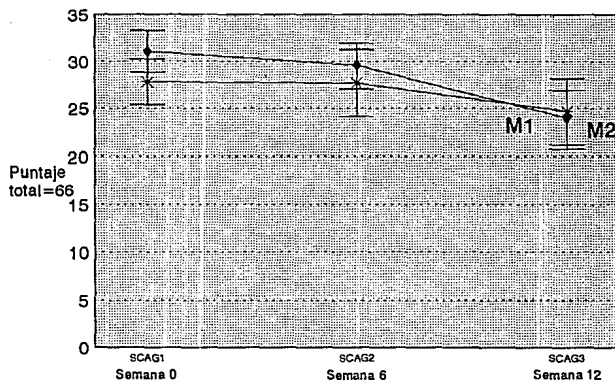


Figura 15: Puntajes promedio en la Escala de Actividades de la Vida Cotidiana (SCAG) al inicio del estudio, a las seis y doce semanas.

fin ofrecer información más objetiva de los efectos de los fármacos. Dicha meta se cumplió ya que observamos que el curso lento y progresivo de la DTA no se ve afectado por los medicamentos.

Tabla 3.4 *Media, error estándar y valores de F y p (ANDEVA de un factor para cada etapa del estudio) de los puntajes obtenidos por ambos grupos (medicamento 1 y 2) en la escala de actividades de la vida cotidiana en las tres etapas de evaluación (semana 0, 6 y 12). El puntaje total de la escala SCAG (Sandoz Geriatric Assessment Scale) es de 66 puntos.*

Medicamento 1	Medicamento 2	SCAG 1
SCAG 1 \bar{x} = 27.81	SCAG 1 \bar{x} = 31.00	F = 0.013
E.S. = 2.4379	E.S. = 2.25	p < 0.910
SCAG 2 \bar{x} = 27.71	SCAG 2 \bar{x} = 29.56	F = 0.464
E.S. = 3.6123	E.S. = 2.4026	p < 0.05
SCAG 3 \bar{x} = 24.77	SCAG 3 \bar{x} = 23.94	F = 0.323
E.S. = 3.4847	E.S. = 3.031	p < 0.573

Los valores de F y p para las tres etapas de evaluación son los siguientes: F = 1.995 y p < 0.145 no encontrando significancia estadística.

Tabla 3.5 *Resultados del ANDEVA de un factor (0,6,12) para cada grupo (M1 y M2) de las cuatro pruebas utilizadas. No se observa significancia estadística en los valores de F y p.*

PRUEBA	MEDICAMENTO 1	MEDICAMENTO 2
CETM Libre	F = 0.0920	F = 0.1331
	p < 0.9123	p < 0.8757
CETM Apoyado	F = 0.3920	F = 0.1384
	p < 0.6783	p < 0.8711
CETM Reconocimiento	F = 0.0220	F = 0.5283
	p < 0.9783	p < 0.5923
SCAG	F = 0.2864	F = 2.1093
	p < 0.7525	p < 0.1320

CAPÍTULO
IV

DISCUSIÓN

IV. DISCUSION

Diversos estudios sugieren que la principal alteración bioquímica en la DTA es una deficiencia en la transmisión colinérgica (Davis, 1980, Perry, 1961, Rossor, 1984). El cambio más constante y acentuado parece ser una reducción en la liberación de acetilcolina (Cummings, 1990). Esta deficiencia podría ser el sustrato en los déficits de memoria que se asocian al envejecimiento normal, y aquéllos que se exageran en la DTA, en la cual hay una pérdida de terminales nerviosas (Reisberg, 1983). Las alteraciones post-sinápticas en la respuesta colinérgica también podría contribuir al deterioro de memoria que se presenta durante el envejecimiento y la demencia.

El piritinol es uno de los primeros agentes encefalotrópicos que ha demostrado incrementar el nivel de AC cortical y cuerpo estriado al mismo tiempo que facilita la liberación neuronal de AC (Spilich, 1988). Este fármaco parece aumentar la captura de colina por el sistema de alta afinidad en cuerpo estriado y en hipocampo. Aunado a estos hallazgos experimentales, estudios clínicos han mostrado que el piritinol es un tratamiento efectivo para la demencia, especialmente en la mejoría de las funciones cognoscitivas (Freyan, 1951, Greiner, 1988, Reisberg, 1983, Hamouz, 1977, Hermann, 1986).

En el presente protocolo se comparó la eficacia del di-clorhidrato de piritinol y de la hydergina en la Demencia de Tipo Alzheimer. El piritinol es un fármaco con propiedades colinomiméticas que pertenece al grupo de los llamados "activadores cerebrales". Experimentos en animales han demostrado que éstos fármacos tienen acción selectiva sobre mecanismos integradores telencefálicos, promueven las transferencias interhemisféricas, protegen contra agentes amnésicos experimentales y modifican la neurotransmisión química principalmente las terminaciones gabaérgicas, colinérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas. Por otro lado, se ha visto que la hydergina tiene propiedades

de bloqueador alfa-adrenérgico además de que se le han atribuido múltiples efectos sobre el sistema dopaminérgico y sobre el sistema de AMP cíclico (Otero, 1988). En base a estos estudios clínicos y experimentales se justificó llevar a cabo un estudio comparativo con estos dos fármacos. Los resultados obtenidos una vez más, ilustran que la DTA constituye un reto terapéutico ya que al intentar definir esquemas racionales de tratamiento, los investigadores se encuentran con el dilema de una enfermedad del citoesqueleto celular que no responde significativamente a las intervenciones farmacológicas. En el presente trabajo no se encontraron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento de dos fármacos, uno cuya eficacia había sido reportada en la literatura (hydergina) y otro medicamento experimental (piritinol) lo que apoya la hipótesis anterior.

En Noviembre de 1992 la revista JAMA, el órgano oficial de la Asociación Médica Americana, publicó los resultados del estudio multicéntrico más reciente en DTA: la administración de un fármaco llamado Tacrina (tetrahydroaminocridina, THA) que se utilizó en Australia desde los años 40 y cuya actividad como colinomimético lo llevó a ser utilizado en ensayos clínicos con pacientes con DTA. En el editorial que acompañó dicho estudio, Small (1992) menciona varios aspectos que pudieran ser extrapolados a nuestra presente investigación. A continuación enumeraré los puntos que en mi opinión comparte la investigación biomédica de este tipo de trastornos: 1) la poca respuesta de los tratamientos farmacológicos en el tratamiento del deterioro cognoscitivo que caracteriza a la DTA, las fallas metodológicas que caracterizan la selección de pacientes para participar en estos estudios y, finalmente el punto más relevante para ésta investigación, 3) la baja sensibilidad de los instrumentos neuropsicológicos utilizados para valorar respuesta al tratamiento en pacientes con un espectro tan amplio de disfunción cognoscitiva.

Cambios Bioquímicos en la Enfermedad de Alzheimer Tratamientos Farmacológicos

Aún cuando se desconocen las causas de la DTA, los investigadores han logrado encontrar algunas claves que subyacen el proceso de muerte neuronal. Los cambios bioquímicos en esta enfermedad son importantes ya que son los responsables de las fallas de memoria y la demencia. Se ha visto que las células colinérgicas que participan en la memoria y el aprendizaje liberan un mensajero químico llamado acetilcolina el cual es un disparador de actividad en células vecinas a través de una cascada de millones de células. Por razones desconocidas, las personas con DTA pueden llegar a perder cerca del 80% de estas células colinérgicas en áreas cerebrales claves. Esta pérdida no explica, sin embargo, la causa de la enfermedad, que continúa siendo un misterio. Por otro lado, desde la revisión hecha por Bartus (1982) en la revista Science sobre la hipótesis colinérgica, se sabe que éstas anomalías bioquímicas no se limitan al sistema colinérgico y que, de hecho, existen múltiples sistemas de neurotransmisores involucrados en los procesos de memoria. Carlsson (1981) reporta resultados de exámenes post-mortem en pacientes con DTA que muestran decremento de dopamina en el sistema nigroestriado, norepinefrina en el hipocampo y monoaminas en varias áreas cerebrales

Mientras que algunos investigadores tratan de encontrar las causas de la enfermedad, los clínicos intentan explorar las posibilidades de tratamiento con fármacos. Debido a que la demencia en la enfermedad de Alzheimer se asocia a una reducción en las células colinérgicas, la mayoría de los esquemas terapéuticos tratan de evitar mayor pérdida de estas células. Otros tratamientos tienen como propósito lograr que las células colinérgicas que existen produzcan mayores cantidades de acetilcolina mediante la ingesta de un aminoácido

esencial que además es un suplemento vitamínico conocido (lecitina) ya que ésta contiene algunos de los compuestos que se encuentran presentes en la acetilcolina (lo anterior es semejante a los tratamientos que se ensayan en las enfermedades desmielinizantes como la Esclerosis Múltiple en donde los pacientes consumen una dieta que intenta regenerar la mielina destruida). Otras avenidas de tratamiento han intentado incrementar la frecuencia de producción de la acetilcolina más que modificar la cantidad que se produce o desarrollar un fármaco que sustituya a la acetilcolina. Todos los tratamientos que se han diseñado hasta ahora se han centrado en re abastecer al sistema colinérgico que se encuentra devastado. Esto ha llevado a algunos investigadores a preguntarse si no sería más indicado desarrollar tratamientos que interrumpieran el proceso de enfermedad antes de que las células se dañaran irreversiblemente.

