

tema central

Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer

V.M. González Rodríguez^a, C. Martín Martín^b, M. Martín Prieto^c, M.J. González Moneo^d, F. García de Blas González^e y S. Riu Subirana^f

^aMédico de Familia. EAP de Villoria, Salamanca. Miembro del Grupo de Trabajo sobre Demencias de semFyC, del Grupo Europeo INTERDEM (*Early Detection and Intervention in Dementia*), y Coordinador Nacional del Grupo de Trabajo de Neurología en Atención Primaria SEMERGEN.

^bDiplomada Universitaria en Enfermería. Miembro del Grupo de Trabajo de Atención Especializada de Sacyl para Asistencia en Deterioro Cognitivo. Miembro del Grupo de Trabajo sobre Demencias de semFyC.

^cMédico de Familia. Consultorio de Porto da Carne, Subregião da Serra da Guarda, Portugal.

^dMédico de Familia. Centro de Atención Primaria S. Martín, Barcelona. Miembro del Grupo de Trabajo sobre Demencias de semFyC.

^eMédico de Familia. CS Mendiguchía Carriche, Madrid. Miembro del Grupo de Trabajo sobre Demencias de semFyC.

^fMédico de Familia. Centre Geriàtric Llars Mundet, Barcelona. Miembro del Grupo de Trabajo sobre Demencias de semFyC.

La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia. Las investigaciones sobre ella no han cesado, y han permitido avanzar en el conocimiento y desarrollo de muchas intervenciones (farmacológicas y no farmacológicas) que han logrado beneficios en el rendimiento intelectual y funcional de los enfermos, y en el control de los trastornos del comportamiento, cuando éstos aparecen. Sin embargo, la causa, o causas, de la enfermedad permanece aún desconocida, por lo que actualmente no existe ningún tratamiento curativo. Su relación con la edad avanzada, y el progresivo envejecimiento poblacional existente, hacen que sea una patología de elevada prevalencia e incidencia, y con evidente repercusión sobre las actividades asistenciales de los profesionales que trabajan en Atención Primaria. El conocimiento de las teorías fisiopatológicas, de los factores de riesgo implicados para su padecimiento, de su presentación clínica y evolución, de la afectación del cuidador y familia del enfermo, de las herramientas diagnósticas y terapéuticas a nuestro alcance, es fundamental para un correcto abordaje de una patología que afecta no sólo al enfermo que la padece, sino también a su familia, y a la comunidad en la que vive. Se trata, por tanto, de un problema familiar y comunitario, al que debemos responder de forma temprana, mediante una actitud de sospecha activa del mismo, desde el nivel asistencial más accesible para los enfermos y sus familiares. La Atención Primaria se convertiría así en el eje para la intervención directa con los enfermos que sufren demencia, y para la coordinación con otros niveles asistenciales.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, Atención Primaria, demencia.

Correspondencia: V.M. González Rodríguez.
Centro de Salud de Villoria.
C/ Cañada, 2.
37339 Villoria (Salamanca).
Correo electrónico: gonzalezvictor@terra.es

Alzheimer's disease is the main cause of dementia. Research on it has not stopped and it has made it possible to advance in knowledge and development of many interventions (drug and non-drug) that have achieved benefits in the intellectual and functional performance of the patients and in the control of the behaviour disorders, when these appear. However, the cause, or causes, of the disease are still unknown, so that there is no curative treatment at present. Its relationship with advanced age and the existing populational progressive aging makes it a disease having an elevated prevalence and incidence, with clear repercussion on the health care activities of the professionals who work in Primary Health Care. Knowledge of the physiopathological theories, the risk factors involved for its suffering, its clinical presentation and evolution, its affect on the caretaker and the patient's family, the diagnostic and therapeutic tools available, is fundamental for a correct approach of a disease that not only affects the patient suffering it but also his/her family and the community in which the patient lives. Thus, it is a family and community problem, that should be responded to early, with an attitude of active suspicion on it, from the most accessible health care level for the patients and their family members. Primary Health Care would thus become the axis for the direct intervention of patients who suffer dementia and for coordination with other health care levels.

Key words: Alzheimer's disease, Primary Health Care, dementia.

INTRODUCCIÓN

Alois Alzheimer describió en 1907 las manifestaciones clínicas de la paciente Auguste D y los cambios que observó en su necropsia cerebral, consistentes en pérdida neuronal y en la presencia de degeneración neurofibrilar, en forma de ovillos¹. Simultáneamente, Fischer y Pick describían las "placas de amiloide" o "placas seniles" encontradas en pacientes con demencia mayores de 65 años. Fue en 1910

Se trata, por tanto, de un problema familiar y comunitario, al que debemos responder de forma temprana, mediante una actitud de sospecha activa del mismo, desde el nivel asistencial más accesible para los enfermos y sus familiares.

cuando Kraepelin introdujo el término de Enfermedad de Alzheimer (EA) para referirse a la “demencia presenil”, y la diferenciaba de la “demencia senil” provocada, según él, por enfermedad arterioesclerótica. Consecuentemente, en los años posteriores a la publicación de Kraepelin, la EA fue considerada como una patología rara, de escasa prevalencia².

No fue hasta las décadas de los años 60 y 70, como consecuencia de los meticulosos trabajos de Roth, Tomlinson y Blessed³⁻⁶, cuando se eliminaría la distancia que separaba la EA, o “demencia presenil”, de las demencias que afectan a las personas mayores, o “demencia senil”. Sus descubrimientos demostraron la existencia de un mismo patrón clínico, e idéntico sustrato anatomopatológico para la mayoría de las demencias, sin existir diferencias significativas entre las que aparecían antes o después de los 65 años. De esta manera, a mediados de la década de los 70^{7,8}, se pudo concluir que la EA era la causa más frecuente de demencia, independientemente de la edad del individuo en el momento de su instauración.

Esta situación debía suponer más que un simple cambio en la denominación de la demencia, ya que las alteraciones cognitivas de las personas mayores adquirían una categoría patológica, por lo que no debían ser aceptadas como un hecho ineludiblemente asociado al envejecimiento.

Probablemente por el desconocimiento de la causa de la enfermedad, y por la ausencia de un tratamiento preventivo o curativo de la misma, el panorama no ha cambiado excesivamente. Sin embargo, la posibilidad de utilizar fármacos estabilizadores, que enlentecen los síntomas del proceso, las evidencias existentes sobre la eficacia de algunas actividades no farmacológicas, o los efectos positivos de las intervenciones con los cuidadores de estos enfermos, ha permitido la generalización de recomendaciones, basadas en la evidencia científica, que han conseguido que vaya desapareciendo progresivamente la equivocada idea del “no hay nada que hacer”.

Se debe abandonar el nihilismo diagnóstico y terapéutico, y adoptar una actitud de sospecha activa del síndrome, para poder realizar diagnósticos sindrómicos y etiológicos precisos, en los estadios más tempranos posibles. Solamente de esta manera se podrán ofrecer todos los recursos e intervenciones eficaces, existentes a nuestro alcance^{9,10}.

Como todas las patologías que provocan dependencia, las intervenciones requerirán abordajes interdisciplinares. Los profesionales que participan en la atención de estos enfermos (médicos, enfermeros, psicólogos, trabajadores sociales, terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas, auxiliares de enfermería, jueces, abogados, etc.) deben tener cla-

ro que el objetivo común es mejorar la calidad de vida del enfermo y de su familia. El mantenimiento del paciente con demencia en su entorno, durante el mayor tiempo posible, requerirá de múltiples esfuerzos individuales, familiares, comunitarios, de coordinación sociosanitaria, de inversión económica, etc.

Seamos sensibles a esta necesidad. Será el primer paso para posibilitar un cambio en nuestras actividades profesionales, y la modificación del panorama existente en el momento actual, que, hoy por hoy, se presenta con más sombras que luces en los lugares donde la EA se instala.

CONCEPTO Y DEFINICIÓN. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La EA constituye, hoy en día, la causa más frecuente de demencia. Clínicamente se manifiesta como un síndrome, caracterizado por alteraciones en las funciones intelectuales (memoria, lenguaje, atención, concentración, praxias, gnosias, funciones visuoespaciales y capacidades ejecutivas), frecuentemente acompañado de alteraciones psicológicas y de conducta, y que se traduce en la alteración en el funcionamiento del enfermo con respecto al nivel que tenía previamente, provocando situaciones de desadaptación social, laboral, familiar, etc., y la dependencia para casi todas las actividades de la vida diaria. La EA tiene, habitualmente, una instauración insidiosa y una evolución lentamente progresiva. Generalmente cursa sin la existencia de signos y síntomas de focalidad neurológica, o de síntomas compatibles con otras causas de demencia secundaria.

Su definición y diagnóstico se establece a partir de criterios clínicos, cuya sensibilidad diagnóstica es superior al 80%, aunque la especificidad de los mismos es sensiblemente menor, y por la existencia de hallazgos anatomico-patológicos característicos, entre los que se encuentran las lesiones descritas a principios del siglo XX por Alzheimer, Fischer y Pick (pérdida neuronal, ovillos neurofibrilares, placas seniles), y otros de descripción más reciente (degeneración granulovacuolar, angiopatía amiloidea, etc.), y defectos bioquímicos entre los que merece la pena destacar, por su importancia a la hora del abordaje terapéutico, el déficit de acetilcolina, consecuencia del importante descenso de la enzima que sintetiza ese neurotransmisor, la colina acetiltransferasa.

