

MANUAL DE ACTUACIÓN

Enfermedad de Alzheimer

EVIDENCIA CIENTÍFICA en

# EVIDENCIA CIENTÍFICA

en

## Enfermedad de Alzheimer

MANUAL DE ACTUACIÓN

ESP 03/08 ARI 19

Patrocinado por:



Trabajando juntos por un mundo más sano™



*hvc* Human Health Care



# EVIDENCIA CIENTÍFICA *en*

## Enfermedad de Alzheimer

### MANUAL DE ACTUACIÓN

#### *Coordinador*

---

**Dr. Francisco Toquero de la Torre**

Vicesecretario de la OMC.

#### *Asesor*

---

**Dr. Marcelo L. Berthier**

Unidad de Neurología Cognitiva y Afasia.

Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES).

Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

#### *Autores*

---

**Dra. Mercè Boada Rovira**

Unidad de Diagnóstico de Trastornos Cognitivos y de la Conducta.

Fundació ACE. Institut Català de Neurociències Aplicades. Barcelona.

Servicio de Neurología del Hospital General Universitari Vall d'Hebrón.

Barcelona.

**Dr. Marcelo L. Berthier**

Unidad de Neurología Cognitiva y Afasia.

Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES).

Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

**Dra. M.<sup>a</sup> Dolores Martínez Lozano**

Unidad de Memoria y Demencias.

Sección de Neurología. Hospital La Magdalena. Castellón.

© **IM&C, S.A.**

International Marketing & Communication, S.A. (IM&C)

Alberto Alcocer, 13, 1.º D

28036 Madrid

Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73

[imc@imc-sa.es](mailto:imc@imc-sa.es)

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-691-3024-7

Dep. Legal: M-21.545-2008

# ÍNDICE

---

---

**PRÓLOGOS** 5-7

---

---

**INTRODUCCIÓN** 9

---

---

**CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD  
DE ALZHEIMER** 11

---

---

**TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER** 37

---

---

**DEMENCIA Y DEPENDENCIA: ASPECTOS BIOÉTICOS  
SOBRE LA CAPACIDAD DE TOMAR DECISIONES  
DE LAS PERSONAS CON DEMENCIA** 53

---



## PRÓLOGO

---

Dotar a los médicos de Atención Primaria y especialistas de una herramienta de trabajo como el manual que nos ocupa es una iniciativa excelente, dada la especial incidencia de esta patología en la población que visita los dispositivos asistenciales de primer nivel, y la oportunidad única que los profesionales que en ellos trabajan tienen para intervenir precozmente, tanto en el diagnóstico del proceso como en la ayuda y/o derivación a dispositivos específicos si fuese necesario.

La elaboración de un índice-guía de estas características, aportando elementos de objetividad en la evaluación del proceso de salud, contribuirá a hacer posible la armonización de la respuesta técnica a la demanda de los pacientes aquejados, en muchas ocasiones, de «síntomas clínicos» indeterminados, características comunes a diferentes patologías frecuentes en la presentación de los cuadros con contenido afectivo emocional.

La inclusión dentro de la colección «Evidencia Científica» de este nuevo trabajo ayudará al colectivo médico en su acercamiento a las demandas asistenciales de un gran número de pacientes, que por poco explícitas son de difícil consideración, permitiendo, de este modo, desde el conocimiento más profundo de la persona enferma, una propuesta de ayuda más acertada y, por tanto, una mayor eficiencia.

***D. Javier Rubio Rodríguez***

SUBDIRECTOR GENERAL DE ORDENACIÓN PROFESIONAL  
DEL MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO



## PRÓLOGO

---

Como presidente de la Organización Médica Colegial, quiero destacar la importancia de la realización y uso de los *Manuales de Evidencia Científica*, que se están realizando por esta Institución.

Es necesario formar e informar al médico, siempre respetando su *lex artis*, pero estableciendo unos criterios mínimos de actuación consensuados científicamente y avalados por los especialistas en la materia, que nos permita como profesionales de la Medicina dar la calidad asistencial que la sociedad demanda.

Tanto las *Guías de Buena Práctica Clínica* como los *Manuales de Evidencia Científica* ayudan al médico en el ejercicio diario de su profesión, proporcionándole, de manera precisa y esquemática, opciones de actitudes diagnósticas y terapéuticas, basadas en evidencia científica y criterios exclusivamente profesionales.

Deseo que esta iniciativa logre la finalidad de facilitar al profesional su actuación clínica sobre patologías prevalentes, unificando criterios para ser más resolutivos, y dando argumentos para defender con criterios profesionales nuestro trabajo diario.

**Dr. Isacio Siguero Zurdo**

PRESIDENTE DEL CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE MÉDICOS



## INTRODUCCIÓN

---

El número de pacientes que desarrollan enfermedad de Alzheimer (EA) ha aumentado durante las últimas décadas. Esto se ha atribuido a múltiples factores. Uno de ellos es el aumento en la expectativa de vida de la población. Nuestra población vive más años y debido a que la edad avanzada es el principal factor de riesgo de padecer EA, muchos ancianos desarrollan demencia. Otro factor importante en el aumento de la prevalencia de la EA es que, gradualmente, la sociedad está tomando conciencia de que los cambios cognitivos, conductuales y funcionales que acontecen en los ancianos pueden ser la primera expresión de EA y no ser el correlato lógico del envejecimiento cerebral normal. Esto está propiciando un incremento en el número de consultas a centros especializados para la detección y tratamiento precoz de la EA y otras demencias. Para finalizar, en los últimos años se han mejorado los criterios diagnósticos, los instrumentos de evaluación, las técnicas de neuroimagen, el análisis genético, y se ha optimizado el empleo de los fármacos para el tratamiento de la EA, habiéndose extendido su uso a otras demencias (enfermedad de Parkinson).

La publicación de un manual de actuación dedicado a la EA y otras demencias puede parecer *a priori* redundante debido a la miríada de artículos y libros que describen los continuos avances en la EA. Sin embargo, mucha de la información disponible es compleja, altamente específica (por ej., genética, RMN con morfometría basada en el análisis de voxels) y no es de ayuda a los profesionales dedicados a la asistencia y cuidados de pacientes dementes. Es por ello que un manual de actuación que describe las recomendaciones actuales de manejo de pacientes con demencia es de interés.

Este manual de actuación está dedicado a neurólogos, geriatras, psiquiatras, internistas, psicólogos, trabajadores sociales y a otros profesionales dedicados a la asistencia de pacientes dementes. El manual está lógicamente organizado describiendo inicialmente los aspectos clínicos y diagnósticos de la EA y otras demencias, el tratamiento de las mismas, y concluye analizando los conceptos actuales de dependencia y los aspectos bioéticos sobre la capacidad de tomar decisiones de las personas con demencia. Un aspect-

to de interés adicional de este manual de actuación es que la revisión de diagnóstico, tratamiento y manejo de pacientes con EA y otras demencias se sustentan en el concepto de medicina basada en la evidencia y que en él se describen las últimas recomendaciones europeas y americanas para el diagnóstico y tratamiento de las demencias.

Por último, los autores agradecen a Eisai y Pfizer el apoyo recibido durante la realización de este manual, y a IM&C, por su excelente labor editorial.

***Marcelo L. Berthier***

CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICO-SANITARIAS (CIMES)  
UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

## CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

### DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

DRA. M.<sup>a</sup> DOLORES MARTÍNEZ LOZANO

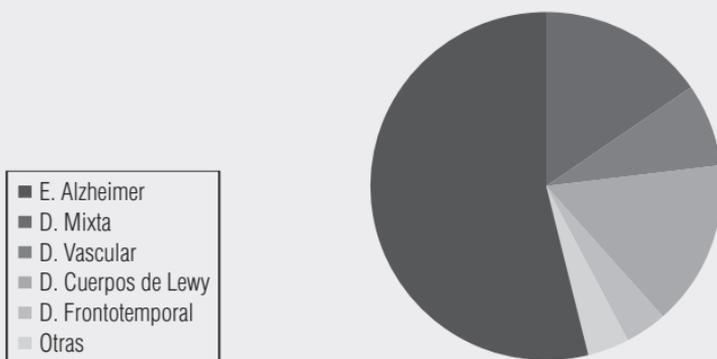
*Unidad de Memoria y Demencias. Sección de Neurología.  
Hospital La Magdalena. Castellón*

### Introducción

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia de debut tardío (60-75% de los casos) (figura 1).

La evaluación del paciente con demencia tiene como objetivo establecer un diagnóstico temprano que determinará el plan terapéutico más adecuado en función de la etiología. Con la introducción de nuevas terapias el diagnóstico precoz adquiere cada vez mayor relevancia (tabla 1).

**FIGURA 1. Causas de demencia**



Modificada de Green R. Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease and other Dementias. Second Edition. Professional Communications, Inc. 2005.

**TABLA 1. Ventajas del diagnóstico precoz de demencia**

Para cada caso

- Proporcionar un diagnóstico y educación para el paciente y/o la familia.

Para pacientes con enfermedades irreversibles y progresivas (p. ej., EA).

- Tratar los síntomas cognitivos y conductuales.
- Planificar el futuro financiero y legal mientras el paciente sea competente.
- Iniciar estrategias de manejo para posponer la dependencia e institucionalización.

Para pacientes con condiciones estáticas o reversibles (p. ej., AVC, depresión...)

- Aliviar el temor ante una enfermedad progresiva e irreversible.
- Tratar la enfermedad subyacente.
- Iniciar prevención y/o estrategias de rehabilitación.

Modificada de Green R. Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease and other Dementias. Second Edition. Professional Communications, Inc. 2005.

**TABLA 2. Clasificación de la Evidencia**

Clase	Descripción
I	Evidencia por estudios prospectivos bien diseñados con amplio espectro de personas con la condición sospechada, y definición de caso (por «gold standard»). Aplicación ciega del test. Capaces de establecer la exactitud diagnóstica de tests apropiados.
II	Evidencia por estudios prospectivos bien diseñados con reducido espectro de personas con la condición sospechada, o un estudio retrospectivo bien diseñado con un amplio espectro de personas afectadas (por «gold standard») comparado con un amplio espectro de controles. Aplicación ciega del test. Capaces de establecer la exactitud diagnóstica de tests apropiados.
III	Evidencia por estudios retrospectivos que incluye un reducido espectro de casos o controles. Aplicación ciega del test.
IV	Cualquier diseño sin aplicación ciega del test, o evidencia proporcionada por opinión de expertos o series descriptivas de casos (sin controles).