Para lo anterior, se ha explorado el factor de crecimiento neural que es la proteína que se encarga de mantener el crecimiento, desarrollo y estado óptimo de las células nerviosas; sin embargo, no se han obtenido resultados concluyentes en estudios experimentales. La utilización de trasplanto de tejido neural, que hasta los estudios en enfermedad de Parkinson (EP) en 1982 podía parecer ciencia ficción, se ha aplicado al tratamiento de la DTA en el cual se utilizan implantes de células que contienen neuronas productoras de acetilcolina. Gage y Chen, de la Escuela de Medicina de la Universidad de California en la Jolla, concluyen que actualmente no existe evidencia que apoye la utilización de tejido neural en la DTA como herramienta terapéutica aún cuando sugieren que esta técnica se puede complementar con métodos de biología molecular para explorar nuevos tratamientos. (Gage, 1983) Los estudios hechos en pacientes con DTA de origen familiar sugieren que las anomalías en la proteína amiloide se asocian al desarrollo de los cambios

histopatológicos más característicos de la enfermedad que son las placas seniles y las madejas neurofibrilares y por lo tanto se asocian también a la presencia de demencia (Hyman, 1993). Se ha visto que el beta amiloide es una sustancia tóxica para las células nerviosas y puede producir su muerte; por otro lado, el grupo de trabajo de Denis Selkoe en la Universidad de Harvard ha trabajado con animales estudiando la proteína amiloide y una proteína llamada "sustancia P" (Selkoe, 1991) que parece evitar la interacción entre la proteína amiloide y las neuronas para de esta manera detener el proceso degenerativo. El estudio de las amiloidosis parece ofrecer una nueva conceptualización de la DTA brindando estrategias terapéuticas más eficientes.

Fallas Metodológicas

En 1986, Summers y cols., reportaron en el *New England Journal of Medicine* resultados "dramáticos" en un estudio doble ciego controlado de tacrina en 17 pacientes. Los críticos del estudio encontraron que la muestra era muy pequeña, los controles no habían sido seleccionados cuidadosamente, la metodología utilizada no era muy rigurosa y las conclusiones eran controversiales. A partir de este estudio algunos investigadores trataron de corroborar la mejoría clínica reportada por Summers incluyendo muestras más grandes de pacientes y los resultados fueron similares; se les cuestionó su selección de pacientes, el incrementar la dosis del medicamento en forma súbita, los períodos cortos de tratamiento y el no incluir un fase inicial de lavado (Stern, 1992). A excepción de este último punto, podríamos sugerir que el presente estudio cuenta con dichas limitaciones metodológicas. Existen dos posibilidades a discutir acerca de la muestra estudiada: (a) la heterogeneidad clínica de la DTA y (2) la etapa de la enfermedad en la que se encontraban.

Investigaciones acerca de la heterogeneidad de la DTA (Chui y cols., 1985, Mayeux y cols., 1985, Friedland y cols., 1988 y Ritchie y cols., 1992) han demostrado que dicha enfermedad no es una, sino varias enfermedades que presentan cuadros clínicos distintos, y características anatómicas y fisiológicas diferentes. La observación de que la DTA no es un síndrome unitario es importante en el campo de la farmacoterapia y en la evaluación neuropsicológica. La selección de pacientes debe de tomar en consideración esta variabilidad ya que puede haber sujetos que presenten una respuesta mas favorable al tratamiento y cuyas alteraciones neuropsicológicas pueden ser mejor evaluadas con un tipo de instrumento que con otro dependiendo del subgrupo. Mayeux distingue cuatro subgrupos: pacientes con una DTA benigna en donde la progresión es lenta, pacientes con mioclonías que presentan deterioro intelectual severo, mutismo frecuente y una edad de inicio más temprana; pacientes con alteraciones extrapiramidales similares al grupo anterior pero con síntomas psicóticos, y el paciente con un cuadro típico de DTA que involucra una progresión gradual de niveles intelectuales y funcionales pero sin características que lo distingan.

Por otro lado, la diferenciación de pacientes con DTA de acuerdo a la etapa de la enfermedad en la que se encuentran es también relevante en el campo de la farmacoterapia ya que los pacientes en etapas severas presentan menos probabilidad de responder a cualquier intervención. De acuerdo a la clasificación de Reisberg y Hughes(1983), los pacientes del presente estudio se encontraban en etapas moderadas. En nuestro medio es difícil evaluar con precisión la información que brinda el cuidador primario para poder ubicar al sujeto dentro de éstas etapas, por la falta de confiabilidad tanto del informador principal (cuidador primario o familiar más cercano) como del mismo paciente, cuya falta de introspección característica dificulta la tarea. Siendo el Instituto

Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) un centro de referencia para todo el país, es común encontrar pacientes que han sido vistos y tratados en otras instituciones años antes de que sean referidos al INNN. Este factor, aunado al grado de escolaridad bajo, medio socioeconómico rural o centros urbanos con condiciones de vida deficientes y falta de comprensión y difusión de este tipo de padecimientos, hacen que los pacientes sean detectados y enviados a tratamiento en etapas más avanzadas que las que frecuentemente se observan en otros países, donde la DTA ha llegado a adquirir proporciones de epidemia.

Nuestro estudio puntualiza la necesidad de seleccionar pacientes en etapas tempranas de la enfermedad para participar en ensayos terapéuticos ya que las etapas tardías se caracterizan por gran destrucción del tejido cerebral en donde obviamente se pueden esperar pocos resultados aún en el caso de que existieran fármacos que alteraran el curso natural de la DTA.

Evaluación Neuropsicológica

Las pruebas neuropsicológicas son quizá el instrumento clínico más útil para valorar a pacientes con DTA, para llevar a cabo investigación prospectiva de progresión de la enfermedad y para valorar cuantitativamente la posible respuesta a ensayos terapéuticos. Dichos estudios, sin embargo, se han abocado al estudio de pacientes en etapas tempranas e intermedias lo que torna necesario aplicar pruebas especialmente diseñadas para evaluar pacientes con cuadros más severos pero que aún mantienen ciertas habilidades.

Aun cuando el término demencia se utilizó originalmente para describir un cambio en el funcionamiento intelectual, la investigación sobre procesos

cognoscitivos del envejecimiento y la demencia se ha centrado en forma particular en los procesos de memoria. Las fallas de memoria son los síntomas que frecuentemente se asocian a un decremento en las habilidades que caracterizan tanto el envejecimiento normal como a la DTA. Existen una variedad de tipos de memoria y de fallas que se han descrito en estos pacientes. A continuación se describen los procesos de adquisición de memoria y cómo estos se alteran en las enfermedades demenciales. La información que se adquirió hace mucho tiempo se le conoce como "memoria remota", la "memoria reciente" se le conoce a la información que se adquirió hace meses, semanas o días. Estos conceptos de memoria a corto y a largo plazo fueron desarrollados durante la década de los sesenta y actualmente han sido reemplazados por una nueva tendencia en el estudio de memoria que trata de responder a la pregunta "¿Cómo se procesa la información y cómo se utiliza?". La teoría de procesamiento de información (Margolin, 1992) postula que la información que proviene del exterior es procesada por las vías sensoriales (visual, auditivo, táctil etc.) y se transmite a una unidad central de procesamiento. La memoria se almacena temporalmente en memoria a corto plazo (memoria primaria) y luego es enviada a un almacén a largo plazo (memoria secundaria) mediante un proceso conocido como "consolidación de memoria". El proceso de "evocación" de información del almacén a largo plazo puede hacer que la información se obtenga de este almacén en cualquier momento. Esta teoría es la que ha venido a revolucionar el campo de la neuropsicología creando la escuela de neuropsicología cognitiva (McCarthy, 1990). Estudios recientes hacen énfasis en las estrategias que los sujetos utilizan para consolidar y evocar la información, dichas estrategias son: codificación de la información, ensayos, mnemotecnia, búsqueda activa etc.). (Botwinick, 1977).

Recuerdo y memoria de reconocimiento: la pregunta sobre si el envejecimiento normal y la demencia se caracterizan por un déficit específico en la consolidación y/o la evocación de información ha tratado de encontrar respuesta en los experimentos en los que se les pide a los sujetos que recuerden lo que han aprendido durante un ensayo o se les pide que reconozcan la información memorizada de entre varias alternativas. Este mismo procedimiento fue el que se utilizó en la presente investigación y se encontró que la memoria de evocación mostró mayor deterioro que la función de reconocimiento apoyando la teoría de que existe un déficit de evocación en el envejecimiento que se amplifica en los pacientes con DTA.

Memoria sensorial: La primera etapa en el procesamiento de información que posteriormente da lugar a la formación de memorias es de naturaleza perceptual. En sujetos normales esta primera etapa dura varios cientos de milí segundos tanto en la modalidad auditiva (memoria ecoica) como visual (memoria icónica). Botwinick sugiere que los pacientes con DTA muestran una alteración en la memoria sensorial ya que la exposición al estímulo se debe aumentar para que logren consolidar la información. Este tipo de experimentos es difícil llevar a cabo en población de sujetos demenciados ya que su atención y su susceptibilidad a la interferencia se encuentran aumentadas en forma importante, lo que pudimos corroborar durante la ejecución de nuestros pacientes.

Memoria a corto plazo o memoria primaria: la segunda etapa es también temporal, dura varios segundos y se conoce como "memoria de trabajo". La memoria a corto plazo es un almacén temporal en donde se organiza la información (Craik, 1977).

Memoria a largo plazo (memoria secundaria): Para llevar a cabo una consolidación eficiente y la información se mantenga en memoria a largo plazo,

es necesario que se organice el estímulo que se va a almacenar. Esto se logra mediante estrategias de codificación que son las que se encontraban alteradas en los pacientes estudiados. Esto se ha explicado con base en la incapacidad de los pacientes de manipular y organizar la información, de utilizar claves mnemotécnicas que son importantes para la consolidación.

Solución de problemas: La ejecución deficiente que se observó en la muestra estudiada se puede atribuir no sólo a alteraciones en los procesos de memoria sino a fallas en la solución de problemas. Se mencionó anteriormente que se les explicó a los pacientes las instrucciones de las pruebas y que sin embargo no pudieron entenderlas. Desde un punto de vista neuropsicológico se ha visto que los pacientes con cuadros demenciales presentan poca flexibilidad en la capacidad de abandonar un procedimiento de selección aun cuando se dan cuenta que este ya no es eficiente (Heglin, 1956). Por otro lado presentan problemas al cambiar conceptos, no logran hacer un uso adecuado de las claves que se les ofrecen y finalmente presentan dificultad para diferenciar entre la información relevante y la irrelevante. Todo esto indica un déficit primario en la planeación, control y evaluación de la conducta en la que participa la corteza frontal.