El diagnóstico de la EA se establecerá, por tanto, por el cumplimiento de los criterios diagnósticos establecidos con anterioridad, y que la definen. Un resumen de los principales criterios diagnósticos que se han mostrado eficaces:

Se debe abandonar el nihilismo diagnóstico y terapéutico, y adoptar una actitud de sospecha activa del síndrome, para poder realizar diagnósticos sindrómicos y etiológicos precisos, en los estadios más tempranos posibles.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la enfermedad de Alzheimer.

| Criterios | DSM-IIIR ¹¹ | NINCDS-ADRDA ¹² | ICD-10 ¹³ | DSM-IV ¹⁴ | SEN ¹⁵ |
|---|--|--|--|---|---|
| Descripción nuclear del síndrome | Demencia | Demencia definida por el examen clínico, y documentada por el análisis del estado mental | Demencia | Desarrollo de múltiples déficit cognitivos | Demencia definida por dos o más alteraciones cognitivas (incluye los trastornos de conducta), adquiridas, persistentes, objetivadas en el examen del estado mental, y que interfieren en el funcionamiento normal del individuo |
| Curso | Inicio insidioso y curso generalmente progresivo y deteriorante | Empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas | Inicio insidioso y deterioro lentamente progresivo | Inicio gradual y deterioro cognitivo continuado | Inicio insidioso, curso progresivo |
| Alteración de la memoria | Deterioro evidente y demostrable de la memoria a corto y largo plazo. Imposibilidad para adquirir nueva información y para recordar hechos relativos al pasado personal, o hechos de conocimiento común | Empeoramiento progresivo | Afectación en la capacidad para el registro, almacenamiento y recuperación de nueva información. En los últimos estadios también puede afectarse la información previamente aprendida | Deterioro para el aprendizaje de nueva información, o para recordar información aprendida previamente | Afectación precoz de la memoria y de la capacidad de aprendizaje, objetivada en la exploración |
| Otros síntomas requeridos para el diagnóstico | Es preciso que exista al menos una de las siguientes alteraciones: deterioro en el pensamiento abstracto, en la capacidad de juicio, y otras alteraciones en las funciones intelectuales superiores (afasia, apraxia, agnosia, capacidades ejecutivas, cambios en la personalidad) | Alteración de la memoria y de otra o más áreas intelectuales (trastornos en el lenguaje, en las praxias, en el reconocimiento de la información obtenida por los sentidos, etc.) | Deterioro en la capacidad de razonamiento y pensamiento abstracto, disminución en la fluidez ideatoria, alteraciones en el procesamiento de la información, distraibilidad | Una o más de las siguientes: alteraciones en las funciones ejecutivas, afasia, apraxia, agnosia | Apoyan el diagnóstico: alteraciones en la denominación, en la comprensión y fluidez verbal categorial, y en la orientación visuoespacial. Presencia de uno o dos alelos ε4 en el gen que codifica la Apo E. Atrofia de hipocampo en fases iniciales e hipometabolismo o hipoperfusión bilateral en áreas corticales temporoparietales (en PET o SPECT). Reducción del péptido βA ₄₂ , y aumento de la proteína tau en LCR |
| Comportamiento y personalidad | Pueden aparecer sutiles cambios en la personalidad (apatía, pérdida de espontaneidad, aislamiento social, etc.) | Las alteraciones en los patrones de comportamiento apoyan el diagnóstico | Se hace referencia a las alteraciones del pensamiento, aunque no se tratan otros aspectos | No comentados en esta clasificación | Las alteraciones en la conducta se incluyen en la definición de demencia |
| Deterioro funcional | Las alteraciones deben ser suficientemente significativas como para interferir en sus habilidades sociales y laborales | Las alteraciones en la realización de las actividades de la vida diaria sustentan el diagnóstico | Los déficit causan un deterioro significativo en el funcionamiento social y ocupacional, representando una clara disminución con respecto al nivel previo | Las alteraciones intelectuales provocan un deterioro significativo en el funcionamiento social y laboral del individuo, con respecto al nivel que tenía previamente | Las alteraciones son de intensidad suficiente como para interferir en las actividades habituales del sujeto (incluyendo las ocupacionales y sociales) |

(Continúa en pág. siguiente)

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la enfermedad de Alzheimer (continuación)

| Criterios | DSM-IIIR ¹¹ | NINCDS-ADRDA ¹² | ICD-10 ¹³ | DSM-IV ¹⁴ | SEN ¹⁵ |
|-------------|--|---|---|--|--|
| Exclusiones | No debe ocurrir en el curso de un <i>delirium</i> , o en aquellas situaciones que también puedan ser causa de demencia, evidenciadas por la historia clínica, exploración física o pruebas complementarias | No debe existir alteración en el nivel de conciencia. Hechos que hacen improbable el diagnóstico son el inicio súbito, o su relación con ictus, existencia de focalidad neurológica, o trastornos precoces de la marcha | Se deben descartar otras enfermedades sistémicas, o neurológicas, que puedan provocar demencia; la instauración súbita o en relación con un ictus, o la presencia de signos neurológicos precoces hacen improbable este diagnóstico | No debe ocurrir en el transcurso de un <i>delirium</i> , o estar provocado por otras alteraciones neurológicas, ni acontecer por otras alteraciones del Eje I (depresión mayor, esquizofrenia) | El diagnóstico es menos probable en presencia, en fases iniciales, de parkinsonismo espontáneo, inestabilidad y caídas, síndrome cerebeloso o piramidal, alucinaciones visuales, depresión mayor, y alteraciones destacadas del comportamiento. Se deben excluir otras causas de demencia y comprobar la ausencia de ictus cerebral reciente (6 meses) |

PET: tomografía por emisión de positrones; SPECT: tomografía con emisión de fotón único; LCR: líquido cefalorraquídeo.

caces para determinar la existencia de una EA se recoge en la tabla 1.

EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA

Los múltiples estudios realizados sobre prevalencia de la demencia tienen resultados dispares, debido fundamentalmente a la utilización de diferentes criterios y por la dificultad diagnóstica, ya que no existen marcadores biológicos ni unos criterios universalmente aceptados para la identificación de "caso". No obstante, y con los datos existentes en el momento actual, se puede afirmar que la prevalencia del síndrome de demencia se incrementa con la edad. Los trabajos realizados muestran tasas de prevalencia cercanas al 1,5% a los 65 años, y se observa cómo estas cifras se duplican cada 4 años, pudiendo alcanzar porcentajes superiores al 30% en los mayores de 80 años¹⁶⁻¹⁸. Por encima de esa edad existe alguna evidencia de la estabilización de esas tasas, e incluso de su disminución, aunque este hecho puede ser consecuencia de los efectos de la supervivencia, y se requieren más estudios, con adecuados tamaños muestrales, en individuos de edad avanzada. Los principales estudios epidemiológicos realizados en España muestran datos similares (tabla 2).

El número de estudios de incidencia es menor que los de prevalencia, ya que precisan un seguimiento longitudinal para la detección de nuevos casos. Se requieren, además, muestras grandes durante largos períodos de tiempo. No obstante, existen estudios de incidencia que ofrecen ci-

fras aproximadas al 1% por año, en personas mayores de 60 años. Las tasas de incidencia parecen que aumentan de forma exponencial al igual que lo hacen las de prevalencia, y existe alguna evidencia que sugiere que la incidencia es mayor en mujeres^{19,27,28}.

En todos esos estudios se ha observado que la mayoría de los casos, entre el 60% y el 80% de ellos, están producidos por la EA. La demencia vascular representa aproximadamente el 25%. El resto de demencias están producidas por otras causas neurodegenerativas primarias (enfermedad de Pick, enfermedad con cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, etc.), enfermedades endocrino-metabólicas (hipotiroidismo, déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico, etc.), infecciones (sífilis, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, etc.), y algunos procesos neurológicos ocupantes de espacio (hidrocefalia a presión normal, tumores cerebrales primarios, metástasis cerebrales, etc.)²⁹.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. EPIDEMIOLOGÍA ANALÍTICA (FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES)

A pesar de los enormes esfuerzos realizados para conocer la fisiopatología de la EA, la etiopatogenia de este trastorno permanece aún sin aclarar. Muchos son los mecanismos que han sido sugeridos como protagonistas de la patogénesis de la misma. Entre ellos están el aumento en la producción y acumulación de amiloide, la hiperfosforilación de microtúbulos de la proteína tau, fenómenos de apoptosis, de estrés oxidativo, mecanismos inflamatorios, alteraciones en la homeostasis del calcio, y algunos factores vasculares. La mayoría de las investigaciones se han centrado en la hipótesis de la cascada del

La EA constituye, hoy en día, la causa más frecuente de demencia.

Tabla 2. Prevalencia de demencia en algunos estudios realizados en España

| Autor | Año | Población (n) | Instrumento cribado/instrumento diagnóstico | Edad > | Prevalencia % |
|------------------------------------|------|------------------------------------|---|--------|---------------|
| Manubens et al ²⁰ | 1991 | Pamplona (1.374) | CAMDEX | 70 | 14,2 |
| Lobo et al ²¹ | 1995 | Zaragoza (1.080) | MEC-GMS AGECAT/DSM-IIIR | 64 | 5,5 |
| Puente et al ²² | 1997 | Barcelona (2.093) | DSM-IIIR | 64 | 1,2-5,1 |
| Vilalta-Franch et al ²³ | 2000 | Girona (1.460) | MEC/CAMDEX | 70 | 16,3 |
| García et al ²⁴ | 2001 | Toledo (3.214) | MMSE/DSM-IIIR | 64 | 7,6 |
| Bermejo et al ²⁵ | 2001 | Margaritas, Lista, Arévalo (5.278) | NINCDS-ADRDA | 64 | 56,4 |
| Limón et al ²⁶ | 2003 | Cataluña (4.467) | NINCDS-AIREN | 64 | 8,6 |
| | | | MMSE + Pfeiffer | | |
| | | | MMSE + Set-test | | |

amiloide, y en los procesos de hiperfosforilación de la proteína tau.