En los últimos años la European Federation of Neurological Societies (EFNS) (1) y la Academia Americana de Neurología (AAN) (2) han publicado análisis basados en la evidencia (tablas 2 y 3) que proporcionan herramientas para la evaluación diagnóstica y el manejo de la EA y otras demencias. En el texto se expresan las recomen-

**Tabla 3. Recomendaciones para la Práctica basadas en la Clasificación de la Evidencia**

Recomendación	Descripción
A	Principio para el manejo del paciente con un alto grado de certeza clínica (estudios clase I o II en circunstancias que excluyen estudios aleatorizados).
B	Recomendación para el manejo con un moderado grado de certeza (estudios clase II o fuerte consenso clase III).
C	Estrategia para el manejo de utilidad clínica incierta (evidencia no concluyente o conflictiva).

daciones para la práctica clínica como A (Estándar), B (Guía) o C (Opción Práctica) en función del grado de evidencia. The Institute for the Study of Aging de New York, junto a otros organismos también han propuesto recientemente recomendaciones para el manejo y tratamiento de la EA (3). Asimismo, se han publicado nuevos criterios de investigación para EA, que suponen una revisión de los criterios del NINCDS-ADRDA e intentan incorporar los últimos avances en biomarcadores. Serán necesarios estudios de validación para trasladarlos a la práctica clínica (4).

En este capítulo revisaremos la evaluación, semiología, curso evolutivo y diagnóstico diferencial de la EA. Para ello, ante un paciente con sospecha de EA, el clínico debe responder a dos preguntas: 1) ¿tiene el paciente una demencia?, y si es así, 2) ¿cuál es la causa?

## Evaluación diagnóstica

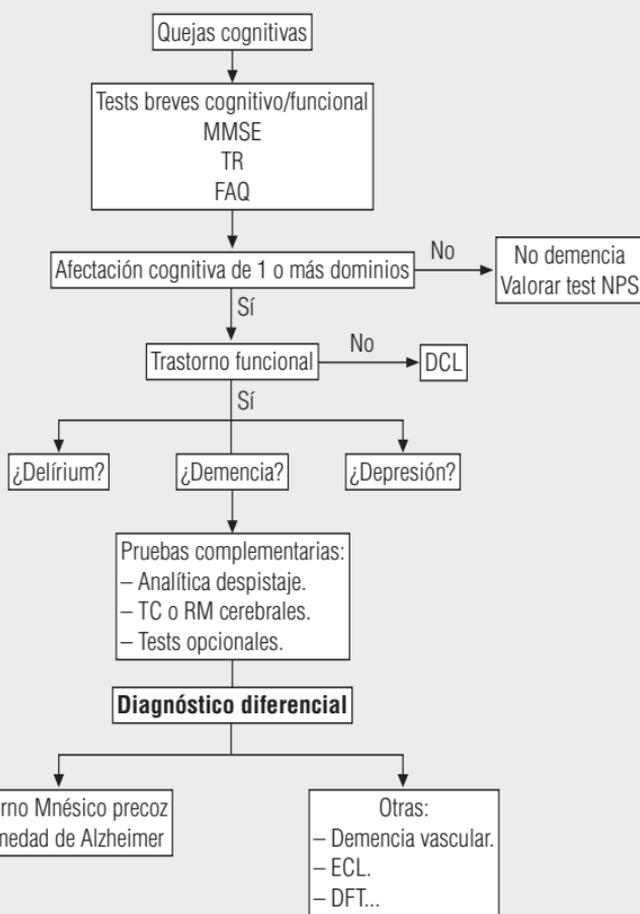
El diagnóstico de la EA es clínico. No existen marcadores biológicos específicos para demencias degenerativas. Por tanto, en ausencia de confirmación histopatológica, el diagnóstico etiológico del síndrome demencia se hace en términos de probabilidad, según los criterios diagnósticos aceptados internacionalmente (véase Diagnóstico diferencial).

Los *métodos diagnósticos* incluyen: la historia clínica que debe recoger: forma de comienzo, síntomas de inicio y curso de los déficits

cognitivos, conductuales y funcionales; una valoración cognitiva, conductual y funcional del paciente; una exploración física general y neurológica, y, finalmente, como pruebas complementarias se realizarán una analítica y neuroimagen para descartar otras causas potenciales de demencia.

La figura 2 muestra un algoritmo diagnóstico del paciente con quejas cognitivas.

**FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico en el paciente con quejas cognitivas**



MMSE: test minimental; TR: test reloj; FAQ: cuestionario de actividad funcional; DCL: deterioro cognitivo ligero; ECL: demencia por cuerpos de Lewy; DFT: demencia frontotemporal.

## Evaluación clínica

La piedra angular para el diagnóstico es la *anamnesis* tanto del paciente como de un informador fiable. Debe recoger antecedentes personales y familiares (factores de riesgo vascular, accidentes cerebrovasculares (AVCs), traumatismo craneal, hábitos tóxicos, patología psiquiátrica, enfermedades sistémicas, medicación, nivel educativo e historia familiar de enfermedad neurológica o psiquiátrica). Incluirá síntomas cognitivos, psicológicos y conductuales y la repercusión funcional de éstos (tabla 4). Es importante establecer la forma de comienzo (agudo, subagudo, crónico), así como la evolución (progresiva, fluctuante, escalonada), dado que orientarán el diagnóstico diferencial.

Debe realizarse una *exploración física general y neurológica*, con especial atención a la existencia de: signos focales, trastorno de la motilidad ocular, trastornos del movimiento y de la marcha.

Es necesario realizar una valoración de tres facetas:

### *Cognitiva*

La valoración de la función cognitiva es importante por varias razones: 1) el diagnóstico de demencia se apoya principalmente en la evidencia de déficits cognitivos (memoria episódica y otros dominios como: lenguaje, visuoespacial, praxis o función ejecutiva); 2) los tipos más frecuentes de demencia pueden ser identificados por la naturaleza de sus déficits cognitivos y conductuales (p. ej., EA,

#### **TABLA 4. Síntomas de alerta de demencia**

- Pérdida de memoria con repercusión laboral o en otras actividades.
- Dificultad para realizar tareas habituales.
- Problemas de lenguaje.
- Desorientación.
- Trastorno del juicio.
- Dificultad para el pensamiento abstracto.
- Colocación de objetos personales en lugares inadecuados.
- Cambios anímicos y conductuales.
- Cambio de personalidad.
- Pérdida de iniciativa.

Demencia por Cuerpos de Lewy Difusos (DCLD) y demencia frontotemporal (DFT).

Por tanto, es necesario realizar una evaluación cognitiva global y breve (p. ej., Mini Mental State Examination: MMSE) (5). Si procede, el neurólogo o el neuropsicólogo realizarán una valoración neuropsicológica cuantitativa con tests estandarizados y validados para explorar los siguientes dominios:

- Atención.
- Orientación temporoespacial.
- Memoria: el trastorno amnésico es clásicamente exigido para el diagnóstico de demencia. La memoria episódica se afecta precozmente en la EA, mientras que la memoria semántica lo hace en demencias no Alzheimer.
- Lenguaje, praxis, función visuoespacial y visuoperceptiva: pueden afectarse en todas las demencias, especialmente en aquellas con afectación cortical (EA y DCLD).
- Función ejecutiva: en algunas demencias como la EA, la disfunción ejecutiva es un epifenómeno que forma parte de un cuadro más global, mientras que en otras es una parte esencial para su diagnóstico (p. ej., DFT).

### *Conductual*

Las manifestaciones psicológicas y conductuales pueden observarse en todas las demencias. Contribuyen al diagnóstico diferencial (p. ej., falta de conciencia personal y desinhibición son la principal manifestación de la DFT, alucinaciones e ideas delirantes son síntomas precoces en la DCLD).

La *apatía e inercia* (pérdida de la motivación), independientemente del humor depresivo son los cambios conductuales más frecuentes en el paciente con demencia. La *anosognosia* (negación de los déficits cognitivos y conductuales) es frecuente en la EA, incluso en estadios iniciales; por esto es muy importante contar con el testimonio de un informador fiable. Es necesario también evaluar la presencia de sintomatología *depresiva*, y para ello pueden utilizarse instrumentos como la Escala Geriátrica de Yesavage (6) o la

Escala de Depresión de Hamilton (7). La *agitación y agresión* son causa frecuente de institucionalización. Las actividad motora sin objetivo, como el vagabundeo, son características de la EA, mientras que compulsiones y conductas repetitivas y estereotipadas son más comunes en la DFT. La *desinhibición y euforia* son características de pacientes con DFT. Las *ideas delirantes, alucinaciones y trastornos de la identificación* de personas (síndrome de Capgras) o lugares (desorientación y/o reduplicación topográfica) también son frecuentemente observados en pacientes con demencia.

La evaluación debe basarse en la entrevista del cuidador y en cuestionarios de valoración de los diferentes dominios conductuales, p. ej., Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) (8).

#### *Funcional o de actividades de la vida diaria*

La valoración funcional debe incluirse en el proceso diagnóstico con análisis de:

- Actividades básicas de la vida diaria (vestido, baño, aseo personal, comida, deambulación, etc.).
- Actividades instrumentales de la vida diaria (manejo de finanzas, uso del teléfono, conducción, control de la medicación, cocina, compra, trabajo).

Existen múltiples escalas funcionales tanto genéricas como específicas para demencia. Entre ellas debemos destacar por su facilidad de uso el cuestionario de evaluación funcional de Pfeffer (9).

También pueden ser útiles para identificar pacientes con demencia las entrevistas administradas al informador (p. ej., IQCODE) (10).

La evaluación clínica permite establecer si el paciente cumple criterios de demencia y orientar el diagnóstico etiológico. En términos prácticos, la demencia representa un deterioro de la función intelectual respecto de un nivel previo, de magnitud suficiente para interferir en el funcionalismo del individuo. Pese a que los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed. (DSM-IV) son fiables para el diagnóstico de demencia, en algunas formas frecuentes como la demencia vascular (DV), la DCLD y la DFT, la memoria puede no afectarse inicialmente, por lo que sería

recomendable clarificar los dominios cognitivos en la definición de demencia.