La disfunción de memoria en la DTA se ha identificado como el síntoma cardinal, sin embargo, existe controversia en cuanto a la naturaleza de este déficit. Miller (1971) propone que la incapacidad para recordar listas de palabras representa un índice acelerado de olvido en pacientes con Alzheimer. La ejecución de los pacientes en el subtest de dígitos del WAIS se ha reportado como una alteración en la memoria a corto plazo. Independientemente del déficit que presenten, es indudable que la ejecución neuropsicológica de éstos pacientes involucra diferentes aspectos como memoria primaria, secundaria, aprendizaje verbal y no verbal, memoria episódica y memoria para eventos

remotos (Saxton, 1989). A diferencia de algunos estados amnésicos de los ancianos, la DTA parece abarcar en forma global la capacidad de procesar información. Kazniak (1986) caracteriza dichas alteraciones como alteraciones severas en la memoria episódica (memoria para eventos específicos) las cuales se han atribuido a procesos deficientes de codificación y a una sensibilidad incrementada a la interferencia proactiva (es decir, al efecto del material aprendido previamente) y a un índice acelerado de olvido. Además, los pacientes con DTA muestran deficiencias importantes en la memoria semántica que incluye fallas de denominación y dificultad para generar listas de palabras (ej. listas de animales) de categorías abstractas. Todo lo anterior se ha asociado a una disfunción en la estructura jerárquica del conocimiento semántico. (Jolles, 1983)

Finalmente, la investigación neuropsicológica en envejecimiento y demencia se ha centrado en los procesos de memoria aun cuando el presente estudio ilustra la necesidad de investigar otras funciones cognitivas como procesamiento de información, lenguaje, percepción, solución de problemas y codificación que participan en un padecimiento tan complejo como la demencia de tipo Alzheimer.

CAPÍTULO
V

CONCLUSIÓN

V. CONCLUSIONES

La DTA no cuenta con un medicamento similar a la levodopa en la Enfermedad de Parkinson, por lo que el tratamiento a la fecha continúa siendo paliativo. No se conocen medicamentos que alteren el curso natural de la enfermedad o que afecten los síntomas primarios (memoria, cognición, lenguaje). Sin embargo existe un aspecto muy importante en la DTA que son los síntomas secundarios o alteraciones conductuales que afectan del 10 al 40% de los pacientes (Cummings, 1992); en su mayoría son síntomas psicóticos, depresión y alteraciones del sueño. Los síntomas psicóticos en la DTA incluyen delirios y alucinaciones los cuales pueden responder eficazmente al tratamiento farmacológico. Rovner, (1989) examinó 144 pacientes con diagnóstico de DTA probable y encontró que el 17% de su muestra cumplía con criterios de depresión mayor de acuerdo al DSM-III-R (descartó la posibilidad de cuadros de pseudo-demencia depresiva). Las implicaciones de éstos hallazgos tienen repercusión en varias áreas de la vida del paciente con DTA.

La depresión se asocia a mayor deterioro cognoscitivo y a mayor incapacidad en las actividades diarias. La prevalencia de depresión citada por Rovner (17%) es mayor a la encontrada por Griffiths y cols., (1987) en una muestra de 200 pacientes. Griffiths reporta una prevalencia global del 13% y encuentra mayor frecuencia de depresión en mujeres que en hombres. Al igual que con los síntomas psicóticos, la depresión responde adecuadamente al manejo farmacológico. Finalmente los trastornos del sueño que se observan en éstos pacientes incluyen sueño fragmentado (el paciente duerme durante períodos breves de tiempo) pero a diferencia de los dos síntomas antes mencionados, las alteraciones de sueño presentan un problema de manejo mayor ya que frecuentemente los pacientes desarrollan tolerancia a los medicamentos prescritos y sus efectos secundarios pueden agravar el deterioro

cognoscitivo. Se ha propuesto un manejo conductual en estos pacientes dando indicaciones al cuidador primario para que evite que el paciente tome siestas durante el día, no ingiera líquidos antes de dormir que lo hagan despertarse y que establezca una rutina bien establecida de hábitos de sueño.

Mientras esperamos la llegada de los tratamientos que prevengan o retarden la DTA, una opción viable puede ser aplicar esquemas de tratamiento para los síntomas asociados y desarrollar estrategias de manejo en el hogar. Se requiere de un enfoque multidisciplinario que integre a los miembros de la familia en un cuidado humanitario y que se diseñe con base en las necesidades que son únicas a cada paciente. El cuidador primario debe intervenir en la evaluación de cualquier medicamento que se le dé al paciente con DTA. La adherencia al tratamiento y el análisis subjetivo de la efectividad del medicamento se encuentra en manos del cuidador primario ya que frecuentemente los pacientes no pueden decirle al médico cómo se sienten debido a la naturaleza de la enfermedad. En 1979 JAMA publicó un reporte breve titulado "El cuidado del paciente demenciado puede estar en manos de la familia" (Elliot, 1979); Las conclusiones del autor son las mismas que se están tratando de implementar 15 años después. El autor considera que sólo la familia puede ofrecer un cuidado de calidad lo que es especialmente cierto en un país que tiende a mantener a su población senil en instituciones o centros de cuidados crónicos, sin embargo, el autor hace hincapié en que la opción de institucionalizar a un paciente no se puede descartar en aquellos casos en que los cuidadores primarios están llegando a la etapa senil o cuando las alteraciones conductuales llegan a ser muy destructivas dentro de un núcleo familiar. Finalmente, el crecimiento exponencial de los Grupos de Apoyo para familiares de pacientes con DTA es un indicador del efecto que este tipo de alteraciones tienen dentro de una familia. Baumgarten (1992) estima que por

cada paciente que padece de DTA, cerca de tres miembros cercanos de una familia se ven involucrados en la tarea de cuidarlo. Los factores de estrés que se han propuesto para este tipo de enfermedades son: la novedad, falta de predictibilidad y la duración de la enfermedad que son casi imposibles de determinar (Cohen, 1988). La creatividad para desarrollar estrategias de manejo ha llevado a los expertos a diseñar programas como la terapia con perros (Rogers, 1993) encontrando que los pacientes que participan en dichos programas muestran mejoría en problemas de conducta, decremento de la ansiedad, y mejoran la calidad de sus interacciones sociales lo que demuestra la eficacia terapéutica de este tipo de esfuerzos.

La Demencia de Tipo Alzheimer en nuestro país pronto se convertirá en la enfermedad más frecuente de las personas de la tercera edad de la vida. Las consecuencias de esto desde el punto de vista médico, social, familiar y laboral son de enormes dimensiones. Con base en lo anterior, cualquier esfuerzo por conocer la enfermedad y mitigarla, seguramente aportará beneficios importantes. Por el momento, el presente estudio señala que los fármacos existentes no afectan sustancialmente el curso de la enfermedad y desde luego no cumplen con los objetivos costo-beneficio. Por otro lado, este estudio también demuestra la sensibilidad y confiabilidad de las pruebas neuropsicológicas para medir el grado de severidad y cuantificar en forma longitudinal el posible beneficio de cualquier intervención terapéutica, sea esta farmacológica o psicoterapéutica. Por el momento, a pesar de no contar con los recursos farmacológicos que modifiquen favorablemente el curso de la enfermedad, si sabemos del enorme beneficio de las intervenciones psicosociales como los Grupos de Apoyo y el entrenamiento óptimo de los cuidadores primarios el cual produce un indudable beneficio para mitigar el sufrimiento personal que siempre se asocia con esta devastadora enfermedad.

CAPÍTULO
VI

BIBLIOGRAFÍA

VI. BIBLIOGRAFIA

- Albert & Kaplan. Organic Implications of Neuropsychological Deficits in the Elderly, en Orsini's & Van Gorp, The Neuropsychology Casebook, Springer-Verlag, 1988.
- Alexopoulos, G y cols., Cornell Scale for Depression in Dementia, Biol. Psychiatry, 23 : 271-284, 1988.
- Alonso, E. y cols., Genetic linkage evidence for familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. Science, 258: 668-671, 1992.
- Amaducci, L.A. y cols., Origin of the distinction between Alzheimer disease and senile dementia: how history can clarify nosology, Neurology, 36: 1497-1499, 1986.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Revised. Third Edition, Washington DC. American Psychiatric Association, 1987.
- Anthony, J.C. y cols., Limits of the MMSE as a screening test for dementia and delirium among hospital patients, Psychol. Med, 12: 397-408, 1982.
- Applegate, W. B. y cols., Instruments For The Functional Assessment of Older Patients, The New England Journal of Medicine, 322: 17, 1207-1214 1988.
- Aronson, M.K. (Ed) Understanding Alzheimer's disease, Ch Scribner's Sons, 1988.
- Backman, L. Plasticity of memory functioning normal aging and Alzheimer's disease. Section of Psychology, Stockholm Gerontology Research Center.
- Ban, T. Psychopharmacology for the Aged, S. Karger, Basel, 1980 en Spiegel, R, 1981.
- Ban. T.A. Psychometric tests evaluation of brain pathology responsive to drugs, Geriatrics, 25: 142-147, 1970.
- Bartus, R.T. y cols., The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction, Science, 217 : 408-417, 1982.
- Baumgarten, M, Battista, R, Infante-Rivard, C, Hanley, J, Becker, R & Gauthier, S. The psychological and physical health of family members caring for an elderly person with dementia. J. Cl. Epidemiol. 45: 1, 61-70, 1992.
- Bayles, K. Age at Onset of Alzheimer's Disease. Relation to Language Dysfunction, Arch Neurol 48: 155-159, 1991.
- Becker, J.T y cols., Neuropsychological function in Alzheimer's disease. Pattern of impairment and rates of progression, Arch Neurol, 45: 263-268, 1988.
- Benton, A.L. y cols., Contributions to Neuropsychological Assessment, Oxford University Press, 1983.
- Benton, A. The Revised Visual Retention Test (4th ed). New York: Psychological Corporation. 1974.
- Blessed, G., Tomlinson, B.E., The association between quantitative measures of dementia and senile change in the cerebral gray matter of elderly subjects, British Journal of Psychiatry, 114: 797-811, 1968.