La hipótesis de la *cascada del amiloide* sugiere que el depósito de proteína β -amiloide ($A\beta$) desempeña un papel esencial en el desarrollo de la enfermedad. El $A\beta$ es un polipéptido procedente de la proteína precursora del amiloide (APP), codificada en un gen existente en el cromosoma 21. La destrucción de esa proteína produce distintos tipos de $A\beta$, entre los que se encuentra el $A\beta_{42}$, polipéptido de 42 aminoácidos que tiene un alto potencial tóxico, y que daría lugar a una serie de reacciones en *cascada* (inflamación, reacciones tóxicas, exceso de radicales libres, etc.), y que se expresaría en forma de pérdida neuronal, degeneración neurofibrilar, reactividad astrocitaria y otros.

La hipótesis de la *taupatía* sugiere que el evento esencial en la patogénesis de la EA sería la hiperfosforilación y asociación de los microtúbulos de esta proteína, que daría lugar a la degeneración neurofibrilar³⁰.

Estas alteraciones estructurales de determinados grupos neuronales se traducen también en la afectación de los sistemas de neurotransmisión. La disfunción neuroquímica afecta a más de un neurotransmisor, aunque el sistema colinérgico es el más estudiado, al existir suficiente evidencia para afirmar que es el sistema más precoz e intensamente afectado. La intensidad de la pérdida neuronal colinérgica en el núcleo basal de Meynert, los lóbulos temporales, y la consiguiente disminución de acetilcolina, se correlaciona con el grado de severidad clínica³¹. La demencia, por definición, supone un deterioro global de funciones superiores, por lo que encontramos otros sistemas afectados: catecolaminérgico, serotonínérgico, gabaérgico, glutamatérgico, entre otros. Estos descubrimientos tienen gran importancia en el momento actual, ya que las estrategias de tratamiento farmacológico se han centrado en corregir estas alteraciones, no desde un punto de vista curativo, aunque sí paliativo o estabilizador, al permitir una mejoría en las esferas cognitiva, conductual y de funcionamiento del individuo.

En el momento actual existen pocas dudas sobre la importancia de todos estos procesos en el desarrollo de la enfermedad, sin embargo aún permanecen bastantes interrogantes sin desvelar, puesto que se desconoce cuál de ellos constituye el fenómeno inicial o desencadenante, cuáles son los mecanismos por los que se asocian entre ellos para contribuir a la progresión de la enfermedad, etc.

Mientras esas preguntas permanecen sin respuesta, y dado que se sospecha la etiología multifactorial de este problema, se vienen estudiando meticulosamente los factores que pudieran suponer un riesgo para su padecimiento. Se han identificado algunos factores de riesgo genéticos, y ciertos factores ambientales, que se han clasificado según la fuerza de su asociación con la EA, en factores de riesgo bien establecidos, probables y posibles. De igual manera, se han propuesto algunos factores que pudieran ser protectores, si bien la influencia de ninguno de ellos está totalmente demostrada.

Entre los factores de riesgo bien establecidos destaca el hecho de ser una patología edad dependiente (al menos hasta una determinada edad, 90-95 años). Esta afirmación no debe suponer la errónea asunción de que la EA es una consecuencia inevitable del envejecimiento, por lo que las alteraciones intelectuales en la persona mayor deben ser consideradas como una enfermedad, y no como un hecho inherente a la senilidad. Los factores de riesgo genéticos son especialmente importantes para las formas de debut muy precoz, en las que suele existir alguna mutación genética hereditaria. Sin embargo, estas formas de presentación son poco frecuentes, puesto que la mayoría de los casos son esporádicos, para los que se ha observado un aumento del riesgo en los individuos que poseen el alelo $e4$ del gen que codifica la apolipoproteína E (ApoE), situado en el cromosoma 19^{30,32}.

Para el resto de factores de riesgo propuestos, al igual que para los factores protectores, a pesar de existir asociación estadísticamente significativa en muchos de ellos, y de tener suficiente plausibilidad biológica, no es posible afirmar su relación con rotundidad, al no haberse conseguido explicar completamente los mecanismos de incremento del riesgo, o de protección.

La EA es considerada, en el momento actual, como una enfermedad crónica cerebral, cuyo tiempo de gestación

Los trabajos realizados muestran tasas de prevalencia cercanas al 1,5% a los 65 años, y se observa como estas cifras se duplican cada cuatro años, pudiendo alcanzar porcentajes superiores al 30% en los mayores de 80 años.

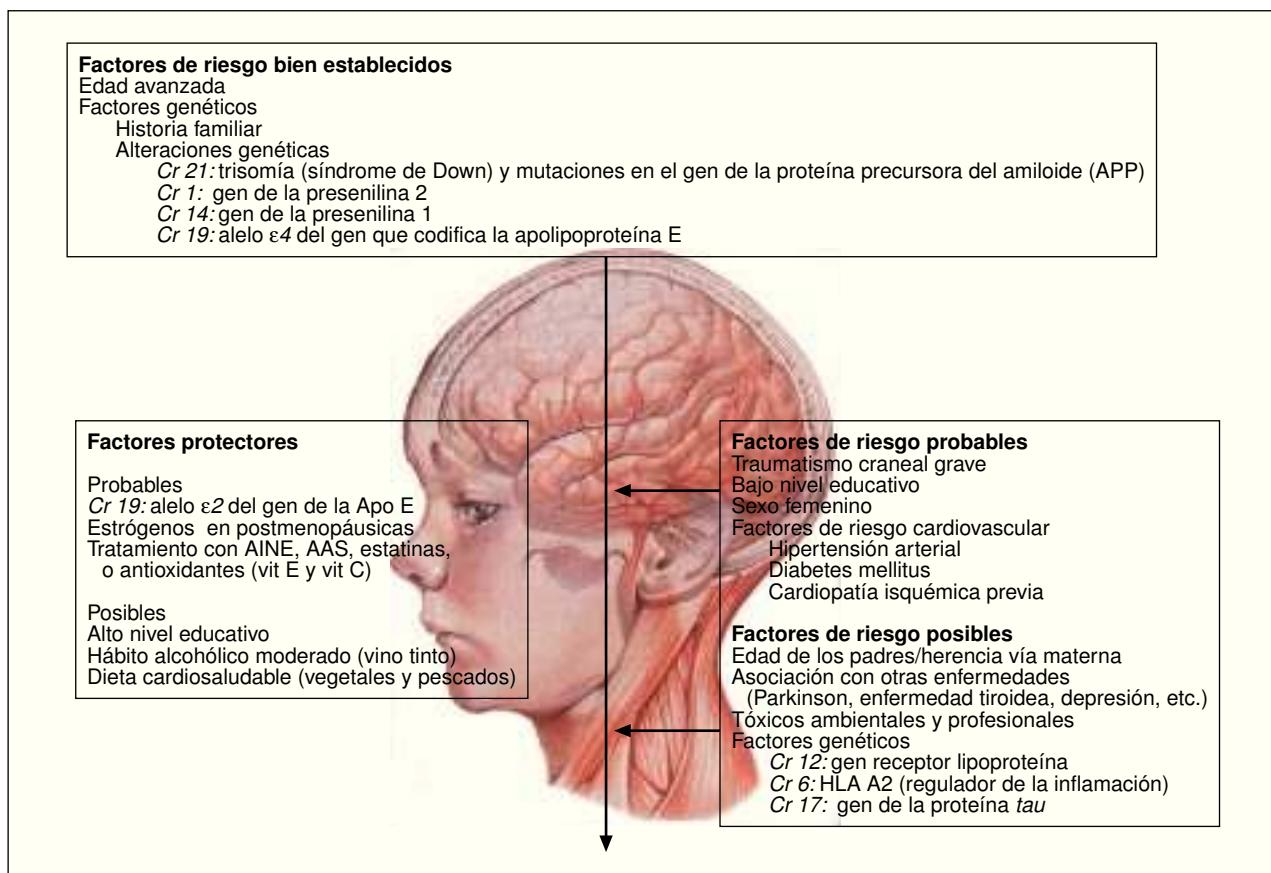


Figura 1. Factores de riesgo, protectores y clínica de la enfermedad de Alzheimer. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AAS: ácido acetilsalicílico. Cr: cromosoma.

permanece indeterminado, de origen multicausal, en la que los factores hereditarios son determinantes en las formas familiares, poco frecuentes y más sutiles en los casos esporádicos, forma más frecuente de presentación clínica, y en la que el envejecimiento, y algunos factores ambientales aún no bien caracterizados, desempeñan un papel determinante para su fisiopatología (fig. 1).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La EA se caracteriza por un inicio insidioso y un deterioro gradual y progresivo que afectará, de forma esquemática, a tres áreas del individuo (intelectual, psicológica-conductual y funcional) (fig. 1). Es habitual que los síntomas estén presentes durante un período de uno a tres años, antes de que los familiares consulten el problema, ya que el paciente suele minimizar, o incluso negar, sus fallos, y en pocas ocasiones es él quien demanda atención médica. Las alteraciones en múltiples áreas cognitivas producen cambios psicológicos y de conducta, que alteran el funcionamiento normal del individuo causando una enorme carga también para su familia y su entorno. Los cuidados suelen recaer frecuentemente en una sola persona de su entorno familiar, el cuidador principal, que frecuentemente sufrirá un síndrome de estrés crónico mantenido, definido como

síndrome de sobrecarga del cuidador. Este cuadro en ocasiones precisará tratamiento con antidepresivos o ansiolíticos, y es prevenible si desde las consultas de Atención Primaria ayudamos al cuidador a anticiparse a los problemas y le ofrecemos un espacio de escucha de las demandas que irán surgiendo.