*Recomendaciones para la práctica (1, 2)*

- A Es importante recoger la historia clínica de un informador fiable.
- C Debe realizarse una exploración física y neurológica a todo paciente con demencia.
- A La evaluación cognitiva es esencial y debería ser realizada en todos los pacientes.
- C La evaluación neuropsicológica cuantitativa, realizada por personal entrenado, debería considerarse en pacientes dudosos, y con demencia prodrómica, leve o moderada.
- C La evaluación cognitiva incluirá una medida cognitiva global y más detallada de los principales dominios cognitivos (memoria, funciones instrumentales y ejecutivas).
- A La evaluación de los síntomas psicológicos y conductuales debe realizarse en todos los casos.
- C Se recomienda pasar una entrevista semiestructurada para evaluar las actividades de la vida diaria dirigida al cuidador.
- B Los criterios diagnósticos para definición de Demencia (DSM-IV) son fiables y deberían ser usados rutinariamente (tabla 5).

**TABLA 5. Criterios DSM-IV para el diagnóstico de demencia**

Deterioro memoria y 1 o más de los siguientes:

- Afasia.
- Apraxia.
- Agnosia.
- Disfunción ejecutiva.

Deterioro funcional ocupacional o social respecto de un nivel previo.

No delirium.

Adaptado DSM-IV. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.

## Exploraciones complementarias

La tabla 6 recoge las exploraciones complementarias de rutina y opcionales en la evaluación del paciente con demencia:

### *Analítica sanguínea*

El objetivo principal del «screening» de laboratorio es descartar comorbilidad (p. ej., hipotiroidismo, déficit de vitamina B<sub>12</sub>).

Se recomienda en todos los pacientes realizar los siguientes tests: hemograma, glucosa, lípidos, electrolitos, función renal y hepática, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y hormonas tiroideas. El déficit de vitamina B<sub>12</sub> y el hipotiroidismo son frecuentes en el anciano con demencia. Aunque su tratamiento puede no revertir completamente la disfunción cognitiva, deben ser detectados y tratados. Las serologías para VIH o sífilis, así como otro tipo de determinaciones analíticas especiales, son opcionales y serán solicitadas en función de la sospecha etiológica.

### *Recomendaciones para la práctica (1, 2)*

B La determinación de vitamina B<sub>12</sub> y hormonas tiroideas debe incluirse en la evaluación rutinaria de ancianos con demencia.

**TABLA 6. Exploraciones complementarias en la evaluación de la demencia**

Rutina	Opcional
Bioquímica sanguínea.	VSG.
Hemograma.	RX tórax.
Vitamina B <sub>12</sub> *.	ECG.
Hormonas tiroideas*.	Urinoanálisis.
TAC/RM cerebrales*.	Niveles de drogas.
	Serologías: VIH, sífilis, borrelia.
	Metales pesados en orina 24 h.
	EEG.
	LCR.
	SPECT/PET cerebrales.
	Biopsia cerebral.

\* Sugeridas por la AAN (2).

- B Se realizará serología luética en aquellos casos con factores de riesgo, infección sifilítica previa o en zonas de alta prevalencia.

### *Análisis de LCR*

El examen estándar de LCR puede ser útil si existe sospecha de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), vasculitis, enfermedades desmielinizantes y en casos atípicos (tabla 7).

El estudio de la proteína 14-3-3 está recomendado para confirmar el diagnóstico de ECJ en caso de sospecha. Es necesario tener presente que un resultado negativo no excluye el diagnóstico. Además, debe considerarse que algunas condiciones neurológicas agudas pueden producir falsos positivos (AVCs, encefalitis viral y trastornos neurológicos paraneoplásicos).

Marcadores biológicos de EA en LCR (proteína Tau, Tau-p y A $\beta$ -42) pueden ser usados en casos de duda diagnóstica.

### *Recomendaciones para la práctica (1, 2)*

- B El análisis de LCR es opcional y está indicado en situaciones especiales.
- B En caso de duda diagnóstica puede utilizarse la determinación en LCR de Tau, Tau-p y A $\beta$ -42
- B La determinación de la proteína 14-3-3 debe realizarse si existe sospecha clínica de ECJ.

#### **TABLA 7. Indicación de análisis LCR en la demencia**

- Curso rápidamente progresivo.
- Presentación inusual.
- < 60 años.
- Cáncer.
- Infección del SNC.
- Infección sistémica.
- Serología sifilítica +.
- Inmunosupresión.
- Vasculitis del SNC.
- Enfermedad del tejido conectivo.

### *Estudio genético*

El patrón de herencia habitual en las demencias degenerativas familiares es autosómico dominante.

Se han identificado diferentes mutaciones genéticas asociadas a demencias degenerativas: presenilinas y proteína precursora de amiloide (EA), Tau (DFT); proteína priónica (enfermedades priónicas), y en el gen Notch 3 (CADASIL: arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía).

La EA con patrón autosómico dominante debuta precozmente (generalmente antes de los 65 años) y constituye menos del 1% de los casos.

El «screening» de mutaciones debe realizarse cuando exista historia familiar autosómica dominante y debe estar guiado por el fenotipo clínico. Raramente está indicado si no existe historia familiar, excepto si existe un fenotipo característico o una historia familiar inadecuada. Es esencial obtener el consentimiento informado del paciente y/o del familiar y proporcionar un adecuado consejo en centros con experiencia.

### *Recomendaciones para la práctica (1, 2)*

- B No se recomienda el estudio genético rutinario si existe sospecha de DCLD o ECJ.
- B En el momento actual no se recomienda el estudio rutinario del genotipo Apo-E en pacientes con sospecha de EA.
- B La determinación de mutaciones Tau o en genes de EA no se recomienda en la evaluación rutinaria de pacientes con sospecha de demencia DFT.

### *Neuroimagen*

#### Estructural

Neuroimagen estructural para el diagnóstico diferencial

Debe realizarse de rutina en la evaluación inicial del paciente con demencia. Se realizará una tomografía axial computarizada (TAC) o una resonancia magnética (RM) cerebrales. Permitirán identificar

patología potencialmente tratable (p. ej., tumor, hematoma subdural, hidrocefalia y patología cerebrovascular). También aportarán información acerca del patrón de atrofia (cerebral global o focal).

#### Neuroimagen estructural cuantitativa

No se recomienda en el momento actual medidas lineales o volumétricas de estructuras temporo-mediales mediante TAC o RM para el diagnóstico de EA.

En los últimos años se está intentando determinar marcadores de imagen cuantitativos (marcadores subrogados) para el diagnóstico precoz.

#### Funcional

La tomografía por emisión de fotón único (SPECT) tiene una especificidad para EA aproximada del 80% y una sensibilidad del 45%. No debe emplearse rutinariamente ni en la evaluación inicial ni en el diagnóstico diferencial del paciente con demencia, dado que no ha demostrado superioridad sobre los criterios clínicos.

Actualmente tampoco se recomienda el uso de rutina de la tomografía por emisión de positrones (PET) (sensibilidad y especificidad aproximadas para EA del 90 y 70%, respectivamente). En casos de duda diagnóstica, sobre todo para el diagnóstico diferencial entre EA y DFT en estadios iniciales, especialmente si la neuroimagen estructural es normal, las técnicas funcionales pueden ser de ayuda.

#### *Recomendaciones para la práctica (1, 2)*

- A Es necesario realizar una TAC o RM en todo paciente con sospecha de demencia.
- B Las medidas volumétricas o lineales mediante TAC o RM no se recomiendan rutinariamente para el diagnóstico de EA.
- B La neuroimagen funcional (SPECT o PET) puede utilizarse en caso de duda diagnóstica.

## Clínica

En 1984 el grupo de trabajo del National Institute on Neurological and Communicative Disorders and Stroke-AD and Related Disor-

**TABLA 8. Criterios diagnósticos NINCDS-ADRA para enfermedad de Alzheimer****Probable**

- Criterios para el diagnóstico clínico:
  - Demencia por examen clínico, documentada por tests cognitivos de «screening» y confirmada por evaluación neuropsicológica.
  - Déficits en 2 o más áreas cognitivas.
  - Deterioro progresivo de memoria y otras funciones cognitivas.
  - No trastorno de conciencia.
  - Comienzo entre 40 y 90 años.
  - Ausencia de otras causas sistémicas o cerebrales de demencia.
- El diagnóstico es apoyado por:
  - Deterioro de las actividades de la vida diaria y trastorno conductual.
  - Historia familiar de trastornos similares, especialmente si hay confirmación patológica.
  - Resultados de laboratorio: análisis estándar de LCR normal; EEG normal o con cambios inespecíficos; atrofia cerebral progresiva en TACs seriados.
- Hallazgos consistentes:
  - Estabilización en el curso evolutivo.
  - Síntomas asociados: depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, agitación, trastorno sexual y pérdida de peso.
  - Otras anomalías neurológicas: especialmente en enfermedad avanzada: hipertonia, mioclonus o trastorno para la marcha.
  - Convulsiones en la enfermedad avanzada.
  - TAC normal para la edad.
- Hallazgos que hacen el diagnóstico improbable:
  - Comienzo brusco.
  - Signos neurológicos focales.
  - Convulsiones o trastorno de la marcha precoces.

**Posible**

- Criterios para el diagnóstico clínico:
  - Comienzo o curso atípicos en ausencia de otras causas neurológicas, psiquiátricas o sistémicas.
  - Presencia de otra causa sistémica o cerebral suficiente para producir demencia pero no considerada como la causa.
  - Déficit cognitivo severo, progresivo en ausencia de otras causas identificables.

**Definida**

- Criterios para EA probable + confirmación histopatológica de EA probable.

ders Association (NINCDS-ADRDA) introdujo los criterios diagnósticos más ampliamente utilizados para el diagnóstico clínico de la EA (11) (tabla 8). Los criterios NINCDS-ADRDA para EA probable son similares a los del DSM-IV para «Demencia tipo Alzhei-

**TABLA 9. Criterios diagnósticos DSM-IV para enfermedad de Alzheimer**

Comienzo gradual y deterioro progresivo respecto a un nivel previo superior con repercusión social y ocupacional.