- Bolla, K.I. y cols., Memory Complaints in Older Adults Fact or Fiction, Arch Neurol 48: 61-64, 1991.
- Boller, F y cols., Recording neurological signs and symptoms in Alzheimer disease, Journal of Alzheimer disease Care and Research, 2 : 19-22 en Katchaturian, Z.S (Ed) 1989.
- Boll T.J. & Filskov, S.B. (Ed) Handbook of clinical neuropsychology, Wiley Interscience, 1981.
- Botwinick, J. Neuropsychology of Aging. en Filskov SB & Boll TJ (Ed). Handbook Of Clinical Neuropsychology. Wiley, 1981.
- Buschke, H, Fuld, P.A., Evaluating storage, retention and retrieval in disordered memory and learning, Neurology, 11: 1019-1025, 1974.
- Caine, E.D. Pseudo dementia: current concepts and future directions, Arch General Psychiatr, 38: 1359-1364, 1981.
- Candy, J.M. y cols., Aluminosilicates and Senile Plaque Formation in Alzheimer's Disease, The Lancet, 354: 15, 1986.
- Carlsson, A Changes in Neurotransmitter Systems in the Aging Brain and Alzheimer's Disease en Strategies for the Development of an Effective Treatment for Senile Dementia, T. Crook, S. Gershon (Ed) Mark Powley , 1981.
- Christensen, A.L. Luria's Neuropsychological Investigation Copenhagen : Munksgaard.
- Chui Chang H, Lee Teng E, Henderson, V, Moy, A. Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer type. Neurology 35: 1544- 550, 1985.-
- Chui Chang, H. Dementia. A Review Emphasizing Clinicopathologic Correlation and Brain-Behavior Relationships, Arch. Neurol. 46: 806-812, 1989
- Cohen, G y cols., Memory for Discourse in Old Age, Cognitive Psychology, 11: 412-429, 1979.
- Cohen, G.D., Senile dementia of the Alzheimer type: nature of the disorder, Crook T, Gershon, S (Ed): Strategies for the development of an effective treatment for senile dementia, Powley , 1981.
- Cohen, D, Eisdorfer, C. Depression in Family Members Caring for a Relative with Alzheimer's Disease. American Geriatrics Society 36: 885-889, 1988
- Constantides, J, Garrone G, de Ajurriaguerra, J :L'hérédité des demences de l'age avancé. Encephale, 51: 301-344, 1962.
- Cooper, A. y cols., A Placebo-Controlled Study of Encephabol in Dementia. Pharmatherapeutica, 2: 317-323, 1980.
- Craik, FI. Age Differences in Human Memory. : Birren, JE & Schaie KW (Ed). Handbook of the Psychology of Aging, Van Nostrand, 1977.
- Crook, T y cols., Utility of digit recall tests for assessing memory in the aged, J. Consult. Clin. Psychol., 48 : 228-233, 1980.
- Crook, T, Ferris, S, Gilbert, J. The misplaced object task: a brief test for memory dysfunction in the aged. J. Am. Geriatrics Soc. 27: 284-287, 1979.
- Crook, T, Bartus, R y cols., Treatment Development Strategies for Alzheimer's Disease, Mark Powley Associates, 1986.

- Crookes, T.G. Indices of early dementia on WAIS, *Psychol Reports*, 47: 228-233, 1974.
- Cummings, J.L. y cols., *Dementia : A Clinical Approach*, Butterworths, 1992.
- Cummings., J.L. y cols., *Subcortical Dementia. Review of an Emerging Concept*, *Arch Neurol*, 21: 1984.
- Cummings., J.L. (Ed) *Alzheimer's Disease. Treatment and Long Term Management*. Marcel Dekker, 1990.
- Davies, P. Neurotransmitter related enzymes in senile dementia of the Alzheimer's type, *Brain Res.* 171 : 319-327, 1979.
- Davis, K.L. y cols., *Cholinomimetics and memory : the effect of choline chloride*, *Arch Neurol*, 39 : 49, 1980.
- DeLeon M.J. y cols., *Computed Tomography in evaluations of brain-behavior relationships in senile dementia of the Alzheimer's Type*, *Neurobiol Aging*, 1: 69-79, 1980.
- DeLeon, M.J. y cols., *Positron emission tomographic studies of aging and Alzheimer's disease*. *Am. J. Neuroradiol.* 4: 568-571, 1983.
- DeLeon, M.J. *Computed Tomography Studies in Alzheimer's dementia en Reisberg, B (Ed) Alzheimer disease*, The Free Press, 1983.
- DeRenzi, E y cols., *The Token Test: A sensitive test to detect disturbances in aphasics*. *Brain*, 1962.
- Drachman, D. y cols., *Prognosis in Alzheimer's Disease. How far Instead of "how fast" better predicts the outcome of the disease*, *Arch Neurol* 47:1990.
- Drachman, D.A. y cols., *Human memory and the cholinergic system: a relationship to aging ?* *Arch Neurol*, 30 : 113-121, 1974.
- Eisdorfer, C & Cohen D, *Diagnostic Criteria for Primary Neuronal Degeneration of the Alzheimer's Type*. *The Journal of Family Practice*, vol. 11 No. 4 : 553-557, 1980.
- Elliot, J. *Care for the demented: it may be up to the family (Medical News)* *JAMA* 241: 3, 1979.
- Eslinger, P.J, Damasio, A. y cols., *Neuropsychologic Detection of Abnormal Mental Decline in Older Persons*, *JAMA*, 253: 5, 670-674, 1985
- Eslinger, P.J. & Benton, A.L., *Visuoperceptual performance in aging and dementia: clinical and theoretical implications*, *J. Cl. Neuropsychol*, 5 : 213.220, 1983.
- Farlow, M, Gracon, S, Hershey, A, Lewis, K, Sadowsky, C, Dolan, A *Controlled Trial of Tacrine in Alzheimer's Disease*. *JAMA*, 268: 18, 2523-2529. 1992.
- Fillenbaum, G.G., y cols., *A comparison of two screening tests in Alzheimer's Disease: the correlation and reliability of the Mini-Mental State Examination and the Modified Blessed Test*, *Arch Neurol* 44: 924-927, 1989.
- Filley, C.M. y cols., *Education provides no protection against Alzheimer's disease*, *Neurology*, 35 : 1781-1784, 1985.
- Fischer, P y cols. *Depression in Dementia of the Alzheimer Type and Multi-Infarct-Dementia*, *Am J Psychiatry*, 147 : 1484-1487, 1990.

- Folstein, M.F. y cols., Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *Journal of Psychiatric Research*, 12 : 189-198, 1975
- Forette, F y cols., Reliability of Clinical Criteria for the Diagnosis of Dementia, *Arch Neurol* 46: 646-648, 1989.
- Fox, J.H. y cols., The use of computerized tomography in the diagnosis of senile dementia, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*, 38 : 948-953, 1975
- Friedland, R. Alzheimer Disease: Clinical and Biological Heterogeneity. *Annals of Internal Medicine*. 109: 293-311, 1988.
- Freyhan, F.A., y cols., Cerebral Blood Flow and Metabolism in Psychoses and Senility, *Journal of Nervous and Mental Disease*, 113 : 449-459, 1951.
- Fuld, P.A. Psychometric Differentiation of the Dementias: An Overview, en Reisberg, B (Ed) *Alzheimer's Disease*, The Free Press, 201-211 1986 .
- Fuld, P.A. The Fuld Object Memory Evaluation. Stoelting Instrument Co., 1350 S. Kostner Avenue, Chicago, Illinois, 1981.
- Gage, FH, Chen, K. Neural transplants: prospects for Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 5: 94-99, 1992.
- Gardner, R y cols., Mattis Dementia Rating Scale : Internal reliability study using a diffusely impaired population, *J.Clinic. Neuropsychol*, 3: 271-275, 1981.
- Gasca, T (Ed) *The Essential Brain. Current Topics in Science and Medicine*. Merck, 1990.
- Greer, H.E. y cols., Biochemical Models for the study of the mechanism of action of an encephalotropic drug, 1988.
- Griffiths, RA, Good, W.R, Watson, N.P., O'Donnell, HF, Fell, PJ & Shakespeare, KM. Depression, Dementia and Disability in the elderly. *British Journal of Psychiatry*. 150: 482-493, 1987.
- Hachinski, V y cols., Multi-Infarct dementia, a cause of mental deterioration in the elderly, *Lancet*, 2 : 207-210, 1974.
- Hachinski, V. A. y cols., Cerebral blood flow in dementia, *Arch Neurol*, 32: 632-637, 1975.
- Hamouz, W. The use of pyritinol in patients with moderate to severe organic psycho syndrome. *Pharmatherapeutica*, 1: 398-403, 1977.
- Harris, R. Genetics of Alzheimer's disease, *Br Med J* 284: 1065-1066, 1982.
- Haxby, J.V. y cols., Longitudinal Study of Cerebral Metabolic Asymmetries and Associated Neuropsychological Patterns Early Dementia of the Alzheimer Type, *Arch Neurol* vol. 47, , 753-760, July 1990.
- Heglin, HJ. Problem solving set in different age groups. *J. Gerontol*. 11:310-317, 1956
- Heikala, E.L. y cols., Different Patterns of cognitive decline related to normal or deteriorating EEG a 3 year follow-up study of patients with Alzheimer's disease, *Neurology* 41 : 528-532, 1991.
- Hermann, F y cols., Contribution to the search for vigilance indicative EEG variables. Results of a controlled, double blind study with pyritinol in elderly patients with symptoms of mental dysfunction *Pharmacopsychiatry* 19, 75-83, 1986.