Alteraciones en la memoria y problemas en el funcionamiento normal

Las alteraciones en la memoria reciente suelen ser la primera manifestación; el paciente repite las mismas preguntas, olvida conversaciones que han tenido lugar momentos o días antes, no recuerda los lugares donde ha colocado objetos, etc. La instauración insidiosa de este proceso y su asociación con los cambios vitales que se producen en los mayores hacen que estos síntomas pasen inadvertidos, se minimicen, o sean considerados como insignificantes en el contexto de un “envejecimiento normal”. El paciente suele ignorar estos defectos y frecuentemente los niega o tiene de a restarles importancia. Las alteraciones en la memoria reciente determinan la imposibilidad del enfermo para aprender y retener nueva información y, consecuentemente, el paciente pierde habilidades para realizar las actividades de la vida diaria que requieren cierta complejidad, las llamadas *actividades instrumentales*, como comprar, mane-

A pesar de los enormes esfuerzos realizados para conocer la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, la etiopatogenia de este trastorno permanece aún sin aclarar.

Entre los factores de riesgo bien establecidos destaca el hecho de ser una patología edad dependiente. Esta afirmación no debe suponer la errónea asunción de que la EA es una consecuencia inevitable del envejecimiento.

jo del dinero o la realización de las tareas de la casa, etc. Éstas resultan, en ocasiones, más determinantes que los frecuentes olvidos para solicitar la primera consulta médica, dado que desde la perspectiva del cuidador, la pérdida de la independencia para las actividades de la vida diaria es la manifestación más importante de la enfermedad. En este sentido, todas las definiciones incluyen este elemento dentro de sus criterios diagnósticos. A medida que avanza la enfermedad, la afectación en el funcionamiento normal del enfermo, con respecto al nivel que tenía previamente, se va haciendo más evidente, y el enfermo precisará diferentes grados de supervisión para la realización de tareas sencillas, hasta que finalmente dependerá de sus cuidadores para todas las actividades de la vida diaria (aseo, vestido, transferencias y deambulación, etc.).

La memoria remota, entre la que se encuentran varios tipos de memoria (la *semántica*, de los conocimientos generales, la *autobiográfica*, y la *procedimental*, de las habilidades aprendidas y convertidas en automatismos, etc.), no suele afectarse inicialmente, aunque sí en el transcurso evolutivo, y el enfermo no recordará datos importantes de su historia, como dónde se casó, o su primer trabajo, etc.

Lenguaje

Las alteraciones en el lenguaje suelen manifestarse cuando el trastorno de memoria es ya patente, aunque existen formas de comienzo *disfásico*. La afectación inicial suele consistir en la dificultad para recordar el nombre de objetos familiares, personas, situaciones, etc.; se denomina *disnomia* o *anomia*, si la dificultad es total. A medida que la enfermedad progresá el lenguaje se empobrece, se hace menos fluido, y finalmente existe una manifiesta incapacidad para la expresión (oral y escrita), y para la comprensión del mismo.

Orientación, funciones visuoespaciales y ejecutivas, praxias y gnosias

Las alteraciones en la orientación son frecuentes en estadios iniciales de la enfermedad. Es ésta una función intelectual compleja, que requiere la indemnidad de otras muchas (memoria, atención, lenguaje, funciones ejecutivas, etc.), por lo que resulta fácilmente comprensible que su alteración sea relativamente precoz. Otras capacidades visuoespaciales y ejecutivas, como la capacidad para copiar dibujos y la realización de actividades que requieren ordenar secuencias de actos, se alteran en etapas intermedias de la enfermedad y se ven empeoradas cuando progresan también las alteraciones en las *praxias* (capacidad para realizar movimientos finos de forma coordi-

nada), y los problemas para reconocer la información procedente de los sentidos (*agnosia*). La incapacidad para el reconocimiento de lugares conocidos, o de personas familiares, puede dar lugar a trastornos en el pensamiento, en forma de interpretaciones delirantes de la realidad.

Trastornos psicológicos y de conducta

Constituyen un amplio conjunto de síntomas, muy frecuentemente asociados a la demencia, aunque no siempre estarán presentes. Cuando aparecen, constituyen uno de los principales motivos de consulta médica por parte de los familiares del enfermo. No en vano se ha demostrado que suponen la primera causa de sobrecarga del cuidador principal, y la primera causa de institucionalización del paciente con demencia.

Se pueden dividir en tres grandes grupos (fig. 1): alteraciones del estado de ánimo, trastornos de la percepción o del pensamiento, y alteraciones en la personalidad y en la conducta.

Las alteraciones del estado de ánimo y los cambios en la personalidad son frecuentes en estadios iniciales e intermedios de la enfermedad. Los problemas afectivos pueden presentarse en forma de disforia, depresión, ansiedad, trastornos mixtos de ansiedad y depresión, etc. Las modificaciones en la personalidad se pueden manifestar en forma de irritabilidad, apatía, abulia, reacciones catastróficas, agresividad (verbal o física), alteraciones en el comportamiento sexual, vagabundeo, cambios en el ritmo sueño-vigilia, etc.

Los trastornos en el curso del pensamiento pueden dar lugar a la aparición de delirios (de robo, de perjuicio, etc.), y las alteraciones de la percepción se manifiestan en forma de alucinaciones, generalmente visuales (las auditivas son poco frecuentes).

EVOLUCIÓN CLÍNICA

El tiempo medio de supervivencia desde el inicio de los síntomas es de aproximadamente 10 años³³, con un rango variable entre los 3 y los 20 años. Cuanto mayor sea la severidad, más rápida será la evolución, y menor la supervivencia. Aunque las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas, se han establecido clasificaciones evolutivas de uso clínico, que distinguen las distintas fases evolutivas de la EA^{34,35}. El objetivo de las mismas es doble, diagnóstico y terapéutico, puesto que sólo desde el conocimiento más aproximado de la situación evolutiva de cada enfermo será posible la adecuada individualización de las interven-

Tabla 3. Estadios evolutivos en la enfermedad de Alzheimer

| Estadio evolutivo | Clasificación diagnóstica | Características clínicas y exploración |
|----------------------------------|---------------------------|--|
| Enfermedad de Alzheimer leve | CDR 1 GDS 3-4 | <p>Síntomas cognitivos Alteración de la memoria reciente, incapacidad para el aprendizaje y de, al menos, otra área cognitiva (las más frecuentes: <i>disnomias</i>, desorientación espacial, <i>dispraxia constructiva</i>)</p> <p>Síntomas no cognitivos Apatía, aislamiento social, desinhibición, irritabilidad. Depresión. Delirios (poco frecuentes)</p> <p>Repercusión funcional Dificultades para las actividades instrumentales de la vida diaria</p> <p>Exploración MMSE: 26-20. MEC: 27-16 Exploración neurológica normal, con déficit objetivable en el procesamiento visuoespacial</p> |
| Enfermedad de Alzheimer moderada | CDR 2 GDS 5 | <p>Síntomas cognitivos Alteración severa de la memoria reciente, y afectación de la memoria episódica y semántica Disnomia severa, apraxias, discalculias, etc.</p> <p>Síntomas no cognitivos Trastornos del ciclo sueño-vigilia, irritabilidad, ilusiones, alucinaciones, delirios, etc.</p> <p>Repercusión funcional Dependencia para las actividades instrumentales de la vida diaria, y primeras dificultades para las actividades básicas de la vida diaria</p> <p>Exploración MMSE: 19-10. MEC: 10-19 Pueden existir reflejos primitivos, rigidez muscular, y bradicinesia</p> |
| Enfermedad de Alzheimer severa | CDR 3 GDS 6-7 | <p>Síntomas cognitivos Alteración severa de la memoria y del resto de funciones intelectuales</p> <p>Síntomas no cognitivos Gran variabilidad individual: agresividad-docilidad, a pesar del trastorno cognitivo severo pueden sufrir depresión, ansiedad, etc.</p> <p>Repercusión funcional Requieren supervisión durante las 24 horas del día para la realización de las actividades básicas (aseo, vestido, alimentación, incontinencia de esfínteres)</p> <p>Exploración MMSE: 10-0. MEC: 12-0 Frecuentemente se observa rigidez, bradicinesia, ataxia, mioclonías, disfagia (riesgo de neumonías aspirativas)</p> |

ciones preventivas y paliativas que, con la evidencia científica existente en el momento actual, se han demostrado útiles. Para las formas distintas a la EA se recomienda utilizar la estratificación en tres niveles de gravedad que propone el DSM-IV¹⁴.

En relación con las clasificaciones comentadas previamente, resumimos la evolución de la EA en tres estadios (tabla 3), aunque se podría incluir un estadio intermedio, el *deterioro cognitivo ligero*¹⁵, que estaría entre la normalidad cognitiva y funcional, y la demencia establecida (aun cuando ésta sea de carácter leve). Correspondría al estadio 0,5 de la clasificación CDR, y al estadio 2 de la clasificación GDS de Reisberg. Los pacientes con *deterioro cognitivo ligero* muestran peores resultados en el estudio de su memoria y en la capacidad de aprendizaje, aunque no existe, al menos aparentemente, alteración en su funcionamiento normal. Se ha comprobado la mayor frecuencia de evolución a demencia en los individuos que lo sufren, aproximadamente un 15% cada año³⁶, por lo que se recomienda su seguimiento.