Deterioro de la memoria reciente y al menos uno de los siguientes:

- Afasia.
- Apraxia.
- Agnosia.
- Trastorno disejecutivo.

No delirium.

No otra causa psiquiátrica, neurológica o sistémica.

mer» (tabla 9). Estos criterios enfatizan el comienzo y la progresión graduales, el trastorno amnésico prominente y la ausencia de otros trastornos que causen demencia. Ambos grupos de criterios, utilizando la confirmación anatomopatológica como instrumento diagnóstico más preciso («gold standard»), presentan una alta sensibilidad (81%), con una razonable especificidad (70%) para EA.

Pese a que la presentación clínica es variable en aspectos como: edad de comienzo, historia familiar, presencia de síntomas psicológicos y conductuales, trastorno motor y supervivencia, los pacientes con EA comparten como características comunes el deterioro de inicio gradual y curso progresivo, amnésico, en habilidades ejecutivas y de la vida diaria.

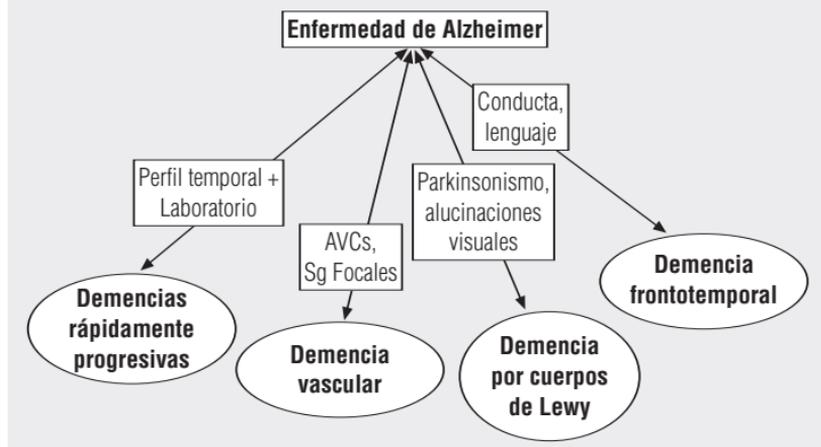
La *EA muy leve y leve* se caracteriza por un trastorno de memoria reciente de inicio insidioso, que se diferencia del referido por el anciano no demente en que representa un cambio en habilidades previas, es progresivo e interfiere ligeramente en la vida diaria. Otros síntomas en estos estadios son: dificultad para la nominación, desorientación temporal y espacial leves, y deterioro de la función ejecutiva. Cambios de personalidad incluyen pasividad, disminución de interés e iniciativa y tendencia al aislamiento social. Síntomas depresivos aparecen hasta en el 20% de pacientes en estadios iniciales de la EA. Los pacientes son independientes para aspectos básicos de autocuidado (vestido, baño, aseo y comida), pero tienen dificultad para llevar a cabo actividades instrumentales de la vida diaria como: conducir vehículos, cocinar, manejar finanzas, etc.

**TABLA 10. Manifestaciones clínicas de la EA según estadio evolutivo**

	Leve	Moderado	Avanzado
<b>Cognitivo</b>			
— Memoria	Trastorno memoria reciente.	Trastorno memoria remota.	No evaluable.
— Lenguaje	Disnomia. Alteración fluencia.	No fluente. Parafasias. ↓ Comprensión. ↓ Repetición.	+/- Mutismo.
— Visoespacial	Objetos colocados inadecuadamente. Trast. conducción.	Se pierden. Dificultad copia de figuras.	No evaluable.
<b>Conductual</b>	Ideas delirantes. Depresión. Insomnio.	Ideas delirantes. Depresión. Insomnio. Agitación.	Agitación. Vagabundeo.
<b>Neurológico</b>	+/- Normal.	+/- Normal.	Incontinencia. Rigidez. Trastorno marcha. +/- Mioclonus.

La *EA moderada y severa* está marcada por la progresión del deterioro cognitivo, la emergencia de conductas disruptivas en algunos pacientes y la mayor dependencia funcional, incluso para actividades básicas de la vida diaria. Los síntomas psicológicos y conductuales que aparecen en estos estadios incluyen: apatía, trastorno del ciclo vigilia-sueño, agitación, ideas delirantes, alucinaciones y conducta motora anómala. Éstos constituyen una causa frecuente de institucionalización. A medida que avanza la enfermedad también son más frecuentes los trastornos motores y de la marcha. En la *EA avanzada* existe una dependencia completa de los cuidadores para las actividades básicas de la vida diaria, fallo para reconocer a los familiares cercanos y reducción marcada del lenguaje. La disfagia y la pérdida de peso con frecuencia anuncian la muerte. La esperanza media de vida tras el diagnóstico de EA es de alrededor de cuatro años para hombres y seis años para mujeres.

La tabla 10 muestra las manifestaciones clínicas de la enfermedad según el estadio evolutivo.

**FIGURA 3. Aspectos relevantes para el diagnóstico diferencial de la EA**

*Recomendación para la práctica (1, 2)*

B Deberían utilizarse rutinariamente los criterios del NINCDS-ADRA y DSM-IV para el diagnóstico de EA.

## Diagnóstico diferencial

En ausencia de confirmación neuropatológica, el diagnóstico etiológico de demencia sólo puede expresarse en términos de probabilidad. El uso de criterios diagnósticos más sistematizados ha constituido un avance importante en el diagnóstico. El grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología hizo una propuesta de criterios para el diagnóstico clínico de demencia, deterioro cognitivo ligero y EA, con el objetivo de aumentar la especificidad de los existentes (12).

La figura 3 muestra un esquema simplificado para el diagnóstico diferencial de la demencia. La EA se caracteriza por un cuadro de inicio gradual y curso progresivo con déficits prominentes en memoria y función ejecutiva. Un deterioro cognitivo de comienzo y curso rápidos son sugestivos de un trastorno no degenerativo, como un delirium o más raramente una ECJ. La presencia de trastornos del lenguaje y conductuales prominentes precoces en el curso sugie-

**TABLA 11. Criterios diagnósticos para deterioro cognitivo ligero**

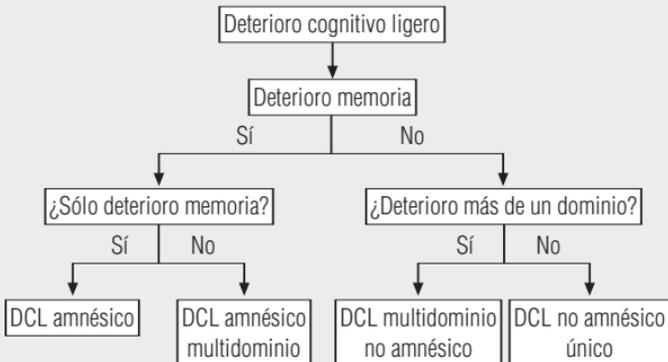
- Quejas de memoria, preferiblemente corroboradas por un informador.
- Deterioro objetivo de memoria.
- Función cognitiva general normal.
- Actividades de la vida diaria intactas.
- No demencia.

ren una DFT, sobre todo si el debut es antes de los 70 años. Si el paciente presenta alucinaciones visuales y parkinsonismo cuando la demencia es leve puede orientar hacia una DCLD. El debut brusco relacionado con enfermedad cerebrovascular sugiere una demencia vascular. La DCLD y la demencia vascular se dan más frecuentemente asociadas a EA que de forma «pura».

### Deterioro cognitivo ligero

El deterioro cognitivo ligero (DCL) hace referencia a una situación clínica en la que el sujeto presenta un trastorno cognitivo, usualmente en el dominio de memoria, pero no cumple criterios de demencia (13) (tabla 11). Aunque los tests neuropsicológicos pueden ser útiles para diferenciar estos pacientes de sujetos normales, el diagnóstico no debe basarse exclusivamente en estudios neuropsicológicos.

Puede clasificarse en amnésico, no amnésico, y según la afectación de uno o varios dominios cognitivos (14) (figura 4).

**FIGURA 4. Clasificación deterioro cognitivo ligero**

Es importante reconocer a estos pacientes para realizar un diagnóstico e intervención terapéutica precoces, dado que presentan una alta tasa de progresión a EA (6-25% anual).

La AAN recomienda en un análisis basado en la evidencia que los pacientes con DCL amnésico deberían ser reconocidos y monitorizados por su probable progresión a EA (15).

#### *Recomendación para la práctica (1, 2)*

B Los pacientes con DCL deberían ser reconocidos y evaluados periódicamente para descartar progresión a demencia.

### **Demencia vascular**

Los criterios más usados para el diagnóstico de DV son los NINDS-AIREN (tabla 12) (16). Enfatizan la evidencia objetiva de AVC por exploración neurológica o neuroimagen y requieren una relación temporal entre el comienzo de la demencia y el AVC. Presentan una alta especificidad (95%) con menor sensibilidad (43%) que otros criterios como la escala isquémica de Hachinski (tabla 13) (17, 18).

La DV «pura» (no asociada a EA u otras formas de demencia degenerativa) es rara y frecuentemente se asocia a EA, constituyendo la demencia mixta.

#### *Recomendación para la práctica (1, 2)*

C La escala isquémica de Hachinski puede usarse en el diagnóstico de enfermedad cerebrovascular en la demencia.

### **Demencia por Cuerpos de Lewy Difusos**

Constituye la segunda causa más frecuente de demencia degenerativa. Se caracteriza clínicamente por demencia progresiva, alucinaciones visuales, fluctuación cognitiva y parkinsonismo. La AAN recomienda como opción para la práctica utilizar los criterios diagnósticos de uso internacional (19) (tabla 14). Recientemente se ha publicado una nueva propuesta de criterios diagnósticos para esta entidad, con el objetivo de mejorar la precisión diagnóstica (20).

**TABLA 12. Criterios NINDS-AIREN para demencia vascular****Definida**

- DV probable.
- Confirmación patológica de múltiples infartos o daño cerebral isquémico o hemorrágico.