- Heston, L. Dementia. W.H. Freeman & co., 1983.
- Heston, L.L. Alzheimer's disease, trisomy 21 and myeloproliferative disorders : Associations suggesting a genetic diathesis, Science, 196 : 322-323, 1976.
- Heyman, A, Wilkinson, BJ, Hurwitz, MJ, Helms CS, Haynes CM, Utley, Gwyther LP. Early-onset Alzheimer's disease. Neurology, 37, pp-980-984. June 1987
- Homer, A.C. Diagnosing dementia : Do we get it right ? BMJ, 297: 894-896, 1988.
- Huber, S.J. y cols., Neuropsychological Differences Between the Dementias of Alzheimer's and Parkinson's Disease, Arch Neurol vol. 46, 1287-1291, 1989.
- Hughes, C.P. y cols., A new clinical scale for the staging of dementia. British Journal of Psychiatry, 140 : 566-572, 1982
- Hyman, B.T. y cols., Memory-related neural systems in Alzheimer's disease: An anatomic study, Neurology 40 : 1721-1730, 1990.
- Hyman, BT, Tanzi, R. Amyloid, dementia and Alzheimer's disease. Current Opinion in Neurology and Neurosurgery, 5: 88-93, 1992
- Janke, W & cols., Psychological methods for the Assessment of performance and emotionality in elderly patients en Bergener, M. & Reisberg, B (Ed) Diagnosis and Treatment of Senile Dementia, Springer-Verlag, 1989.
- Jolles, J & Hijman R, The Neuropsychology of Aging and Dementia en Gispens W.H. (Ed) Aging of the Brain, Elsevier, 1983.
- Kahn, R.L. Brief objective measures for the determination of mental status in the aged, Am J Psychiatry, 117: 326-328, 1960.
- Kaplan, E.F. y cols., The Boston Naming Test. E. Kaplan & H. Goodglass, 1978.
- Kazniak, AW. The Neuropsychology of Dementia en Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric Disorders edited by Grant I. & Adams K. Oxford University Press. pp. 172-221, 1986
- Katzman, R. Alzheimer's Disease. The New England Journal of Medicine. vol. 314, no. 15, 964-975, 1986.
- Khachaturian, Z.S, Diagnosis of Alzheimer disease, Arch Neurol, 42 : 1097-1105, 1985.
- Khachaturian, Z.S. y cols., Classification and Diagnosis of Alzheimer's disease. An International Perspective WHO, Hogfrefre & Huber , 1989.
- Kiernan, R.J. y cols., The neurobehavioral cognitive status examination: A brief but differentiated approach to cognitive Assessment, Ann Internal Medicine, 107 : 481-485, 1987.
- Klatzo, I y cols., Experimental production of neurofibrillary degeneration. I. Light microscopic observations, J Neuropathol Exp Neurol, 24 : 148-163, 1965.
- Klein, L.E. y cols., Diagnosing dementia : Univariate and multivariate analyses of the Mental State Examination, J. Am Geriatr Soc., 33 : 483-488, 1985.
- Knotek, P. C. y cols., Response Consistency on a Semantic Memory Task in Persons with Dementia of the Alzheimer Type, Brain and Language, 38 : 464-475, 1990.
- Kokmen, y cols., A short test of mental status: Description and preliminary results, Mayo Clinic Proceedings, 62: 281-288, 1989.

- Kral, V.A. Benign Senescent Forgetfulness, *Aging*, 7: 46-51, 1978.
- Kral, V.A. The relationship between senile dementia of the Alzheimer type and depression, *Canad. J. Psychiatr.*, 28 : 304-306, 1983.
- Kukull, W.A y cols., The validity of 3 clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neurology*, 40: 1364-1369, 1990.
- Kukull, W.A. y cols., Inter-rater reliability for Alzheimer's disease diagnosis, *Neurology* 40: 257-260, 1990.
- Lecher, H & Meyer J.S. (Ed) *Cerebrovascular disease : Research and clinical management*, Elsevier Science Pub. 1986.
- Lezak, M. *Neuropsychological Assessment* 2nd. ed. Oxford University Press, 1983.
- Luria A.R. *Higher Cortical Functions in Man*, Basic Books, 1966.
- Maletta, G.J y cols., (Ed), *The Aging Nervous System*, Praeger 1980.
- Margolin, D.I. *Cognitive Neuropsychology in Clinical Practice*. Oxford University Press. 1992.
- Mattis, S. Mental Status Examination for organic mental syndrome in the elderly patient en Bellack, R, Karasu (Ed) *Geriatric Psychiatry*, Grunne & Stratton, 77-121, 1976.
- Mayeux, R., Stern, Y, Spanton, S. Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type: Evidence of subgroups, *Neurology*, 35: 453-461, 1985
- McAllister, T.W., Overview : pseudo dementia. *Am J Psychiatr* 140 : 528-533, 1983.
- McCarthy, R & Warrington, E. *Cognitive Neuropsychology. A Clinical Introduction*. Academic Press, 1990.
- McGlone, J. y cols., Screening for Early Dementia Using Memory Complaints from Patients and Relatives, *Arch Neurol* vol. 47 , 1189-1193, Nov. 1990.
- McKhann, G, Drachman, D y cols., Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34: 939-944, 1989.
- Meltzer, H (Ed). *Psychopharmacology. The Third Generation in Progress*. Raven Press, 1987.
- Meyer, JS, Marshall, J, Toole, J. *Vascular and Multi-infarct Dementia*. Futura Pub. Co, 1988.
- Miller E. On the nature of the memory disorder in presenile dementia. *Neuropsychologia*. 9:75-81, 1971 en Orsini & Van Gorp's *New Developments in Neuropsychological Assessment*. Saunders & Co. 1989.
- Morris, J.C. y cols., The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) Part. I. Clinical and Neuropsychological Assessment of Alzheimer's disease, *Neurology*, 39: 1159-1165, 1989.
- Mortimer, JA, Schumann LM, French LR. (Ed) *Epidemiology of Dementing Illness*. New York, Oxford University Press, 1989.
- Neary, D. Non Alzheimer's disease forms of cerebral atrophy (editorial), *Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 53: 929-931, 1990

- Olafsson, K y cols., The GBS scale in multi-infarct dementia and senile dementia of the Alzheimer type, *Acta Psychiatr Scand*, 79 : 94-97, 1989.
- Osterrieth, P.A. Le test de copie d'une figure complexe, *Archives de Psychologie* 30: 206-356, 1944 en Lezak, M. *Neuropsychological Assessment*, 1983.
- Otero, E. y cols., Un Activador Cerebral ? *Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría*. vol. 28, num. I-IV, 1988.
- Patterson, J.V. y cols., Average Evoked Potentials in dementia en Reisberg, B (Ed) *Alzheimer's disease*, The Free Press, 1983.
- Perl, D, Gajdusek, D.C. Intranuclear Aluminum Accumulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinsonism-Dementia of Guam, *Science*, vol. 217, 1053-1055, 1982.
- Perry E.K. , Perry R.H. y cols., Necropsy evidence of central cholinergic deficits in dementia, *Lancet*, 1: 189, 1977.
- Perry, E.K. The Cholinergic Hypothesis ten years on, *Br Med Bull*, 42 : 63-69, 1986.
- Perry, E.K. y cols., Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental tests scores in senile dementia, *Br Med J*, 2: 1457-1459, 1978.
- Petry, S, Cummings, J, Hill, MA & Shapiro, J. Personality Alterations in Dementia of the Alzheimer Type. *Arch Neurol*. 45: 1187-1190, 1988.
- Pirozzolo, F.J (Ed) *Clinics in Geriatric Medicine*, W.B. Saunders, 1989.
- Plum, F. Dementia: An approaching epidemic, *Nature* 279: 372-373, 1979.
- Rabins, P.V. y cols., The impact of dementia on the family, *JAMA*, 249 : 333-335, 1982.
- Raven, J.C *Guide to Using the Colored Progressive Matrices*. H.K. Lewis :1965
- Reisberg, B y cols., The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia, *American Journal of Psychiatry* 139: 1136-1139, 1982.
- Reisberg, B y cols., The Brief Cognitive Rating Scale (BCRS), *Psychopharmacology Bulletin* 24 : 629-636, 1988.
- Reisberg, B. Alzheimer's disease : the clinical syndrome, diagnostic and etiologic importance.
- Reisberg, B. y cols., Senile dementia of the Alzheimer type: diagnostic and differential diagnostic features with special reference to functional assessment staging, en J, Traber and W.H. Gispen (Ed) *Senile Dementia of the Alzheimer Type* (vol. 2) Springer-Verlag, 1985.
- Reitan, R.M. *Clinical Neuropsychology: Current Status and Applications*, Wiley : 1974.
- Ritchie, K, Touchon, J. Heterogeneity in Senile Dementia of the Alzheimer type: Individual Differences, Progressive Deterioration or Clinical Subtypes ?. *L. Cl. Epidemiol.* vol. 45, no.12, 1391-1398, 1992.
- Rogers, A. Looking after Alzheimer's victims. *Lancet* vol.341: may 8, p. 1209 1993
- Roman, G. y cols., Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINCDS-AIREN International Workshop, *Neurology*, 43: 250-260, 1993.