SÍNDROME DE SOBRECARGA DEL CUIDADOR

El 70%-80% de los pacientes afectados de demencia se encuentran en su domicilio. En el 68%-80% de los casos, el paciente recibe los cuidados de una sola persona (cuidador principal). El perfil de este cuidador en nuestro medio es el de una mujer, de unos 50-60 años, cuyo parentesco es de hija/o (45%-60%), esposo/a (9%-31%), hermanos, y otros el resto, de los que sólo el 17%-20% trabajan fuera de casa. El 60% dedican 20 horas al día a cuidar, ya que son responsables del enfermo día y noche. Entre el 11% y el 23% de las familias reciben ayuda externa de un cuidador profesional. Algunas actuaciones pueden facilitar las funciones de un cuidador de un enfermo de Alzheimer: establecer rutinas para generar automatismos que faciliten las actividades habituales, buscar apoyo y ayuda familiar, social e institucional, prevenir accidentes domésticos y morbilidad, pautas de cuidados higiénicos, potenciar la autonomía del enfermo y el autocuidado del cuidador, procurar hablar al enfermo de forma sencilla y tranquila, y actuar con picardía

La EA se caracteriza por un inicio insidioso y un deterioro gradual y progresivo que afectará, de forma esquemática, a tres áreas del individuo (intelectual, psicológica-conductual, y funcional).

Las alteraciones en la memoria reciente determinan la imposibilidad del enfermo para aprender y retener nueva información.

ante sus negativas y manías, en definitiva, ayudar, sin crear dependencia de forma temprana¹⁰.

Cuando las cargas físicas, psíquicas, sociales y económicas sobrepasan la adaptación del cuidador se produce lo que se denomina *sobrecarga del cuidador*, síndrome con síntomas de distinta índole:

1) *Síntomas físicos*: cansancio (87%), dolor osteoarticular (52%), cefalea (18%), dispesia (14%), vértigo (5%), trastornos inmunológicos, elevación de la tensión arterial, etc.

2) *Síntomas psicológicos*: depresión (18%-63%), ansiedad (50%-83%), insomnio, irritabilidad, reacciones de duelo, automedicación con psicofármacos.

3) *Problemas sociales*: aislamiento (un 39% no tiene tiempo para frecuentar amistades), reducción del tiempo de ocio en un 64,1%, imposibilidad para disfrutar vacaciones, disminución del poder adquisitivo, pérdida de empleo (11,5%). El 26,5% no puede plantearse buscar un trabajo y el 12,4% se ha visto obligado a reducir su jornada laboral.

4) *Disfunciones familiares*: por no aceptación o incomprendimiento de la enfermedad. Se puede generar ansiedad, frustración y agotamiento familiar. Puede derivar en la claudicación familiar e imposibilidad de mantener al enfermo en ese medio.

5) *Problemas ético legales*: derivados de problemas como la incapacidad, testamentaría, decisión de la institucionalización, etc.

Existen *factores dependientes del cuidador* que se han mostrado útiles como *predictores de la sobrecarga*: sexo femenino, inmadurez en los mecanismos de afrontamiento, escaso soporte familiar o social, escaso conocimiento de la enfermedad, sus efectos y su manejo, mala calidad de la relación previa. Los *factores dependientes de la enfermedad del paciente* que se han demostrado útiles como *predictores de la sobrecarga del cuidador* de éste son: la presencia de delirios, alucinaciones y depresión, conductas disruptivas (agresividad, vagabundeo, etc.), sexo masculino, edad más joven del paciente, tipo de demencia, grado de severidad de la demencia (nivel de deterioro cognitivo y funcional), tiempo de evolución de la demencia. Se han descrito también *factores protectores de la sobrecarga del cuidador*: presencia de ayuda informal (vecinos, etc.), grado de conocimiento de la demencia, de sus efectos y de su manejo, estilo maduro de afrontamiento y resolución de problemas, pertenencia a grupos de soporte o autoayuda, etc.

DIAGNÓSTICO

En ausencia de marcadores biológicos, el diagnóstico de la EA es fundamentalmente clínico. La historia clínica, con-

firmada con un informador fiable, el examen del estado mental y la exploración física y neurológica, constituyen las principales herramientas para el diagnóstico. La sensibilidad del diagnóstico clínico es alta, aunque su especificidad es menor, y vendrá determinada por el cumplimiento de una serie de criterios clínicos, definidos con anterioridad (tabla 1).

La ausencia de una prueba con la suficiente fiabilidad diagnóstica, para detectar la enfermedad en su fase preclínica hace que, en el momento actual, no pueda recomendarse el cribado sistemático de la población general para un *diagnóstico precoz* de la EA u otras causas de demencia. La detección del problema a partir de sus manifestaciones más iniciales, el *diagnóstico temprano*, constituye la mejor opción disponible en el momento actual. En este sentido, las distintas recomendaciones existentes en nuestro país proponen una actitud de sospecha activa para permitir la detección temprana de la enfermedad (tabla 4).

El diagnóstico temprano tiene efectos beneficiosos para el paciente y familia, para los profesionales sanitarios y la comunidad en la que se encuentran. La detección en los primeros estadios de la enfermedad ofrece la posibilidad de discutir sobre la naturaleza del síndrome, etiología, pronóstico, y permite la planificación del futuro en lo relativo a los cuidados de salud, las decisiones económicas, etc., facilitaría la elaboración de documentos de voluntades anticipadas, o de directrices para aspectos concretos, como la tutela legal; la posibilidad de participar en estudios de investigación; y podría facilitar la toma de decisiones difíciles (retirada de los permisos de conducir y de armas, institucionalización, utilización de técnicas de nutrición artificial, etc.). El conocimiento temprano de la naturaleza del síndrome y su evolución facilitaría la adaptación del cuidador principal y de su entorno, y permitiría la creación de redes de apoyo informal (familiares, amigos, vecinos, etc.), así como posibilitaría el acceso a los escasos recursos sociosanitarios comunitarios existentes en nuestro medio, cuya oferta, hoy por hoy, es escasa⁴⁵. Aunque todo lo comentado anteriormente parece obvio, no existe en el momento actual suficiente evidencia científica para afirmar, cuantificar o rechazar estos beneficios potenciales del diagnóstico temprano⁴⁶.

Quizá por ese motivo, y por la creencia ya comentada de que el deterioro cognitivo es algo inevitablemente aso-

Cuando las cargas físicas, psíquicas, sociales y económicas sobrepasan la adaptación del cuidador se produce lo que se denomina *sobrecarga del cuidador*.

Tabla 4. Principales recomendaciones sobre el diagnóstico de demencia en España

| Fuente | Cribado sistemático | Cribado ante la sospecha clínica (diagnóstico temprano) | Recomendaciones generales | Recomendaciones de recursos psicométricos en el cribado de deterioro cognoscitivo |
|--|--|---|---|--|
| Programa de atención al anciano. Cartera de servicios del INSALUD ³⁷ | Valoración bianual en >75 años | Sí | Historia clínica Exploración del estado funcional, mental, cognitivo y social Plan de cuidados | SPMSQ de Pfeiffer (versión española) o MEC de Lobo o MMSE de Folstein o similares |
| Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) ^{9,38} | No Se cita la recomendación del cribado en > 75 años, > 65 años institucionalizados o con alteraciones en las actividades instrumentales de la vida diaria | Sí | Historia clínica Pruebas psicométricas Exploración física Diagnóstico etiológico con pruebas complementarias analíticas y de neuroimagen Valoración integral (funcional, evolutiva, sociofamiliar) Plan de cuidados | Se recomienda utilizar el MEC de Lobo al paciente y el IQCODE al informador Algunas alternativas, dependiendo de la escolarización y los déficit sensoriales: SPMSQ de Pfeiffer (versión española) o Set-Test de Isaacs |
| Grupo Español Multidisciplinar para la Atención Coordinada al Paciente con Demencia (SEN, SEGG, SEP, semFYC) ³⁹ | No Se cita la recomendación del cribado en >75 años, > 65 años institucionalizados o con alteraciones en las actividades instrumentales de la vida diaria y otras de autores o grupos de expertos | Sí | Diagnóstico basado en criterios clínicos Es obligada la historia clínica, exploración física, valoración de la situación mental y funcional Debe incluir la información de un informador fiable Diagnóstico etiológico con exploraciones complementarias analíticas y de neuroimagen | Recomiendan coordinación entre Atención Primaria y Especializada para decidir el test neuropsicológico adecuado |
| Sociedad Española de Psiquiatría (SEP) ⁴⁰ | No | Sí | Historia clínica, confirmada por un informador Valoración psicopatológica Exploración física y pruebas complementarias Valoración funcional y evolutiva | MEC de Lobo/MMSE de Folstein SPMSQ de Folstein Set-Test de Isaacs Test del dibujo del reloj |
| Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG) ⁴¹⁻⁴³ | No | Sí | Despistaje de demencia, trastornos de conducta, sobrecarga del cuidador. Seguimiento y estadiaje | MMSE de Folstein o MEC de Lobo o el Test de los 7 minutos |
| Sociedad Española de Neurología (SEN) ^{15,44} | No | Sí | Redacción de una propuesta de criterios clínicos para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer | Elección de pruebas estandarizadas y puntuaciones de corte apropiados para la edad y el nivel de formación académica del paciente, teniendo en cuenta su actividad profesional Las pruebas de aprendizaje con evocación diferida han demostrado gran sensibilidad y especificidad diagnóstica |

ciado al proceso de envejecimiento, la demencia es una patología habitualmente infradiagnosticada en Atención Primaria^{45,47-50}. Esta situación debe cambiar, incrementándose los esfuerzos de detección en el Primer Nivel Asistencial⁴⁵, cuyas características lo convierten en el lugar ideal para el *diagnóstico temprano*, intervención y seguimiento⁵¹.

El diagnóstico, fundamentalmente clínico, requerirá la realización de pruebas complementarias con objeto de descartar otras causas de demencia secundarias, y para la obtención del diagnóstico etiológico más preciso. Es, además, un diagnóstico múltiple, ya que no se tratará exclusi-

vamente de determinar la existencia de un síndrome de demencia y conocer la enfermedad causante del mismo, sino también de determinar el estadio evolutivo en el que se encuentra el enfermo, su capacidad funcional, y descartar la existencia de problemas socioeconómicos, o de sobrecarga en el entorno del enfermo (fig. 2).