**Probable**

- Demencia establecida por examen clínico, documentada por tests cognitivos de screening y apoyada por tests neuropsicológicos.
- Enfermedad cerebrovascular establecida por:
  - Signos focales neurológicos.
  - Evidencia por neuroimagen de lesiones vasculares extensas.
- Relación entre la demencia y la enfermedad cerebrovascular evidenciada por uno o más de los siguientes:
  - Comienzo de la demencia dentro de los tres meses de un accidente cerebrovascular reconocido.
  - Deterioro abrupto o progresión fluctuante o escalonada.
- Apoyan el diagnóstico:
  - Trastorno para la marcha precoz e historia de inestabilidad y caídas casuales.
  - Incontinencia urinaria frecuente y precoz.
  - Parálisis pseudobulbar.
  - Cambio de personalidad.

**Posible**

- Demencia con signos neurológicos focales sin confirmación por neuroimagen de enfermedad cerebrovascular definitiva.
- Demencia con signos focales, sin clara relación temporal entre demencia y AVC.
- Demencia y signos focales de comienzo lento y curso variable de los déficits cognitivos.

**TABLA 13. Escala isquémica modificada de Hachinski\***

Puntuación	Característica
2	Comienzo abrupto
1	Deterioro escalonado
1	Quejas somáticas
1	Incontinencia emocional
1	Historia de hipertensión
2	Historia de AVC
2	Síntomas focales neurológicos
2	Signos focales neurológicos

\*  $\geq 4$  sugestivo de contribución de la enfermedad cerebrovascular a la demencia.

**TABLA 14. Criterios diagnósticos para demencia por cuerpos de Lewy****Esencial**

- Demencia progresiva. El trastorno amnésico puede no ser evidente en fases iniciales.
- Destacan los trastornos: atencional, fronto-subcortical y visuespacial.

**Probable: 2 ó 3; Posible: 1 de los siguientes:**

- Fluctuación cognitiva con variaciones importantes en el nivel de conciencia.
- Alucinaciones visuales recurrentes, bien estructuradas y con detalle.
- Signos motores espontáneos de parkinsonismo.

**Apoyan el diagnóstico:**

- Caídas recurrentes.
- Síncopes.
- Pérdida transitoria de conciencia.
- Hipersensibilidad a los neurolépticos.
- Delirios sistematizados.
- Alucinaciones no visuales.
- Trastorno del sueño REM.
- Depresión.

**Menos probable el diagnóstico por:**

- Enfermedad cerebrovascular, evidente por signos neurológicos focales o lesiones vasculares en neuroimagen.
- Evidencia en la exploración física o en las pruebas complementarias de otra enfermedad neurológica o sistémica que pueda ser la causa del cuadro clínico.

Otras demencias, que al igual que la DCLD, pueden cursar con parkinsonismo son: enfermedad de Parkinson con demencia, parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal.

*Recomendación para la práctica (1, 2)*

- C Los criterios diagnósticos del Consorcio para DCLD pueden ser útiles en la práctica clínica.

**Demencia frontotemporal**

La degeneración lobar frontotemporal incluye tres síndromes clínicos: demencia frontotemporal, demencia semántica y afasia progresiva primaria (tablas 15 y 16). Aproximadamente un 50% de los casos son familiares y algunas familias presentan mutaciones en el gen de la proteína Tau. Pese a que la prevalencia de la DFT es

**TABLA 15. Criterios diagnósticos para demencia frontotemporal****Criterios esenciales**

- Inicio insidioso y progresión gradual.
- Trastorno precoz de la conducta social.
- Alteración precoz de autorregulación de la conducta personal.
- Indiferencia emocional precoz.
- Anosognosia precoz.

**Criterios de apoyo**

- Comienzo antes de los 65 años.
- Antecedente de un trastorno similar en un familiar de primer grado.
- Trastorno de la conducta:
  - Deterioro en la higiene personal.
  - Inflexibilidad y rigidez mental.
  - Distractibilidad e impersistencia.
  - Conducta hiperoral y cambios en la conducta alimentaria.
  - Conducta estereotipada y perseverativa.
  - Conducta de utilización.
- Alteración del lenguaje:
  - Alteración de la fluencia.
  - Estereotipias.
  - Ecolalia.
  - Perseveración o mutismo.
- Signos físicos:
  - Reflejos primitivos.
  - Incontinencia urinaria.
  - Parkinsonismo.
  - Presión arterial baja o lábil.
  - Enfermedad de neurona motora.
- Pruebas complementarias:
  - Neuropsicología: síndrome frontal en ausencia de trastorno importante amnésico, de lenguaje y visoespacial.
  - EEG normal, en estadios con demencia evidente.
  - Neuroimagen (estructural o funcional): alteración frontal y/o temporal anterior.

mucho menor que la de la EA, en menores de 55 años, ambas entidades tienen tasas de incidencia edad-específicas comparables.

*Recomendación para la práctica (1, 2)*

- C Los criterios diagnósticos para DFT (21) pueden ser útiles en la práctica clínica.

**TABLA 16. Diagnóstico diferencial degeneración lobar frontotemporal**

Crterios	DFT	DS	APP
Esenciales	Comienzo insidioso. Deterioro conducta social. Falta regulaci3n conductual. Anosognosia precoz. Embotamiento emocional.	Comienzo insidioso. Lenguaje fluente y vac3o. Falta significado palabras. Prosopagnosia/agnosia asociativa. Repetici3n/lectura normal.	Comienzo insidioso. Lenguaje no fluente. Agramatismo. Parafasias. Anomia.
<b>Apoyo</b>			
— Conducta.	Higiene pobre. Rigidez mental. Distracci3n. Hiperoralidad/perseveraci3n.	Falta de empat3a. Preocupaciones focalizadas. Parsimonia.	Habilidades sociales intactas. Trastorno conductual tard3o.
— Lenguaje	Alteraci3n fluencia. Estereotipias. Ecolalia Perseveraci3n o mutismo.	Palabras idiosincr3ticas. Dislexia de superficie. C3lculo preservado.	Tartamudeo/apraxia oral. Repetici3n alterada. Alexia, agrafia.
— Signos	Reflejos primitivos. Incontinencia. Acinesia, rigidez, temblor.	Reflejos primitivos tard3os. Acinesia, rigidez, temblor.	Reflejos primitivos tard3os. Acinesia, rigidez, temblor.

DFT: Demencia Frontotemporal.

DS: Demencia Sem3ntica.

APP: Afasia Progresiva Primaria.

## Demencias r3pidamente progresivas

La tabla 17 muestra el diagn3stico diferencial de demencias r3pidamente progresivas.

En la tabla 18 aparecen los criterios diagn3sticos de la ECJ (22).

### *Recomendaci3n para la pr3ctica (1, 2)*

B Los criterios diagn3sticos de ECJ deber3an usarse en casos de demencia r3pidamente progresiva.

**TABLA 17. Diagnóstico diferencial demencias rápidamente progresivas****Condiciones potencialmente reversibles:**

- Encefalopatías inflamatorias/autoinmunes.
- Trastornos tóxicos.
- Trastornos metabólicos.
- Síndromes depresivos.
- Accidente cerebrovascular.
- Lesiones estructurales cerebrales:
  - Tumores primarios o metastáticos.
  - Hematoma subdural crónico.
  - Hidrocefalia a presión normal.
- Meningitis o encefalitis subagudas o crónicas.

**Condiciones irreversibles y fatales**

- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
- Encefalitis límbica paraneoplásica.

**TABLA 18. Criterios diagnósticos para enfermedad de Creutzfeldt-Jakob****Probable**

- Demencia progresiva.
- Al menos dos de los siguientes:
  - Mioclonus.
  - Trastorno cerebeloso o extraocular.
  - Disfunción piramidal/extrapiramidal.
  - Mutismo acinético.
- Al menos uno de las siguientes:
  - EEG típico para ECJ, independientemente de la duración.
  - Proteína 14-3-3 en LCR.

**Posible**

- Demencia progresiva.
- EEG atípico o no concluyente para ECJ.
- Duración < 2 años.
- Al menos 2 de los siguientes:
  - Mioclonus.
  - Trastorno cerebeloso o extraocular.
  - Trastorno piramidal o extrapiramidal.
  - Mutismo acinético.

## Bibliografía

1. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14: e1-e26.
2. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-53.
3. Fillit H, Doody RS, Binaso K, et al. Recommendations for the best practices in the treatment of Alzheimer's disease in managed care. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4 (Suppl A): S9-S24; quiz S25-S28.
4. Dubois B, Feldman H, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-46.
5. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov; 12 (3): 189-98.
6. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982-83; 17(1): 37-49.
7. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
8. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of Psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994 Dec; 44 (12): 2308-14.
9. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Karrah CH, et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982 May; 37 (3): 323-9.
10. Jorm AF, Korten AE. Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. *Br J Psychiatry* 1988 Feb; 152: 209-13.
11. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
12. Robles A, Del Ser T, Alom J, et al. Proposal of criteria for clinical diagnosis of mild cognitive impairment, dementia and Alzheimer's disease. *Neurologia* 2002 Jan; 17 (1): 17-32. Review. Spanish.

13. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology* 2001; 58: 1985-92.
14. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 183-94.
15. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-42.
16. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
17. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; 2: 207-10.
18. Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, et al. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980; 7: 486-8.
19. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-24.
20. McKeith, et al. Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005 Dec 27; 65 (12): 1863-72. Epub 2005 Oct 19. Review. Erratum in: *Neurology* 2005 Dec 27; 65 (12): 1992.
21. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-54.
22. Poser S, Mollenhauer B, Kraubeta A, et al. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease? *Brain* 1999; 122: 2345-51.



# TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

## DE ALZHEIMER

DR. MARCELO L. BERTHIER

*Unidad de Neurología Cognitiva y Afasia.  
Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES).  
Facultad de Medicina. Universidad de Málaga*

### Introducción

El aumento de la expectativa de vida ha posicionado a la enfermedad de Alzheimer (EA) como el principal problema de salud pública mundial. Es bien conocido que la incidencia de la EA aumenta a medida que la población envejece. De hecho, a la edad de 90 años la incidencia de EA en Europa es del 63,5 (95% CI = 49,7 – 81,0) por 1.000 personas-año (1). En España se estima que la prevalencia general de la EA es de 4,3% y la incidencia por 1.000 personas/año en edad de riesgo es de 9,5 (95% CI = 7,8 – 13,7) (2, 3). El coste por paciente afecto de EA en un semestre es superior a 8.000 euros, siendo el 85,5% atribuible a gastos del cuidador principal (2).