- Rosen, W.G. y cols., A new rating scale for Alzheimer's disease, *Am J Psychiatr* 141: 1356-1364, 1984.
- Rossor, M.N. Dementia, *Lancet*, 1200-1204, 1982.
- Rovner, B.W., Broadhead, J, Spencer, M, Carson, K & Folstein, M. Depression and Alzheimer's Disease, *Am J Psychiatry*, 146 : 353-355, 1989.
- Sandman, P.O. Is good care the best treatment for the Alzheimer patient ? Department of Geriatric Medicine and Nursing Care, University of Umea-90187 Umea, Sweden.
- Sandoz Pharmaceuticals. The Human Animal Bond. A life affirming connection. (Booklet).
- Saxton, J y cols., An assessment device for the severely demented patient. *J. Cl. Exp. Neuropsychology*, 10 : 62, 1988.
- Selkoe, D.J. Amyloid Protein and Alzheimer's Disease. *Scientific American*. 40-47, Nov. 1991.
- Shader, R.I. y cols., A new scale for clinical assessment (SCAG), *J. Am. Geriatr. Soc.*, 22 : 107-113, 1974.
- Sherrard, D.J. Aluminum - Much Ado About Something, *The New England Journal of Medicine*, 558. Feb. 21, 1991.
- Sjögren, T, Sjögren, H, Lindgren, AGH: Morbus Alzheimer und Morbus Pick. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl*, 81: 1-152, 1952.
- Small, G. Tacrine for treating Alzheimer's Disease. (Editorial) *JAMA*, vol. 268, no 18, 2523-2529, 1992.
- Spiegel, R y cols., *Psychopharmacology An Introduction*. John Wiley & Sons, 1981.
- Spilich, G.J. Contextual effects upon text memory for young, aged-normal and aged-memory impaired individuals. *Experimental Aging Research* 9 : 45-49, 1985.
- Stern, GM. New drug interventions in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 5: 100-103, 1992
- Sunderland T y cols., Clock drawing in Alzheimer's disease; a novel measure of dementia severity. *Journal of the American Geriatric Society*, 37 : 725, 1989.
- Tierney M.C. y cols., The NINCDS-ADRDA Work Group Criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer disease: a clinicopathologic study of 57 cases, *Neurology*, 38 : 359-364, 1988.
- Torack, R.M. The Early History of Senile Dementia en Reisberg B. (Ed) *Alzheimer's disease* 23-29.1986.
- Torack, R.M. The pathologic physiology of dementia, Springer-Verlag, 1978.
- Traber J. & Gispen W.H. *Senile dementia of the Alzheimer type*, Springer-Verlag, 1985.
- Wade, P.H. y cols., The Clinical diagnosis of Alzheimer's disease, *Arch Neurol*, 44 : 24-29, 1987
- Wechsler, D. *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*, New York, The Psychological Corporation.

- Wechsler, D.A., *The Measurement and Appraisal of Adult Intelligence*, ed. 4, Baltimore: Williams and Wilkins, 1958.
- Wilkinson, W.E. y cols., Alzheimer Disease: Genetic Aspects and Associated Clinical Disorders, *Annals of Neurology* 14: 507-510, 1983.
- Wurtman, R.J. Activation of neurotransmitters in the brain: Strategies in the treatment of AD/SDAT en Goltfries, CC (Ed) *Normal Aging, Alzheimer's disease and senile dementia*. Editions de L'Université de Bruxelles, 1985.

CAPÍTULO
VII

APÉNDICE

APENDICE I

Tabla 1

I. CRITERIOS DE NINCDS/ARDA (INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD DE LOS EU) PARA EL DIAGNOSTICO DE PROBABLE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

EL DIAGNOSTICO INCLUYE :

1. Decremento del funcionamiento intelectual, establecido mediante un examen clínico.
2. Los déficits de memoria y otros procesos cognoscitivos importantes (lucidez, vigilancia, orientación a lugar y tiempo) deben ser documentados.
3. La demencia debe ser confirmada por pruebas neuropsicológicas.
4. Inicio insidioso después de los 40 años (más a menudo después de los 65 años de edad)
5. Empeoramiento constante de pérdida de memoria
6. Sin deterioro del estado de consciencia
7. Ausencia de enfermedad sistémica u otro trastorno cerebral que pudiera explicar la disfunción cognoscitiva.

II - EL DIAGNOSTICO ESTA APOYADO POR :

1. Deterioro progresivo de funciones específicas tales como lenguaje (afasia), habilidad motora (apraxia), percepción (agnosia).
2. Deterioro en actividades de la vida cotidiana y alteración en patrones de comportamiento.
3. Historia familiar de enfermedad similar.
4. Manifestación de atrofia cerebral en estudios de imagen como TAC o IRM, cambios no específicos o sin cambios en el EEG, punción lumbar normal.

III OTRAS CARACTERÍSTICAS CLINICAS ACORDES CON EL DIAGNOSTICO

1. Mesetas en el curso de progresión de la enfermedad.
2. Síntomas asociados como depresión, insomnio, incontinencia, delirios, ilusiones, alucinaciones, arranques emotivos, trastornos sexuales, pérdida de peso.
3. Especialmente en una fase avanzada de la enfermedad, otras anomalías neurológicas tales como crisis epilépticas y trastornos motores como tono muscular aumentado, mioclonus o trastornos de la marcha.

IV. EL DIAGNOSTICO ES INCIERTO O POCO PROBABLE SI :

1. La enfermedad tiene un inicio súbito o apoplético
2. Hay hallazgos neurológicos focales tales como hemiparesia, pérdida sensorial, déficits del campo visual.
3. Las crisis epilépticas, la falta de coordinación y los trastornos de la marcha se presentan al inicio o muy temprano en el curso de la enfermedad.

Tabla 2

DIAGNOSTICO DEL DSM-III-R PARA DEMENCIA DEGENERATIVA PRIMARIA DE TIPO ALZHEIMER

A. Diagnóstico de demencia
B. Inicio insidioso con un curso generalmente progresivo
C. Exclusión mediante historia clínica examen físico y estudios de laboratorio de otras causas específicas de demencia

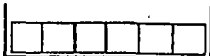
Tabla 3

ESCALA DE HACHINSKI

HACHINSKI y cols. (1975) idearon una proposición sistemática a la diferenciación clínica entre DTA y DMI usando características peculiares de la DMI. A cada una de las 13 se le asignó un valor numérico de 1 o 2 puntos. La suma de los puntos produce un puntaje isquémico.

ROSEN y cols. reportaron que sólo 8 características son peculiares a la DMI y se propusieron como suficientes para la diferenciación clínica entre la DTA y la DMI como se muestra a continuación :

Inicio abrupto	2
Historia de apoplejía	2
Signos neurológicos focales	2
Síntomas neurológicos focales	2
Deterioro escalonado o fluctuante	1
Historia o presencia de hipertensión	1
Padecimientos somáticos	1
Incontinencia afectiva	1
Puntaje Isquémico Total	<3 >3 12



Mini-Mental State

"Quiero hacerle algunas preguntas para valorar su memoria y concentración. Algunas pueden parecerle fáciles y otras más difíciles"

	Error	Correcto	No evaluado
1) ¿En qué año estamos? _____	0	1	9
2) ¿En qué estación del año? _____	0	1	9
3) ¿En qué día del mes? _____	0	1	9
4) ¿En qué día de la semana? _____	0	1	9
5) ¿En qué mes? _____	0	1	9
6) ¿Puede decirme en qué región estamos? _____ (U.S.A.=estado)	0	1	9
7) ¿En qué provincia? _____ (U.S.A.=condado municipio)	0	1	9
8) ¿En qué ciudad? _____	0	1	9
9) ¿En qué piso del edificio estamos? _____	0	1	9
10) ¿Cuál es el nombre o dirección de este lugar? _____	0	1	9
11) Voy a decirle tres palabras. Cuando termine las repetirá. No las olvide porque se las volveré a preguntar dentro de unos minutos. Mesa	0	1	9
Llave	0	1	9
Limón	0	1	9

(Puntuar el primer intento. Repetir hasta tres veces si es necesario)

- 12) Voy a decirle una palabra y quiero que la deletree al derecho y luego al revés. "MUNDO". (Ayudarle si es preciso en deletrearla al derecho)

Contar el número de letras (0-5) dadas en orden correcto (9 si no se evalúa). _____

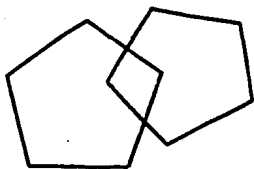


Mini-Mental State

	Error	Correcto	No evaluado	
¿Recuerda las 3 palabras que le dije antes que recordara?				
13) Mesa _____	0	1	9	
14) Llave _____	0	1	9	
15) Limón _____	0	1	9	
16) ¿Cómo se llama esto (RELOJ)? _____	0	1	9	
17) ¿Cómo se llama esto (LAPIZ)? _____	0	1	9	
18) Repita "NI SIES NI NOES NI PEROS" (permita un solo intento)	0	1	9	
19) "LEA EN VOZ ALTA Y HAGA LO QUE DICE" (Sólo se da un punto si cierra los ojos)	0	1	9	
20) Le voy a dar una hoja de papel y usted haga lo que le voy a decir: "Tome el papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad con las dos manos y déjelo encima de sus rodillas" (Dar las instrucciones una sola vez y no ayudarlo)				
	Mano derecha	0	1	9
	Doblez	0	1	9
	Sobre las rodillas	0	1	9
21) Escriba una frase completa en este papel (si es preciso indicar que debe tener sujeto y verbo)	0	1	9	
22) "Copie este dibujo en este papel" (dar un punto si los dos pentágonos se cruzan formando una figura de 4 lados y respetando todos los ángulos de los pentágonos)	0	1	9	

TOTAL (sumar la puntuación de los 22 ítems, excepto los que puntúan 9)





CIERRE LOS OJOS

Ejercicio: RECUERDO LIBRE

Primera frase

Segunda frase

Tercera frase

Frase a recordar (Trate de recordar solamente esta frase)

Yo bebí de una taza.

La lluvia es buena para las plantas.

Mi taza se rompió a causa del calor.

El fuego rompió mi taza.

?