Durante el proceso diagnóstico será preciso constatar las alteraciones intelectuales del paciente, por lo que se recomienda la utilización de recursos psicométricos (tabla 5). En Atención Primaria se recomienda utilizar versiones breves o de cribado, cuya utilidad en el diagnóstico es evidente, y además servirán para el seguimiento

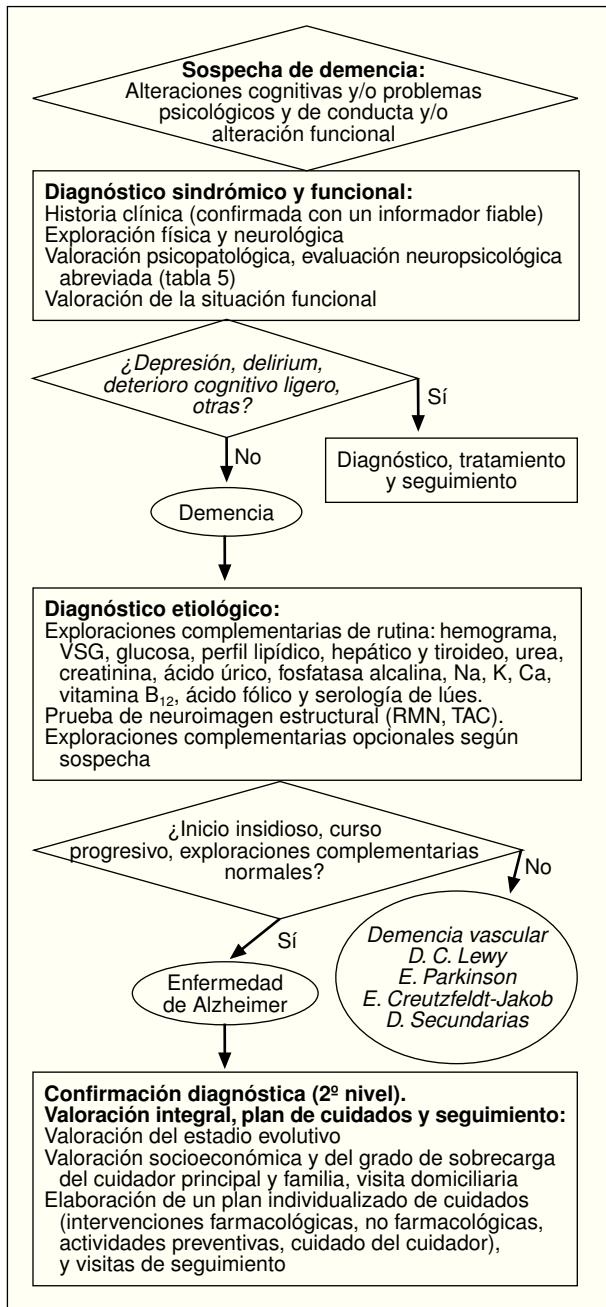


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. VSG: velocidad de sedimentación globular; RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computarizada.

del individuo, aun cuando estas pruebas cortas tienen “efecto suelo”, ya que en pacientes con demencia severa es habitual la obtención de puntuaciones cercanas o iguales a cero en la mayoría de ellos, aunque su rendimiento cognitivo y situación evolutiva sea diferente. Por ello, para un diagnóstico más preciso de la verdadera situación del enfermo, se recomienda la utilización de escalas de seguimiento evolutivo que incluyan aspectos relacionados con el funcionamiento del individuo. Las baterías neuropsicológicas extensas, o pruebas más es-

pecíficas, serán utilizadas fundamentalmente en el Segundo Nivel.

De los tests utilizados, el más extendido en nuestro medio es el Mini Examen Cognoscitivo (MEC), primera adaptación de Lobo en nuestro país del *Mini Mental State Examination* (MMSE) de Folstein, que es el test más utilizado internacionalmente en el diagnóstico de deterioro cognitivo y como medidor del tratamiento y la evolución del Alzheimer.

TRATAMIENTO

Dado que no se conoce su causa, el tratamiento curativo de la EA no es posible en el momento actual. Las investigaciones se basan en las teorías fisiopatológicas comentadas previamente. Se ha ensayado una vacuna con antígeno A_β, que impediría su posterior acumulación cerebral, pero ha ocasionado casos de encefalitis, por lo que se precisan nuevos estudios en su desarrollo⁶³⁻⁶⁵. Otras vías en investigación se centran en impedir la acumulación cerebral de A_β, mediante la inhibición de gamma-secretasas⁶⁶, o la hiperfosforilación de la proteína tau⁶⁷. Otros trabajos están investigando la posibilidad de estrategias de prevención primaria con fármacos que supuestamente tienen un efecto protector de la EA (estrógenos, antiinflamatorios, antioxidantes, etc.). La investigación sobre futuras terapias genéticas se ha centrado en el papel protector del genotipo ApoE ε2 y en el incremento del riesgo que supone el genotipo ApoE ε4 (fig. 1). Se investiga la posibilidad de administración de los alelos de la ApoE ε2 y ε3 mediante terapia genética, y el desarrollo de análogos de la ApoE ε2 para su uso terapéutico⁶⁸.

Actualmente se dispone de algunos tratamientos farmacológicos específicos para la EA, de carácter paliativo o sintomático. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa producen un incremento de la transmisión colinérgica en el sistema nervioso central, y han demostrado su eficacia medida en los test cognitivos y, en menor grado, en las esferas conductual y funcional⁶⁹. En la actualidad existen 4 moléculas con este mecanismo de acción: donepezilo, galantamina, rivastigmina y tacrina (tabla 6). Otros estimulantes de los receptores colinérgicos actualmente en estudio son la xanomelina, milamolina, epibatidina, etc. Recientemente se ha comercializado en nuestro país un antagonista de los receptores glutamatérgicos cerebrales, la memantina, que puede estabilizar algunos síntomas conductuales y funcionales en la EA moderadamente grave.

En ausencia de marcadores biológicos, el diagnóstico de la EA es fundamentalmente clínico. La historia clínica, confirmada con un informador fiable, el examen del estado mental y la exploración física y neurológica, constituyen las principales herramientas para el diagnóstico.

Tabla 5. Principales características de los tests psicométricos breves más recomendados en España

| Test psicométrico | Valoración | Validez | Duración | Puntuación | Indicaciones | Limitaciones |
|--|---|---|--|---|--|--|
| SPMSQ de Pfeiffer ⁵² , versión española ⁵³ | Cognitiva (memoria a corto y largo plazo, orientación, hechos cotidianos y cálculo) | Para un punto de corte de 3 o más errores S:67%-92%, E:82%-100% | 3-5 minutos | 0-2 errores: normal 3-4 errores: DC leve 5-7 errores: DC moderado 8-10 errores: AC importante | Población muy anciana Analfabetos Limitación sensorial Poco tiempo | Analfabetos (+) Déficit sensorial (+) Depresión, ansiedad (+) Parkinson (-) |
| MEC de Lobo ^{54,55} | Cognitiva (memoria, atención, concentración, lenguaje, capacidad visuoconstructiva) | Según versión, también influenciado por el nivel educativo: MEC 35: S:89%, E:83% MEC 30: S:89%, E:80% | 10-15 minutos | MEC 35: 25-29: <i>Borderline</i> < 28 en <65 años: DC < 24 en > 65 años: DC MEC 30: < 22-23: DC | Sujetos ancianos con adecuado nivel de escolarización | Lesiones cerebrales focales (-) Demencia leve (-) Nivel sociocultural bajo (-) Déficit sensorial severo (+) Edad >80 años (+) Depresión, ansiedad (+) |
| MMSE de Folstein ⁵⁶ | Cognitiva (memoria, atención, concentración, lenguaje, capacidad visuoseSTRUCTIVA) | Según el punto de corte por nivel educativo: 1. S:89%, E:100% 2. S:88%, E:84% 3. S:90%, E:91% | 10-15 minutos | Puntos de corte por nivel educativo: 1. Analfabetos: 17-18/30 2. Leen y escriben pero sin estudios primarios: 20-21/30 3. Estudios primarios o más: 23-24/30 | Idem MEC | Idem MEC |
| IQCODE ⁵⁷ , versión española ⁵⁸ | Cognitiva y funcional (memoria, funcionalidad, capacidad ejecutiva, juicio) | En demencia: S:93%, E:91% En DC leve: S:88%, E:92% | 5 minutos, autoaplicado por un informador fiable | DC > 57 | Muy útil en población analfabeta | Al ser una medida indirecta basada en las respuestas del informador, debe comprobarse la coherencia de las contestaciones |
| Set-test de Isaacs ^{59,60} | Cognitiva (fluencia verbal, denominación categorial, memoria semántica) | S:79%, E:82% | 4-5 minutos | Normal: >27 | Analfabetos Déficit sensorial severo Poco tiempo | |
| Test del dibujo del reloj (a la orden: TRO, y a la copia: TRC) ⁶¹ | Cognitiva (memoria, atención, concentración, conocimiento numérico, comprensión, abstracción, capacidades visuoespaciales y visuoconstructivas) | Según modalidad: TRO: S:92%, E:93% TRC: S:73%, E:91% | 2-5 minutos | Según modalidad: TRO: Normal: 7,5-10 puntos DC < 7,5 TRC: Normal > 8 Un TRO patológico con TRC normal sugiere DC | Elevada utilidad si se usa combinadamente con el MEC Usada repetidamente muestra gráficamente la evolución del deterioro Independiente del nivel de escolaridad, edad y lenguaje | No existe unanimidad en cuestiones como las condiciones de aplicación, pauta horaria o criterios de puntuación |
| Test de los 7 minutos ⁶² | Cognitiva (memoria inmediata y diferida, orientación temporal, fluencia verbal y capacidad visuoconstructiva) | S:92%, E:96% | 7 minutos | Minibatería neuropsicológica con: Test de memoria Test de orientación temporal de Benton Número de animales en un minuto Test del dibujo del reloj | Muy útil en enfermedad de Alzheimer leve y moderada | Pocos estudios que evalúen su rendimiento diagnóstico en otras demencias y su comportamiento en población general |

S: sensibilidad; E = especificidad; DC: deterioro cognitivo; (+) : falsos positivos; (-): falsos negativos.