La principal premisa para mejorar el manejo clínico de los pacientes durante la evolución longitudinal de la demencia consiste en establecer un diagnóstico precoz (deterioro cognitivo leve, EA prodrómica, EA leve), pues ello permite la iniciación temprana del tratamiento farmacológico, propiciando, así, la reducción y/o estabilización del deterioro cognitivo, conductual y funcional del paciente (4, 5). Los tratamientos autorizados hasta ahora por la AEMPS para el tratamiento de la EA son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (I-ACE) de segunda generación (donepezilo, rivastigmina y galantamina) y el antagonista del receptor NMDA (memantina) (tabla 1).

**TABLA 1. Propiedades químicas y farmacológicas de los agentes anticolinesterásicos y antagonistas del receptor NMDA**

	<b>Donepezilo</b>	<b>Rivastigmina</b>	<b>Galantamina</b>	<b>Memantina</b>
Clase química	Piperidina.	Carbamato.	Alcaloide fenantreno.	Clorhidrato.
Selectividad	Acetilcolinesterasa.	Acetilcolinesterasa & butirilcolinesterasa.	Acetilcolinesterasa receptor nicotínico.	Glutamato.
Mecanismo	Reversible, pseudo-irreversible.	Reversible, competitivo.	Reversible, mixto no-competitivo.	Bloqueo no-competitivo de receptor NMDA.
Metabolismo	Hepático.	Renal.	Hepático (75%). Renal (25%)	Renal.
Vida media	~ 70 horas.	1-2 horas.	6 horas.	60-100 horas.
Dosis diaria efectiva (mg)	Una. 5-10 mg.	Dos. 6-12 mg. 9,5 (10 cm <sup>2</sup> ) (ptd). 17,4 (20 cm <sup>2</sup> ) (ptd).	Una o dos. 16-24 mg .	Una o dos. 10-20 mg.
Presentación	Comprimidos. Comp. orodispersables.	Cápsulas. Solución oral. Parches transdérmicos.	Tabletas. Solución oral. Cápsulas de liberación lenta.	Comprimidos. Gotas. Tabletas.
Citrocromo	+ CYP2D6, CYP3A4.	Mínima.	+ CYP2D6, CYP3A4.	No.
Interacciones	Relajantes musculares, ketoconazol, quinidina, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, alcohol.	Relajantes musculares.	Relajantes musculares, digoxina, Bbloqueantes.	Amantadina, ketamina, dextrometorano, baclofeno cimetidina, ranitidina, quinidina.

\*El parche de rivastigmina no está comercializado, todavía, en España.

## Estado actual del arte: tratamientos sintomáticos

Numerosos ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y estudios abiertos postmarketing han revelado que los inhibidores de la acetilcolinesterasa donepezilo, rivastigmina y galantamina y el antagonista del receptor NMDA memantina mejoran o estabilizan las alteraciones cognitivas, conductuales y funcionales en la EA, retardan la aparición de nuevos síntomas y el ingreso en residencias, reducen la mortalidad en pacientes ingresados en residencias, disminuyen la carga del cuidador y el gasto sanitario y poseen un efecto neuroprotector (4-9). El efecto terapéutico de los I-ACE es modesto, pero consistente en las distintas fases evolutivas de la demencia (leve, moderada y grave) y se ha demostrado estabilidad de los síntomas a cuatro años (9). Además, varios ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo han demostrado la eficacia y seguridad de la donepezilo en monoterapia, memantina en monoterapia y en combinación con I-ACEs (donepezilo, galantamina y rivastigmina) en las fases moderada y grave de la EA (10-12).

Desde el advenimiento de los fármacos antidemencia, se ha ido avanzando en el manejo clínico y extendido su uso a todas las fases de la demencia. Algunos avances recientes en el tratamiento de la EA con los fármacos autorizados (donepezilo, galantamina, rivastigmina, memantina) incluyen: un mejor conocimiento de los mecanismos de acción a nivel de la corteza cerebral (estudiados con PET, RMNf, espectroscopia); el beneficio demostrado en los síntomas psicológicos y conductuales; el mantenimiento del efecto a largo plazo de un I-ACE en comparación con otro(s) compuesto(s) (estudios *head-to-head*); las estrategias de reemplazo de un I-ACE por otro, debido a la pérdida de eficacia del primero, y los tratamientos combinados de I-ACEs con memantina (1-12). Sin embargo, algunos de los avances proporcionados por los I-ACE y memantina aún no se aplican de forma generalizada en la práctica clínica. De hecho, el número de pacientes que reciben tratamiento con I-ACE y/o memantina continúa siendo muy inferior al esperado en relación a la prevalencia de la EA (13). Por otra parte, un número indeterminado de pacientes reciben dosis inferiores a las recomendadas y la adherencia al tratamiento disminuye a lo largo del tiempo, espe-

cialmente cuando los pacientes están tratados concomitantemente con fármacos que alteran la cognición (14).

La adherencia al tratamiento es crucial para demorar el mayor tiempo posible el deterioro cognitivo-conductual y funcional de los pacientes (15, 16). Un estudio retrospectivo de persistencia de tratamiento en EA realizado en España reveló que la mayor duración se alcanza con donepezilo (mediana = 83,3 semanas; 95 CI = 72,7–93,9) en comparación con otros I-ACE (rivastigmina = mediana: 76,6 semanas; 95 CI = 66,0–87,3; galantamina = mediana: 65,8 semanas; 95 CI = 55,3–76,3) y memantina (mediana: 60,9 semanas; 95 CI = 48,8–73,1) (16). Otros estudios retrospectivos revelaron que el 30% de los pacientes tratados con I-ACEs suspende el tratamiento en los primeros 60 días (17), y que el 14% de los pacientes que continúan el tratamiento durante 180 días muestran períodos de interrupción de hasta seis semanas (18). Estos resultados, entre otros, han propiciado el diseño de nuevas formulaciones para mejorar la adherencia al tratamiento.

En este sentido, recientemente se han utilizado varias estrategias novedosas en el tratamiento de la EA. Varios estudios indican que los parches transdérmicos de rivastigmina brindan los mismos beneficios que la formulación oral, pero con menos efectos adversos (náuseas, vómitos, diarrea, anorexia) (19) y que la formulación orodispersable de donepezilo mejora la adherencia al tratamiento en pacientes con EA, así como también el grado de satisfacción de los cuidadores (20). Se ha sugerido que esta nueva formulación de donepezilo es útil para pacientes con disfagia. La disfagia es muy prevalente en la población anciana, especialmente en pacientes con EA, constituyendo una grave limitación para beneficiarse de los fármacos disponibles actualmente (20). La encuesta Alzheimer's Caregiver Study (realizada en Australia y cuatro países europeos, entre ellos España en 2002) mostró que la dificultad para tomar la medicación fue responsable del 7% de los abandonos del tratamiento (21) y la encuesta japonesa revela que el 63,8% del 38% de los pacientes que abandonan prematuramente el tratamiento con donepezilo aducen como causa la dificultad para deglutir el comprimido estándar de donepezilo (22). Otras estrategias para optimizar y facilitar el uso de los fármacos, incrementar la adherencia a los mismos y reducir la carga del cuidador se basan en simplifi-

car la posología. El análisis reciente de las cápsulas de liberación prolongada de galantamina (8, 16 y 24 mg) ha demostrado que tienen la misma tolerabilidad y seguridad en pacientes con EA leve y moderada que la presentación original de dos tomas diarias (23). En este sentido, también se ha demostrado la eficacia y seguridad de una dosis diaria de memantina en pacientes con EA moderada y grave (24).

Otras estrategias novedosas desarrolladas durante los últimos años para valorar la eficacia de los tratamientos farmacológicos en la EA son los conceptos de «respondedor», «número necesario de tratar (NNT)» y «número necesario para hacer daño (NNH)» (25-28). Estos conceptos se han concebido para simplificar la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos controlados y poder trasladar los resultados al caso individual. Los ensayos clínicos controlados evalúan muestras grandes ( $n \geq 100$  pacientes) y los beneficios obtenidos se expresan como el cambio de la media respecto a la evolución basal en los grupos (fármaco activo y comparador).

**TABLA 2. Inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina: análisis del «Número Necesario de Tratar» (NNT)**

I-ACEs: ADAS/Cog: mejoría  $\geq 4$ , CIBIC sin cambios o mejor, ADL sin cambios o mejor.

**Memantina**

- (1) Mejoría o estabilización en CIBIC + y SIB o ADL.
- (2) Mejoría o estabilización en CIBIC + y SIB y ADL.
- (3) Mejoría o estabilización en CIBIC + y SIB.
- (4) Mejoría en CIBIC + y SIB.

Agente	Dosis	NNT	
Donepezilo	5 mg/día	12,5	
	10 mg/día	9	
Rivastigmina	6-12 mg/día	25	
Galantamina	16 mg/día	12,3	
	24 mg/día	10,8-11,5	
Memantina	20 mg/día	(1)	6
		(2)	18
		(3)	7
		(4)	11

Referencias: 26 y 28.

Estos resultados no son aplicables, en general, para los pacientes dementes que son atendidos en el ámbito clínico.

El término «respondedor» en la EA hace referencia a aquellos pacientes tratados con I-ACEs o memantina que no muestran cambios, mejoran o que no empeoran (~ 5% en la puntuación de las escalas) en las distintas fases de la demencia en síntomas cognitivos, conductuales y funcionales (tabla 2), lo que permite al médico asistencial identificar de forma individual a los pacientes «respondedores» (25-28). De forma paralela, la identificación de pacientes respondedores ha facilitado conocer el número de pacientes que deben ser tratados con I-ACEs o memantina para detectar mejoría significativa en uno de ellos (NNT) o el número de pacientes que habría que tratar para que aparezca un efecto adverso (NNH) (25-28). Algunos de estos avances recientes no se incluyen en las recomendaciones para la buena práctica que se describe a continuación.