HOJA DE EVALUACION PARA EL TEST CETM

RECUERDO LIBRE

Favor de escribir las frases libremente recordadas junto a la frase correspondiente:

	Contexto	Puntuación
1 Era el día de Navidad	F
2 Mi taza se rompió a causa del calor	D
3 Su carnet de biblioteca no estaba en el bolsillo	F
4 Ellos tienen que haberlo recibido de sus abuelos	N
5 Las abejas hacen el verano más atractivo	N
6 El perro le rompió el pantalón	F
7 El viento voló el papel hacia los matorrales	D
8 Pedro entró en un restaurante	D
9 Ricardo gritó fuertemente	N
10 El ratón olió el queso	F
11 Juan casi tuvo un accidente	D
12 El dinero estuvo escaso ese año	N
13 El viento estaba soplando	N
14 Los vaqueros llevaban siempre pistolas consigo	F
15 A la camisa se le hizo un agujero	D
16 La pintura estaba arañada	D
17 El teléfono empezó a sonar apenas se metió en la ducha	N
18 Los insectos se comieron los tomates	F
	Suma de contexto fuerte	F
	Suma de contexto débil	D
	Suma de contexto nulo	N
Fecha	Nombre	Suma total

Ejercicio: RECUERDO APOYADO

Primera frase

Segundo frase

Tercera frase

¿Recuerda la frase correcta?

**El agua de la olla hervía intensamente sobre el fuego.
Salía un chorro de vapor.
Puse agua en dos tazas.**

Mi taza se rompió a causa del calor.

HOJA DE EVALUACION PARA EL TEST CETM

RECUERDO APOYADO

Favor de escribir las frases recordadas con el apoyo de las tres frases auxiliares junto a la frase correspondiente:

	Contexto	Puntuación
A/16 La pintura estaba arañada	D
A/8 Pedro entró en un restaurante	D
A/18 Los insectos se comieron los tomates.....	F
A/14 Los vaqueros llevaban siempre pistolas consigo	F
A/3 Su carnet de biblioteca no estaba en el bolsillo	F
A/2 Mi taza se rompió a causa del calor	D
A/6 El perro le rompió el pantalón	F
A/1 Era el día de Navidad	F
A/11 Juan casi tuvo un accidente.....	D
A/7 El viento voló el papel hacia los matorrales	D
A/10 El ratón olió el queso	F
A/15 A la camisa se le hizo un agujero	D
	Suma de contexto fuerte	F
	Suma de contexto débil	D
Fecha Nombre	Suma total

Ejercicio: RECONOCIMIENTO

Primera frase

Segunda frase

Tercera frase

Cuarta frase

¿Cuál de las cuatro frases reconoce?

HOJA DE EVALUACION PARA EL TEST CETM

RECONOCIMIENTO

Favor de marcar cual de las cuatro frases fue reconocida como la correcta:

B/14

3
2
1
4

B/13

3
2
1
4

B/3

4
1
2
3

B/5

1
4
3
2

B/1

4
3
2
1

B/2

3
4
1
2

B/11

1
4
3
2

B/15

2
3
4
1

B/16

1
4
3
2

B/17

3
3
4
1

B/9

3
1
4
3

B/10

3
4
1
2

B/4

1
2
3
4

B/18

3
4
1
2

B/12

4
3
2
1

B/8

4
3
2
1

B/6

2
1
4
3

B/7

3
2
1
4

Suma de # 1

Suma de # 2

Suma de # 3

Suma de # 4

Fecha Nombre

Escala de Evaluación

- 1 = muy leve
2 = leve
3 = leve a moderado

- 0 = normal o ausente
4 = moderado
5 = moderado a severo
6 = severo

SINTOMAS

Puntaje

TRASTORNOS DE LA MEMORIA RECIENTE

- Ligera** Incapaz de recordar ciertos hechos recientes de importancia para el paciente, por ej.: donde colocó antes las llaves, números de teléfono previamente recordados. Esto es un fenómeno que varía día a día, pero que no interfiere con las actividades normales. Evidenciable también en cierto grado, bajo un interrogatorio adecuado.
- Moderada** Incapacidad bastante habitual para recordar, hechos recientes, acciones etc., de importancia para el paciente. Olvido frecuente de acciones rutinarias, por ej.: de usar las llaves al hallarse ante una puerta cerrada. Las preguntas al efecto revelan déficit en el recuerdo de sucesos recientes.
- Severa** Recuerdo muy limitado de los hechos recientes. Olvido contante de dónde ha colocado las cosas, de abotonarse y asearse la ropa, de acudir a una cita. Las preguntas dirigidas al efecto no dejan duda sobre el escaso recuerdo de los hechos y acciones recientes. Puede ser evidente un bloqueo, debido a un fallo en recordar el contenido inicial de una frase.

DESORIENTACION

- Ligera** Sabe dónde está, conoce el día de la semana, mes y año. Se identifica a sí mismo, a los demás y a la familia correctamente pero ocasionalmente se equivoca en la identificación de las personas que la rodean.
- Moderada** Sabe dónde está, el mes y el año, pero no el día de la semana, se identifica a sí mismo correctamente. Frecuentemente se equivoca en la identificación de las personas que le rodean pero identifica correctamente a los familiares más próximos. Puede orientarse.
- Severa** Sabe dónde está y se identifica a sí mismo pero no sabe ni el día de la semana, ni el mes y a menudo el año. Identifica erróneamente a todas las personas que se encuentran alrededor o que lo cuidan. Identifica erróneamente a algunos miembros más íntimos de la familia. No puede orientarse sin ayuda.

DISMINUCION DE LA ALERTA MENTAL

- Ligera** Responde a las preguntas de una manera titubeante, algo distraído, expresando alguna duda sobre la capacidad de toma de decisión y de juicio propio.
- Moderada** Necesidad de repetición de las preguntas por parte del entrevistador. No responde espontáneamente, habla vacilante. Decisiones basadas en la presión de los demás, juicio cuestionable, frecuentemente distraído.
- Severa** Mirada perdida, ido, fuera de ambiente. No responde a las preguntas. Es obvio el trastorno en los tests de realidad.

HOJA DE EVALUACION PARA EL TEST CETM

Resumen de las evaluaciones de los ejercicios de recuerdo libre, recuerdo apoyado y reconocimiento

EVALUACION
GLOBAL

RECUERDO LIBRE Suma de contexto fuerte:
Suma de contexto débil:
Suma de contexto nulo:
Suma total:

RECUERDO APOYADO Suma de contexto fuerte:
Suma de contexto débil:
Suma total:

RECONOCIMIENTO Suma de # 1:
Suma de # 2:
Suma de # 3:
Suma de # 4:

Fecha Nombre:

Escala de Evaluación
 1 = muy leve
 2 = leve
 3 = leve a moderado

0 = normal o ausente
 4 = moderado
 5 = moderado a severo
 6 = severo

SINTOMAS

Puntaje

CONFUSION

Ligera Se hace evidente en la entrevista algún enlentecimiento y/o trastorno de pensamiento, concentración, respuesta o lenguaje. El paciente no se queja espontáneamente de ningún trastorno de la concentración o de la capacidad para pensar tan claramente como antes, pero puede admitir uno o ambos déficits con un interrogatorio apropiado. No hay historia de episodios previos de confusión manifiesta y aunque hay alguna disminución de la alerta mental, la confusión no es evidente en la entrevista. El paciente es capaz de llevar a cabo eficientemente las tareas de la vida diaria, pero presenta alguna dificultad frente a situaciones que requieran concentración, pensamiento claro, buen juicio y decisiones apropiadas.

Moderada Un claro enlentecimiento y empeoramiento de los procesos mentales, concentración, respuesta y lenguaje se evidencian en la entrevista, pero no son tan severos como para volver la entrevista excesivamente difícil y tediosa. El paciente puede espontáneamente quejarse de un empeoramiento de una o más áreas de la función cognoscitiva, especialmente la concentración. Puede haber una historia de episodios transitorios de confusión. Un trastorno manifiesto de la viveza mental está presente y puede haber evidencia de confusión. El paciente es capaz de llevar a cabo las tareas cotidianas, pero presenta una dificultad notoria en situaciones que requieren concentración, buen juicio y decisiones apropiadas.

Severa Existe un enlentecimiento marcado de los procesos mentales, concentración, respuesta y lenguaje, hasta el punto de que el paciente está manifiestamente confuso pero no desorientado. Como resultado de una escasa atención, cognición y respuesta, la entrevista es difícil y tediosa. Existe a menudo una historia de episodios previos similares de confusión. Sin embargo y pese a la confusión, el paciente no está totalmente incapacitado, y con ayuda puede realizar algunas de las tareas del cuidado personal y de la vida cotidiana.

2 = leve
3 = leve a moderado

5 = moderado a severo
6 = severo

SINTOMAS		Puntaje
INDIFERENCIA AL AMBIENTE		
Ligera	No existe una falta obvia de Interés en actividades sociales, ambientales o de otro tipo, pero si se le pregunta específicamente demostrará un entusiasmo disminuido en relación a las actividades y ambientes que antes le interesaban, por ej.: puede tener menos interés que antes en la T.V., acontecimientos sociales, por la gente y por las situaciones ambientales, tales como el tiempo.	
Moderada	El paciente demuestra de forma evidente menos interés en las actividades y/o ambiente que lo rodea y puede relatarlo al entrevistador. Se observa un interés disminuido del paciente hacia una o más áreas en las que antes su interés era normal. Esto puede incluir tanto situaciones agradables como desagradables, tales como amigos, T.V. y otras formas de entretenimiento, así como las inclemencias ambientales: frío, calor, ruido etc. Pese a la relativa falta de interés, el paciente no está totalmente apático y muestra interés en algunas actividades al aire libre, así como mantiene el interés en los parientes próximos y familia más inmediata.	
Severa	El paciente muestra una verdadera indiferencia por las actividades que lo rodean y al ambiente en general. A menudo expresa su apatía hacia actividades o hechos de los cuales antes obtenía placer y satisfacción. El paciente muestra también una reacción inferior a la normal a las condiciones ambientales ingratas: calor, frío, ruido etc. Esta apatía e indiferencia puede extenderse a los parientes más cercanos y a familiares, pero no hasta el punto de que el paciente tienda a ignorarlos.	
INSOCIABILIDAD		
Ligera	La relación con los demás es variable. A veces se relaciona y responde en forma normal, pero en ocasiones puede ser retraído e insociable. Toma parte en algunas pero no en todas las actividades sociales y recreacionales colectivas. Está inclinado a restringir su participación social a la familia y los allegados.	
Moderada	El contacto con los demás no es bueno. Demuestra algún interés, pero las relaciones sociales y las respuestas son débiles y pueden ser de oposición. Es socialmente pasivo y retraído. Requiere estímulo para participar en las relaciones sociales o comunitarias, particularmente en aquellas en las que no esté involucrada la familia.	
Severa	La relación es mínima y el interés por los demás escaso. En la mayoría de los casos hablará sólo con quien le hable. Es huraño y permanente alejado de los demás. Participa mínimamente en las actividades sociales y recreacionales comunitarias, aun si se le estimula. Requiere también un considerable estímulo para participar en las actividades sociales en las cuales intervenga la familia más próxima.	