Tabla 6. Inhibidores de la acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Adaptado de Ibbotson T & Goa KL⁷⁰

| | Donepezilo | Galantamina | Rivastigmina | Tacrina | Memantina |
|---|---|---|---|--|---|
| Tipo de compuesto | Piperidina | Alcaloide del fenantreno | Carbamato | Aminoacridina | Antagonista de la vía del glutamato |
| Inhibición | Reversible | Reversible | Pseudoirreversible | Reversible | No competitiva |
| Administración | Oral | Oral | Oral | Oral | Oral |
| Frecuencia de administración | Una vez al día | Dos veces al día | Dos veces al día | Cuatro veces al día | Dos veces al día |
| Pauta de inicio de tratamiento | 5 mg/día, en la noche Tras 4-6 semanas, aumentar a 10 mg/día | 4 mg 2v/día durante 4 semanas Aumentar 8 mg/día cada 4 semanas hasta un máximo de 12 mg 2v/día | 1,5 mg 2v/día durante 2 semanas Aumentar 3 mg/día cada 2 semanas hasta una dosis máxima de 6 mg 2v/día | 10 mg 4v/día durante 6 semanas Aumentar 40 mg/día cada 6 semanas hasta un máximo de 40 mg 4v/día | Dosis mínima eficaz de 20 mg/día, comenzando con 5 mg/día y añadiendo 5 mg cada semana |
| Dosis de mantenimiento (mg/día) | 5-10 | 16-24 | 6-12 | 40-160 | 20 |
| Tolerabilidad (frente a placebo) | Náuseas 11% (6%) Diarrea 10% (5%) Insomnio 9% (6%) Vómitos 5% (3%) Mareos 8% (6%) | Náuseas 24% (9%) Diarrea 9% (7%) Insomnio 5% (4%) Vómitos 13% (4%) Mareos 9% (6%) | Náuseas 47% (12%) Diarrea 19% (11%) Insomnio 5% (3%) Vómitos 31% (6%) Mareos 21% (11%) | La incómoda pauta posológica, los efectos adversos gastrointestinales y la hepatotoxicidad, hacen que este fármaco se use poco | Interacciona con dextrometorfano, diuréticos, ranitidina, cimetidina, amantadina (grave) Quinidina, quinina y nicotina aumentan sus niveles |

El tratamiento de las alteraciones psicológicas y de conducta es fundamental para mejorar la calidad de vida del enfermo y disminuir la sobrecarga del cuidador. En el momento de instaurar un tratamiento se recomienda tener en cuenta los siguientes principios⁷¹:

1) Intentar siempre medidas no farmacológicas como primer paso.

2) Iniciar el tratamiento farmacológico cuando sea estrictamente necesario, dirigiendo siempre la selección terapéutica hacia el control de síntomas específicos.

3) Combinar la utilización de los fármacos con la terapia no farmacológica.

4) Utilizar aquellos fármacos más adecuados por su capacidad terapéutica y perfil de efectos secundarios.

5) Tener en cuenta la posibilidad de situaciones de polifarmacia y las interacciones que puede producir la introducción del nuevo fármaco.

6) Comenzar siempre con dosis bajas, e incrementarlas paulatinamente.

Los síntomas conductuales con trasfondo psicótico (delirios de robo, alucinaciones, etc.) pueden responder a los neurolépticos, entre los que se recomienda utilizar los atípicos, debido a su mejor perfil de seguridad (menor probabilidad de efectos anticolinérgicos, parkinsonismos, hipotensión ortostática, discinesias tardías, etc.), aunque no

hay estudios comparativos que hayan demostrado superioridad en la eficacia clínica entre los atípicos y los clásicos, y la elección de unos u otros como primer escalón en Atención Primaria es un aspecto controvertido. Para el tratamiento de la depresión, todos los antidepresivos son similares en cuanto a su eficacia, por lo que habrá que elegirlos en función de la menor probabilidad de producir efectos adversos, o interacciones farmacológicas.

Las intervenciones no farmacológicas han alcanzado la categoría de actividades terapéuticas tras una época en la que eran consideradas, casi exclusivamente, como actividades de ocio. Este cambio de perspectiva se ha producido gracias a un adecuado diseño, planificación, implantación, seguimiento y evaluación de dichas actividades y por la mejoría, aunque discreta, en el funcionamiento cognitivo de los pacientes que las reciben. Estas técnicas de rehabilitación neuropsicológica tienen su base en los conceptos de *neuroplasticidad*, y de *psicoestimulación*^{72,73}. Se pueden realizar mediante programas sistematizados de intervención (talleres de memoria y de actividades instrumentales de la vida diaria, de psicoestimulación cognitiva, de psicoexpresión, talleres ocupacionales, etc.) o bien mediante técnicas aisladas de rehabilitación cognitiva: entrenamiento mnemotécnico, terapia de reminiscencia, modificación de conducta, terapia de orientación a la realidad

El diagnóstico temprano tiene efectos beneficiosos para el paciente y familia, para los profesionales sanitarios y la comunidad en la que se encuentran.

Actualmente se dispone de algunos tratamientos farmacológicos específicos para la EA, de carácter paliativo o sintomático.

El tratamiento de las alteraciones psicológicas y de conducta es fundamental para mejorar la calidad de vida del enfermo y disminuir la sobrecarga del cuidador.

(temporal, espacial y personal), modificación ambiental, y otros. Son útiles también para disminuir la frecuencia e intensidad de los síntomas no cognitivos y para mantener un mejor nivel de funcionalidad. Las intervenciones no farmacológicas para el tratamiento de los síntomas no cognitivos en las demencias se pueden dividir en dos grandes grupos: técnicas de modificación de conducta, orientadas a la resolución de problemas concretos (trastornos de la conducta, etc.), y abordajes estructurados, basados en la realización de técnicas específicas como la orientación a la realidad, la reminiscencia, la validación afectiva, etc.

Las actividades dirigidas a atender al cuidador y familia del enfermo han mostrado resultados dispares, puesto que las intervenciones son muy heterogéneas, evalúan distintos aspectos y, por tanto, son difíciles de comparar entre sí. No obstante, las más eficaces han sido las actividades *multicomponentes*, que combinan intervenciones informativas, formativas, grupos de autoayuda o psicoeducativos, y recursos de respiro, que demostraron ser útiles para disminuir la incidencia y gravedad de los problemas psicológicos y de conducta de los enfermos, y retrasar la institucionalización^{74,75}.

Además de dar información acerca de la Asociación de familiares de enfermos de Alzheimer de la localidad en que nos encontramos, es posible organizar grupos de información y ayuda a los cuidadores de pacientes con EA desde el Centro de Salud. Para ello algún miembro del equipo debe tener cierta formación en manejo de grupos como instrumento terapéutico. En un reciente metaanálisis los grupos de cuidadores disminuyeron los síntomas de depresión y la morbilidad psicológica, aumentando el conocimiento y manejo de la enfermedad; aunque la carga de trabajo no fue disminuida. Las intervenciones retrasaron el ingreso en residencias. No resultaron eficaces los grupos de breve duración, sin seguimiento posterior, o las sesiones puramente informativas. Las intervenciones que incluyeron al paciente fueron las más efectivas⁷⁶.