## **Recomendaciones actuales para la buena práctica: tratamiento de la EA**

Aunque las recomendaciones para los clínicos basadas en la opinión de expertos tienen un nivel de evidencia grado C (pobre), es importante señalar que las recomendaciones están basadas en el análisis exhaustivo de ensayo clínicos con metodología adecuada que tienen un nivel de evidencia Grado A y B.

Recientemente, un panel de expertos de la European Federation of Neurological Societies (EFNS) liderado por G. Waldemar describió los avances recientes (desde la revisión previa de 2000 [29]) en el diagnóstico y tratamiento de la demencia con el objetivo de crear recomendaciones basadas en la evidencia y revisadas por pares para neurólogos clínicos, geriatras, psicogeriatras, y otros especialistas dedicados a la asistencia de pacientes con demencia (tabla 3) (30). La información necesaria para redactar estas recomendaciones se seleccionó de revisiones de la biblioteca Cochrane, meta-análisis, revisiones sistemáticas y de otras recomendaciones basadas en la evidencia en demencia como los parámetros de práctica de la American Academy of Neurology (AAN) (31-33)

**Tabla 3. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos asociados con demencia: guía de la European Federation of Neurological Societies (EFNS)**

<p>Enfermedad de Alzheimer (EA)</p>	<p>En pacientes con EA, el tratamiento con I-ACE (donepezilo, galantamina, o rivastigmina) debe considerarse en el momento del diagnóstico, tomando en consideración los beneficios terapéuticos esperados y la seguridad (<i>Nivel A</i>). Las expectativas deben ser realistas para los efectos del tratamiento y los efectos adversos potenciales deben ser discutidos con el paciente y cuidadores (<i>punto de buena práctica</i>).</p> <p>En pacientes con EA moderada a severa se debe considerar el tratamiento con memantina sola o combinada con un I-ACE, tomando en consideración los beneficios terapéuticos esperados y el perfil de seguridad (<i>Nivel A</i>). Las expectativas deben ser realistas para los efectos del tratamiento, y los efectos adversos potenciales deben ser discutidos con el paciente y cuidadores (<i>punto de buena práctica</i>).</p> <p>Actualmente hay evidencia insuficiente para considerar el uso ginkgo biloba, drogas antiinflamatorias, nootrópicos, selegilina, estrógenos, vitamina E o estatinas en el tratamiento o prevención de la EA (<i>Nivel A-C</i>).</p>
<p>Demencia vascular (DV)</p>	<p>Los I-ACE (actualmente sólo existe evidencia para donepezilo) pueden considerarse en pacientes que cumplen criterios diagnósticos para DV leve o moderada (<i>Nivel B</i>). Las expectativas deben ser realistas para los efectos del tratamiento y los efectos adversos potenciales deben ser discutidos con el paciente y cuidadores (<i>punto de buena práctica</i>). En presencia de déficits neurológicos focales graves, la precisión del diagnóstico y los beneficios terapéuticos esperados se deben considerar cuidadosamente tomando en cuenta la posible contribución de los déficit sensorio-motores versus los déficits cognitivos en la discapacidad general del pacientes (<i>punto de buena práctica</i>). La evidencia para considerar el uso de memantina en pacientes con demencia vascular es insuficiente (<i>Nivel B</i>). La evidencia para considerar el uso de aspirina, ginkgo biloba, antagonistas del calcio o pentoxifilina en el tratamiento de la DV es insuficiente (<i>Nivel A-C</i>).</p> <p>El manejo óptimo de los factores de riesgo vascular, incluyendo los antiagregantes plaquetarios, debe ser asegurado, no solamente en la demencia vascular, sino también en pacientes con otras demencias o con enfermedad vascular comórbida (<i>punto de buena práctica</i>).</p>
<p>Demencia en la enfermedad de Parkinson (DEP) y demencia con cuerpos de Lewy (DCL)</p>	<p>El tratamiento con I-ACE (actualmente existe evidencia para la rivastigmina) puede ser considerado en pacientes con DEP o DCL (<i>Nivel A</i>), tomando en cuenta los beneficios esperados y el perfil de seguridad. Las expectativas deben ser realistas para los efectos del tratamiento y los efectos adversos potenciales deben ser discutidos con el paciente y cuidadores (<i>punto de buena práctica</i>). La evidencia para considerar el uso de memantina en pacientes con PDD o DCL es insuficiente (<i>Nivel C</i>).</p>

**Tabla 3. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos asociados con demencia: guía de la European Federation of Neurological Societies (EFNS) (continuación)**

Monitorización del tratamiento con IACE y memantina	La eficacia y efectos adversos deben ser monitorizados regularmente durante el tratamiento ( <i>punto de buena práctica</i> ). En casos de empeoramiento rápido o pérdida aparente de la eficacia, la discontinuación del tratamiento debe ser considerada. Estos pacientes deben ser monitorizados para evaluar los efectos de la suspensión de los fármacos o el agravamiento, lo que podría indicar la reinstauración del tratamiento ( <i>Nivel C</i> ).
Tratamiento de otras demencias	No hay medicamentos disponibles para el tratamiento específico de otras demencias degenerativas como la degeneración lobar fronto-temporal, parálisis supranuclear progresiva, o degeneración corticobasal ( <i>Nivel C</i> ). Varias condiciones patológicas y enfermedades sistémicas o del sistema nervioso central pueden asociarse a demencia. El tratamiento específico debe basarse en la etiología subyacente ( <i>punto de buena práctica</i> ).
Recomendaciones de tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales en la demencia	Los clínicos que asisten a pacientes con demencia deben tener conocimiento de la importancia de tratar los síntomas psicológicos y conductuales y de los beneficios potenciales para el paciente y cuidador ( <i>punto de buena práctica</i> ). La comorbilidad somática debe ser considerada como la causa de los síntomas ( <i>Nivel C</i> ). Las intervenciones no farmacológicas y farmacológicas pueden ser efectivas para los síntomas psicológicos y conductuales y deben ser aplicadas utilizando el abordaje de síntoma diana. Los beneficios a corto, mediano y largo plazo y los efectos adversos de esas intervenciones deben ser revisados regularmente ( <i>Nivel C</i> ). Los antipsicóticos convencionales, así como también los atípicos, pueden causar efectos adversos significativos y deben ser utilizados con precaución ( <i>Nivel A</i> ).
Consejo y apoyo para los cuidadores	El diagnóstico de demencia obliga a recurrir a la comunidad para recibir las ayudas y apoyos de salud pública disponibles ( <i>punto de buena práctica</i> ). Los especialistas deben evaluar el estrés del cuidador y sus necesidades a intervalos regulares a lo largo de la evolución de la enfermedad ( <i>Nivel C</i> ). Los cuidadores deben recibir asesoramiento y apoyo ( <i>Nivel B</i> ). Esto incluye información acerca de las organizaciones de pacientes y familiares ( <i>punto de buena práctica</i> ).
Aspectos legales	Los especialistas responsables del cuidado de pacientes con demencia deben conocer la legislación nacional relacionada con la evaluación de las capacidades, consentimiento al tratamiento e investigación, información acerca del diagnóstico y voluntades anticipadas ( <i>punto de buena práctica</i> ). El diagnóstico de demencia no es sinónimo de incapacidad mental, debido a que la determinación de la capacidad siempre deben considerar un análisis «funcional»: ¿posee la persona destreza y habilidad para realizar un acto específico en un determinado contexto? ( <i>punto de buena práctica</i> ).

**Tabla 3. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos asociados con demencia: guía de la European Federation of Neurological Societies (EFNS) (continuación)**

Conducción de vehículos	La evaluación de la habilidad de conducir debe ser realizada después del diagnóstico y debe ser guiada por la función cognitiva actual y por la historia de accidentes o errores cometidos durante la conducción. Se debe prestar particular atención a las funciones visuoespaciales, visuoperceptivas, praxis y a las funciones del lóbulo frontal, además de la atención. Debe darse apoyo para permitir la conducción, pero debe revisarse después de un intervalo de tiempo, para prohibir la conducción o para volver a derivar para reevaluación en el futuro ( <i>Nivel A</i> ). La decisión debe estar de acuerdo con la legislación nacional vigente, que el especialista debe conocer ( <i>punto de buena práctica</i> ).
-------------------------	--

y artículos originales en revistas revisadas por pares publicadas antes de enero de 2006. Para cada tema, la evidencia fue seleccionada del MEDLINE y la evidencia científica para el diagnóstico y tratamiento se realizó de acuerdo con los niveles preespecificados de evidencia (clase I, II, III y IV), y las recomendaciones fueron graduadas de acuerdo con la potencia de la evidencia (grado A, B o C). El análisis de problemas importantes, para los cuales no existía evidencia disponible, se realizó considerando los «puntos de buena práctica» (good practice points) que se basaron en la experiencia y consenso del grupo. El consenso se alcanzó a través de la difusión de manuscritos redactados por los miembros del grupo y a través de discusiones acerca de la clasificación de la evidencia y recomendaciones durante 2004 y 2005 (30).