Escala de Evaluación
 1 = muy leve
 2 = leve
 3 = leve a moderado

0 = normal o ausente
 4 = moderado
 5 = moderado a severo
 6 = severo

SINTOMAS

Puntaje

DETERIORO DEL AUTOCUIDADO PERSONAL

- Ligera** En alguna oportunidad es necesario recordarle que vaya al lavabo, o necesita ocasionalmente que se le ayude para lavarse. Come con ayuda mínima durante las comidas, necesita ayuda en la preparación de los alimentos o en la limpieza después de las comidas. Se viste y se desviste solo o con mínima ayuda, se peina bien con poca ayuda, se mueve en su propia residencia o por dos o tres calles de los alrededores. Se baña si se le ayuda al entrar o salir de la bañera. Requiere alguna asistencia en el lavado.
- Moderada** Con frecuencia se le debe recordar que vaya al lavabo. No tiene cuidado en su higiene y frecuentemente necesita ayuda; tiene "accidentes" ocasionales (ensuciándose o mojándose) una o dos veces al mes, mientras está despierto. Se alimenta con cierta ayuda y es des-cuidado. Necesita ayuda regular o supervisión en el peinado. Camina ayudado por otra persona, barandilla o un bastón. Si el paciente está en una silla de ruedas puede entrar o salir con poca ayuda y desplazarse por sus propios medios. Se lava únicamente las manos y la cara, pero no puede lavarse el resto del cuerpo sin ayuda.
- Severa** Requiere ayuda para lavarse. Se ensucia o se moja más frecuentemente (una vez a la semana, mientras está despierto, y una o dos veces al mes, mientras duerme). Requiere una completa asistencia para todas las comidas. Necesita mucha ayuda en el vestir, pero coopera con quienes le ayudan. Necesita que le peinen pero se mantiene bien peinado después de haberle ayudado. Se mantiene sin que tengan que sostenerle en una silla o en la silla de ruedas, pero no puede desplazarse sin ayuda. No puede lavarse pero coopera con quienes lo bañan.

DISMINUCION DE LA MOTIVACION - INICIATIVA

- Ligera** La motivación con frecuencia aparece artificialmente aumentada o, por el contrario, disminuida. A menudo, pero no siempre, inicia tareas. Requiere algún estímulo. El interés en la participación o en la terminación de la tarea es pasivo.
- Moderada** Existe una falta obvia de motivación. Inconsecuente en la iniciación de tareas. En alguna ocasión comienza espontáneamente alguna tarea, pero requiere estímulos. No tiene mucho interés en la participación o la terminación de la tarea. No la rechaza de forma activa, pero tiene una actitud de desagrado hacia la misma.
- Severa** Motivación individual mínima y limitada a las necesidades más básicas, por ej.: higiene personal, comidas etc. Rara vez inicia tareas y requiere estímulos constantes. No muestra interés en la participación y en la terminación de tareas: de hecho, a menudo protesta, pero las ejecuta cuando se le exige.

2 = leve
3 = leve a moderado

5 = moderado a severo
6 = severo

SINTOMAS		Puntaje
ANSIEDAD		
Ligera	Subjetivamente ansioso, intranquilo, preocupado, inseguro, inestable. El síntoma está bajo autocontrol, no es aparentemente obvio ni relatado espontáneamente y debe descubrirse a través de la entrevista. Los síntomas somáticos, boca seca, desaparición del apetito normal, flatulencia, síntomas funcionales gastrointestinales menores, palpitaciones y cefaleas de tipo tensional pueden, o no, estar presentes. Asimismo los síntomas somáticos no son obvios al observador y no son expuestos espontáneamente por el paciente. Tanto las manifestaciones psíquicas como las somáticas son ligeras y no interfieren con las actividades diarias.	
Moderada	Ansioso, preocupado, asustado, tenso. Preocupación por insignificancias. Una o más manifestaciones de ansiedad psíquica, tales como tamblores, expresión ansiosa, postura etc., pueden resultar obvias al observador y son espontáneamente expresadas por el paciente durante la entrevista. Los síntomas somáticos tales como sequedad de boca, anorexia, indigestión, flatulencia y otros síntomas gastrointestinales están presentes con frecuencia. A menudo se quejan de cefalea tensional y de palpitaciones. También pueden aparecer manifestaciones respiratorias relacionadas con la ansiedad, tales como suspiros o una hiperventilación intermitente. Las manifestaciones psíquicas o somáticas de la ansiedad pueden interferir con las actividades diarias.	
Severa	Actitud aprensiva que se manifiesta en el rostro y en el habla. Sensaciones de ansiedad, nerviosismo, miedos, que son siempre relatados espontáneamente como síntomas principales y de forma no verbal a través de la expresión facial, gestos y postura. A menudo asustado y aterrorizado. Casi siempre se relatan uno o más síntomas somáticos como sequedad de boca, anorexia, indigestión y síntomas gastrointestinales funcionales, así como palpitaciones, insomnios, cefaleas de tensión, suspiros, hiperventilación, sudoración y alteración de la frecuencia urinaria. Tanto los componentes psíquicos como los somáticos en la ansiedad interfieren marcadamente con las actividades diarias, pero el paciente no está incapacitado.	
LABILIDAD EMOCIONAL		
Ligera	La respuesta emocional es fundamentalmente estable y apropiada. Sin embargo al hacer referencia deliberada a los sujetos con los cuales el paciente se relaciona emocionalmente, existe una tendencia, en ocasiones, al llanto o risa fácil. La gesticulación y el habla poseen un acento positivo o negativo indebido.	
Moderada	La inestabilidad e inadecuación de la respuesta emocional son, con frecuencia, evidentes. El paciente a menudo empieza a llorar o reír, o a mirar y hablar con un tono emocional positivo o negativo indebido, cuando se hace referencia a circunstancias o a personas con las cuales el paciente está ligado emocionalmente.	
Severa	La respuesta emocional es inestable e inapropiada a la situación, a juicio del entrevistador. Temas aparentemente triviales y sin consecuencia provocan llantos, risas y otras respuestas emocionales positivas o negativas en el modo de presentarse o en el habla.	

Escala de Evaluación

1 = muy leve

2 = leve

3 = leve a moderado

0 = normal o ausente

4 = moderado

5 = moderado a severo

6 = severo

SINTOMAS

Puntaje

HUMOR DEPRESIVO

Ligera

Subjetivamente deprimido, con autoacusaciones, abatido. Habla de algún interés anterior en pasatiempos, entretenimientos etc. Estas y otras manifestaciones de depresión no son expresadas espontáneamente y se revelan solamente bajo interrogatorio. Los síntomas somáticos funcionales, como despertar temprano, anorexia, fatiga, pesadez de los miembros y falta de energía son habitualmente poco importantes y solamente se manifiestan bajo interrogatorio. Las manifestaciones psíquicas y somáticas de depresión, aunque presentes, no interfieren con las actividades diarias.

Moderada

Sensaciones de depresión tales como tristeza, desesperanza, desamparo, falta de interés, inutilidad, abatimiento o indiferencia son expresados verbalmente de forma espontánea. Existe preocupación por la negligencia o rechazo por parte de la familia o ambas. Poca satisfacción con el presente y escasa confianza en el mañana. Preocupaciones somáticas e hipocondríacas, centradas en síntomas funcionales como falta de energía, fatiga, despertar temprano, dolores y molestias corporales, pesadez, anorexia, constipación. Las manifestaciones psíquicas o somáticas de la depresión, o ambas, producen alguna interferencia con las actividades diarias.

Severa

Estados de depresión tales como tristeza, desesperación, desamparo, desinterés, sensación de inutilidad, indiferencia y abatimiento se manifiestan de forma clara y obvia: no solamente por la verbalización sino también por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto. Existe una preocupación con siderable con la autofrustración o por el rechazo de la familia y los amigos. Hay una tendencia evidente a evolucionar hacia un entecimiento o bien hacia la agitación. Aunque los pacientes pueden estar retraídos, expresan y exhiben sus estados de ánimo deprimidos y responden al preguntarles. Existe una preocupación marcada hacia lo somático, de tipo hipocondríaco, centrada en síntomas funcionales como el despertar temprano, el insomnio, la falta de energía, la fatiga, la anorexia, las molestias y dolores corporales, la pesadez y constipación. Tanto los elementos psíquicos como los somáticos de la depresión interfieren considerablemente con las actividades diarias, aunque el paciente no está incapacitado.

Puntaje Total

IMPRESION GENERAL DEL PACIENTE

Considerando la situación clínica global del paciente (funcionamiento físico, psíquico y mental), el investigador y el paciente deben indicar :

INV.

PAC.

normal o asintomático

muy mejorado

INV.

PAC.

sin cambios