Bibliografía

- Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". Clin Anat 1995;8(6):429-31.
- Román GC. Historical Evolution of the concept of dementia: a systematic review from 2000 bc to ad 2000. In: Qizilbash N, Schneider L, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, et al, editors. Evidence-based Dementia Practice. Oxford: Blackwell Publishing, 2002; p. 219-20.
- Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. Br J Psychiatry 1968;114(512):797-811.
- Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of non-demented old people. J Neurol Sci 1968;7(2):331-56.
- Roth M, Tomlinson BE, Blessed G. Correlation between scores for dementia and counts of 'senile plaques' in cerebral grey matter of elderly subjects. Nature 1966;209(18):109-10.
- Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. J Neurol Sci 1970;11(3):205-42.
- Katzman R. The prevalence and malignancy of Alzheimer disease. A major killer [editorial]. Arch Neurol 1976;33(4):217-8.
- Katzman R, Terry RD, Bick KL. Recommendations of nosology, epidemiology, and pathophysiology commissions of the Workshop Conference on Alzheimer's dementia and related disorders. In: Katzman R, Terry RD, Bick KL, editors. Alzheimer's disease: Senile dementia and related disorders. Aging, 7. New York: Raven Press, 1978; p. 579-85.
- Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Grupo de Trabajo sobre Demencias. Recomendaciones sobre la demencia. Barcelona: semFYC, 1999.
- González VM, Martín C, editores. Demencias en Atención Primaria. Diagnóstico temprano y seguimiento. Salamanca, 2002.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. Whashington DC: American Psychiatric Association, 1980.
- McKhan G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadian EM. 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 in Alzheimer's Disease. Neurology 1984;34:939-44.
- World Health Organization. Mental and behavioural disorders (F00-F99). In: The International Classification of Diseases, ICD-10, 10th revision. Geneva: World Health Organization, 1992.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Whashington DC: American Psychiatric Association, 1994.
- Robles A, del Ser T, Alom J, Peña-Casanova J, y Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. Neurología 2002;17(1):17-32.
- Ritchie K, Kildea D, Robine JM. The relationship between age and the prevalence of senile dementia: a meta-analysis of recent data. Int J Epidemiol 1992;21(4):763-9.
- Preston GA. Dementia in elderly adults: prevalence and institutionalization. J Gerontol 1986;41(2):261-7.
- Jorm AF. Epidemiology of Alzheimer's disease and related disorders. London: Chapman&Hall, 1990 (ed. española. Barcelona: SG Edits, 1994).
- Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR, et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: A collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. Ann Neurol 1991;30:381-90.
- Manubens JM, Martínez-Lage JM, Lacruz F, Muruzabal J, Larumbe R, Guarch C, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona, Spain. Neuroepidemiology 1995; 14(4):155-64.
- Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, de la Cámara C. The prevalence of Dementia and Depression in the Elderly Community in a Southern European Population: The Zaragoza Study. Arch Gen Psychiatr 1995;52:497-506.
- Puente A, Ribas A, Salla RM, Parrilla L, Espinás J, Caballé E, et al. Las demencias en el ámbito de la atención primaria. Aten Primaria 1997;19:419-22.
- Vilalta-Franch J, Lopez-Pousa S, Llinas-Regla J. La prevalencia de demencias en un área rural. Un estudio en Gerona. Rev Neurol 2000;30(11):1026-32.
- García FJ, Sánchez MI, Pérez A, Martín E, Marsal C, Rodríguez G, et al. Prevalencia de demencia y de sus subtipos principales en sujetos mayores de 65 años: efecto de la educación y ocupación. Estudio Toledo. Med Clin (Barc) 2001;116: 401-7.
- Bermejo FP, Gabriel RS, Vega S, Morales JM, Rocca WM. Problems and issues with door-to-door, two phase surveys: an illustration from central Spain. Neuroepidemiology 2001;20:225-31.
- Limón E, Argimon JM, Vila Doménech J, Abos T, Cabezas C, Vinyoles E. Detección del deterioro cognitivo en población mayor de

- 64 años: primera fase del proyecto Cuida'l. Aten Primaria 2003;32(1):6-14.
27. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology 2000;54(Suppl 5):S10-5.
 28. Akesson HO. A population study of senile and arteriosclerotic psychoses. Hum Hered 1969;19(5):546-66.
 29. Ritchie K. Epidemiology of the Dementias and Alzheimer's Disease. In: Qizilbash N, Schneider L, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, et al, editors. Evidence-based Dementia Practice. Oxford: Blackwell Publishing, 2002; p 238-40.
 30. Alafuzoff I, Soininen H. Neuropathology and Ethiopathogenesis of Alzheimer's Disease. En: Qizilbash N, Schneider L, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, et al, editors. Evidence-based Dementia Practice. Oxford: Blackwell Publishing, 2002; p 244-9.
 31. Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW. Evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. Ann Neurol 1981; 6:729-39.
 32. Bermejo FP, Berbel AG. La epidemiología analítica de la enfermedad de Alzheimer. Factores de riesgo. En: Alberca R, López-Pousa, editores. La enfermedad de Alzheimer. Madrid: SB Edis, 1998; p. 169-78.
 33. Bracco L, Gallato R, Grigoletto F. Factors affecting course and survival in Alzheimer's disease. A 9 year longitudinal study. Arch Neurol 1994;51:1213-9.
 34. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical rating scale for the staging of dementia. Br J Psychiatry 1982;140:566-72.
 35. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry 1982;139:1136-9.
 36. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol 2001;58:1985-92.
 37. Programa del Anciano. Cartera de Servicios de Atención Primaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de la Salud, INSALUD. Subdirección general de coordinación administrativa. Madrid, 1999.
 38. Landa J, Espinosa JM, et al. semFYC: Programas básicos de salud: síndromes geriátricos y programa del anciano. Madrid: Ediciones Doyma, 2000.
 39. Manubens JM, Calcedo A, Gil P, Rodríguez JL, et al. Procedimientos diagnósticos: mínimos o básicos, complementarios y avanzados. En: Atención Coordinada al paciente con demencia. Grupo Español Multidisciplinar para la Atención Coordinada al Paciente con Demencia. Madrid: Ediciones Doyma, 2000; p. 43-64.
 40. Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso Español sobre Dementias. Madrid: SEP, 2000.
 41. González JI. Principios básicos de la valoración geriátrica integral. En: Valoración geriátrica integral. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Madrid: Glosa Ediciones, 2001; p. 15-26.
 42. Gil P, et al. Documentos técnicos de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología: Demencias. Rev Esp Geriatr Gerontol 2002; 37(S4):1-34.
 43. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Guía de actuación en la enfermedad de Alzheimer. Madrid: Natural Ediciones, 2003.
 44. Sociedad Española de Neurología. Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias. Guías en Demencias. Conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia. Revisión 2002. Barcelona: Masson, S.A., 2003.
 45. Zunzunegui MV, del Ser T, Rodríguez A, García MJ, Domingo J, Otero A. Demencia no detectada y utilización de los servicios sanitarios: implicaciones para la atención primaria. Aten Primaria 2003;31(9):581-6.
 46. Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr KN. Screening for Dementia in Primary Care: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2003;138: 927-37.
 47. Olafsdottir M, Skoog I, Marcusson J. Detection of dementia in primary care: the Linkoping study. Dement Geriatr Cogn Disord 2000; 11:223-9.
 48. Eefsting JA, Boersma F, Van den Brink W, Van Tilburg W. Differences in prevalence of dementia based on community survey and general practitioner recognition. Psychol Med 1996;26: 1223-30.
 49. Valcour VG, Masaki KH, Curb JD, Blanchette PL. The detection of dementia in the primary care setting. Arch Intern Med 2000; 160:2964-8.
 50. Sternbeg SA, Wolfson C, Baumgarten M. Undetected dementia in community-dwelling older people: the Canadian Study of Health and Aging. J Am Geriatr Soc 2000;48:1430-4.
 51. Romero A. Prólogo. En: González VM, Martín C, editores. Dementias en Atención Primaria. Diagnóstico temprano y seguimiento. Salamanca, 2002; p 9.
 52. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. J Am Geriatr Soc 1975;23(10):433-41.
 53. Martínez de la Iglesia J, Dueñas R, Onís MC, Aguado C, Albert C, Luque R. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. Med Clin (Barc) 2001;117:129-34.
 54. Lobo A, Escolar V, Ezquerro J, Seva A. El Mini-Examen Cognoscitivo: un test sencillo, práctico para detectar alteraciones intelectivas en pacientes psiquiátricos. Rev Psiq Psicol Med 1980;5:39-57.
 55. Lobo A, Saz P, Marcos G, Díaz JL, de la Cámara C, Ventura T, et al. Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental State Examination) en la población general geriátrica. Med Clin (Barc) 1999;112:767-74.
 56. Folstein MP, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patient for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189-98.
 57. Jorm AF, Korten E. Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. Br J Psychiatry 1988;152:209-13.
 58. Morales JM, González-Montalvo JI, Bermejo F, del Ser T. The screening of mild dementia with a shortened Spanish version of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly. Alzheimer Dis Assoc Disord 1995;9:105-11.
 59. Isaacs B, Kennie AT. The set Test as an aid to the detection of dementia in old people. Br J Psychiatry 1973;123:487-90.
 60. Pascual LF, Martínez JV, Modrego P, Mostacero E, López del Val J, Morales F. El set-test en el diagnóstico de demencia. Neurología 1990;5(3):82-5.
 61. Cacho J, García-García R, Arcaya J, Vicente JL, Lantada N. Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol 1999;7:648-55.
 62. Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, Relin M, Brusch M, DeVeaux RD. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. Arch Neurol 1998;55:349-55.
 63. Younkin SG. Amyloid beta vaccination: reduced plaques and improved cognition. Nat Med 2001;7:18-9.
 64. Lemere CA, Maron R, Selkoe DJ, Weiner HL. Nasal vaccination with beta-amyloid peptide for the treatment of Alzheimer's disease. DNA Cell Biol 2001;20:705-11.
 65. Munch G, Robinson SR. Alzheimer's vaccine: a cure as dangerous as the disease? J Neural Transm 2002;109:537-9.
 66. Selkoe DJ. Presenilin, Notch, and the genesis and treatment of Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:11039-41.
 67. Sramek JJ, Cutler NR. Recent developments in the drug treatment of Alzheimer's disease. Drug Aging 1999;14:359-73.
 68. Emre M. Drugs in Development and Experimental Approaches. In: Qizilbash N, Schneider L, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, et al, editors. Evidence-based Dementia Practice. Oxford: Blackwell Publishing, 2002; p. 451-2.
 69. Schneider LS. Treatment of Alzheimer's Disease (with or without cerebrovascular disease). In: Qizilbash N, Schneider L, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, et al, editors. Evidence-based Dementia Practice. Oxford: Blackwell Publishing, 2002; p. 467-588.
 70. Ibbotson T, Goa KL. Donepezilo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Dis Manage Health Outcomes 2002;10(1):41-55.
 71. Servicio Canario de Salud. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Conferencia de Consenso. Gobierno de Canarias, 1998.
 72. Geschwind N. Mechanism of change after brain lesions. In: Nottebohm E, editor. Hope for a new neurology. Ann Acad New York 1985.

73. Uzzell BP, Gross T. Clinical neuropsychology of intervention. Boston: Martinus Nijhoff, 1986.
74. Mitelman MS, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Levin B. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. A randomised controlled trial. *JAMA* 1996; 276:1725-31.
75. Brodaty H, Gresham M, Luscombe G. The Prince Henry Hospital dementia caregiver's training programme. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:183-92.
76. Brodaty H, Green A, Koschera A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(5):657-64.