Las primeras recomendaciones de la American Academy of Neurology para el manejo de la EA fueron publicadas en 2001 (31-33). En 2007, un panel de expertos de Estados Unidos liderado por H.M. Fillit acordó desarrollar las nuevas recomendaciones por consenso para el diagnóstico precoz, tratamiento y cuidados de la EA y otras demencias (tabla 4) (34). El panel de 12 expertos consistió en un grupo multidisciplinar con experiencia y dedicación a las distintas áreas de interés en la EA que incluía investigadores clínicos, geriatras, neurólogos, psiquiatras, psicólogos, personal de residencias, directores de servicios de farmacias, directores de sistemas sanitarios y expertos en calidad de la salud. El panel realizó un análisis

**Tabla 4. Recomendaciones para la buena práctica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer del panel de expertos de la Alzheimer's Drug Discovery Foundation (ADDF)**

Número	Recomendación
1.	La detección precoz y diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias es crucial para lograr una adecuada calidad de vida.
2.	Deben realizarse entrevistas de despistaje («screening») en individuos mayores de 75 años. Para tal fin, las organizaciones de profesionales deben incluir en sus programas de manejo entrevistas telefónicas breves de despistaje de deterioro cognitivo. También deben realizarse entrevistas presenciales para detección de deterioro cognitivo en la comunidad en edades de riesgo. Todos los individuos con quejas subjetivas de memoria deben ser evaluados para descartar deterioro cognitivo y demencia tanto en el ámbito clínico como en el comunitario.
3.	Cuando se detecta deterioro cognitivo, se debe adoptar un abordaje estructurado de diagnóstico. El examen de individuos con demencia debe incluir una evaluación de cognición, conducta y función.
4.	Se deben realizar estudios de neuroimagen como parte del diagnóstico, excepto cuando la presentación inicial indica una evolución típica y estadio avanzado de la enfermedad (p. ej., puntuación en el Mini Mental State Examination < 10).
5.	El tratamiento debe determinarse tomando en consideración el estadio de evolución en el momento del diagnóstico.
5a.	Los pacientes diagnosticados por primera vez como afectados de enfermedad de Alzheimer <i>leve</i> deben ser tratados con un inhibidor de la colinesterasa.
5b.	Los pacientes diagnosticados por primera vez como afectados de enfermedad de Alzheimer <i>moderada</i> deben ser tratados con terapia combinada (inhibidor de la colinesterasa y memantina). En aquellos pacientes que progresen de enfermedad de Alzheimer leve a moderada, se debe agregar memantina a la terapia con un inhibidor de la colinesterasa.
5c.	Los pacientes diagnosticados por primera vez como afectados de enfermedad de Alzheimer <i>grave</i> deben ser tratados con memantina. La terapia combinada (inhibidor de la colinesterasa y memantina) puede ser utilizada.
6.	El tratamiento con memantina en monoterapia puede emplearse en los estadios leves de la enfermedad cuando un inhibidor de la colinesterasa no es tolerado o en terapia combinado con un inhibidor de la colinesterasa cuando la enfermedad progresa rápidamente.
7.	Todos los pacientes deben recibir el mismo curso de tratamiento, más allá del ámbito (ambulatorio, residencias) en los que sean tratados.

**Tabla 4. Recomendaciones para la buena práctica en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer del panel de expertos de la Alzheimer's Drug Discovery Foundation (ADDF) (continuación)**

Número	Recomendación
8.	Los pacientes con demencia mixta (enfermedad de Alzheimer y demencia vascular), demencia vascular pura, demencia con cuerpos de Lewy y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson pueden ser tratados empleando las mismas recomendaciones que para la enfermedad de Alzheimer.
9.	Los pacientes con demencia frontotemporal deben ser referidos a un especialista.
10.	El uso de otros medicamentos para el tratamiento de la demencia (hormonas, vitaminas, etc.) no está recomendado.
11.	Los pacientes con diagnóstico reciente de demencia deben ser reevaluados a los dos meses siguientes, y luego cada seis meses para asegurar tratamientos y cuidados apropiados.
12.	Los pacientes y sus cuidadores deben ser aconsejados acerca de las expectativas reales del tratamiento farmacológico antidemencia.
13.	Si un paciente se deteriora rápidamente a pesar del tratamiento, deben descartarse causas posiblemente reversibles (deterioro cognitivo secundario a comorbilidad médica, efectos de otros medicamentos, trastornos conductuales o delirio).
14.	Los anticolinesterásicos y la memantina pueden ser suspendidos en pacientes que progresan a estadios de demencia «profunda» o que han perdido todas las capacidades cognitivas y funcionales.
15.	La terapia antidemencia debe ser mantenida durante enfermedades agudas y hospitalización. Si la medicación se interrumpe, ella debe ser reanudada lo más rápido posible.
16.	Los fármacos antidemencia son bien tolerados en pacientes con comorbilidades médicas. Sin embargo, se deben ajustar las dosis en pacientes con fallo hepático o renal.
17.	El manejo de los cuidados geriátricos y consejos deben proveerse a todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer y a sus cuidadores.
18.	Los inhibidores de la colinesterasa y los antagonistas del receptor NMDA (memantina) deben ser distinguidos como dos clases diferentes de fármacos por las agencias reguladoras de medicamentos, pues los pacientes necesitan tener acceso a ambos.
19.	La terapia antidemencia debe ser accesible para los pacientes y se debe estimular su uso apropiado.
20.	Las autoridades no deben limitar el uso de la terapia antidemencia empleando barreras administrativas, como autorizaciones y apelaciones.

de los artículos publicados en PubMed (2000-2005) y, en base a sus resultados, redactó 20 recomendaciones. Las primeras cuatro recomendaciones hacen referencia al diagnóstico y 16 recomendaciones restantes están relacionadas con el tratamiento farmacológico y otros cuidados (34).

## Conclusiones

Las recomendaciones y otros avances (NNT, NNH, respondedores, etc.) descritos en el diagnóstico y tratamiento de la demencia son recientes y aún no se han incorporado de forma sistemática a la práctica clínica. Es, por tanto, importante sumar esfuerzos para que las recomendaciones descritas (EFNS y ADDF) puedan difundirse en todos los ámbitos dedicados al diagnóstico, tratamiento y cuidados de pacientes con EA y otras demencias. Aunque los fármacos disponibles son capaces de mejorar los déficits cognitivos, conductuales y funcionales de la EA, estos beneficios son modestos y no detienen la inexorable progresión de la demencia. La incesante búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas está dirigida a modificar los mecanismos patogénicos de la EA. Es deseable que los nuevos fármacos con propiedades de modificar la naturaleza de la EA (amiloide, tau) contribuyan sustancialmente a su tratamiento (35).

## Bibliografía

1. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses: EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 1999; 52: 78-84.
2. Sicras A, Rejas J, Arco S, et al. Prevalence, resource and costs of vascular dementia compared to Alzheimer's dementia in a population setting. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19: 305-15.
3. López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Llinàs-Regla J, et al. Incidence of dementia in a rural community in Spain: The Girona cohort study. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 170-7.
4. Riepe MW. Cholinergic treatments: what are the early neuropathological targets? *Eur J Neurol* 2005; 12 (Suppl 3): 3-9.

5. Farlow MR, Cummings JL. Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. *Am J Med* 2007; 120: 388-97.
6. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; 1: CD005593.
7. Lu S, Hill J, Fillit H. Impact of donepezil use in routine clinical practice on health care costs in patients with Alzheimer's disease and related dementias enrolled in a large medicare managed care plan: a case control study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3: 92-102.
8. Geldmacher DS, Provenzano G, McRae T, et al. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 937-44.
9. Winblad B, Leic B. Long-term treatment of Alzheimer's disease: Efficacy and safety of acetylcholinesterase inhibitors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18: S2-S8.
10. Berthier ML. Advances in the therapy of dementia. *Neurología* 2004; 19 (Supl 2): 64-72.
11. Berthier Torres ML, Green C, Lara JP. Desequilibrio de neurotransmisores: memantina. En: JM Martínez Lage & C. Carnero Pardo, eds. *Alzheimer 2007: Recapitulación y Perspectivas*; 2007. p. 173-82.
12. Berthier ML, Green C, García-Alberca JM, et al. Rivastigmina en la enfermedad de Alzheimer. *Med Clin (Barcelona)* (en prensa).
13. Purandare N, Swarbrick C, Fisher A, et al. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: variations in clinical practice in the north-west England. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 961-4.
14. Kogut SJ, El-Maouche D, Abughosh SM. Decreased persistence to cholinesterase inhibitor therapy with concomitant use of drugs that can impair cognition. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1729-35.
15. Sicras A, Rejas-Gutiérrez J. Drug-cholinesterase inhibitors persistence patterns in treated patients with dementia of Alzheimer type: retrospective comparative analysis of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Rev Neurol* 2004; 39: 312-6.
16. Sicras-Mainar A, Vergara J, León-Colombo T, et al. Retrospective comparative analysis of antidementia medication persistence patterns in Spanish Alzheimer's disease patients treated with donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine. *Rev Neurol* 2006; 43: 449-53.
17. Mauskopf JA, Paramore C, Lee WC, et al. Drug persistence pattern for patients treated with rivastigmine and donepezil in usual care settings. *J Manag Care Pharm* 2005; 11: 231-51.

18. Roe CM, Anderson MJ, Spivack B. How many patients complete an adequate trial of donepezil? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16: 49-51.
19. Oertel W, Ross JS, Eggert K, et al. Rationale for transdermal drug administration in Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69 (Suppl 1): S4-9.
20. Pfizer/Eisai, data on file, 2007.
21. Alzheimer's Caregiver Study. Taylor Nelson Sofres Healthcare; 2002.
22. Nakamura Y, Furiya Y, Yoshino H, et al. Significance of oral disintegrant tablets on patients with Alzheimer-type dementia. Results of questionnaires on feelings about taking OD tablets. *Japan J Geriatr Psychiatry* 2006; 17: 332-6.
23. Brodaty H, Corey-Bloom, Potonick FC, et al. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20 (2-3): 120-32.
24. Jones RW, Bayer A, Inglis F, et al. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 258-62.
25. Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 138-45.
26. Jones RW. Have cholinergic therapies reached their clinical boundary in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18 (Suppl 1): S7-S13.
27. Livingston G, Katona C. How useful are cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease? A number needed to treat analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 203-7.
28. Livingston G, Katona C. The place of memantine in the treatment of Alzheimer's disease: a number needed to treat analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 919-25.
29. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Diagnosis and management of Alzheimer's disease and related disorders: the role of neurologists in Europe. *Eur J Neurol* 2000; 7: 133-44.
30. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14 (1): e1-e26.
31. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: Early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-42.

32. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-53.
33. Doody RC, Stevens JC, Beck RN, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154-66.
34. Fillit HM, Doody RS, Binaso K, et al. Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in manager care. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4 (Suppl A): S9-S24.
35. Klafki H-W, Staufenbiel M, Kornhuber J, Wiltfang J. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129: 2840-55.



## **DEMENCIA Y DEPENDENCIA:**

### **ASPECTOS BIOÉTICOS SOBRE LA CAPACIDAD**

### **DE TOMAR DECISIONES DE LAS PERSONAS**

### **CON DEMENCIA**

DRA. MERCÈ BOADA ROVIRA

*Unidad de Diagnóstico de Trastornos Cognitivos y de la Conducta.  
Fundació ACE. Institut Català de Neurociències Aplicades. Barcelona.  
Servicio de Neurología del Hospital General Universitari  
Vall d'Hebrón. Barcelona*

El progreso médico y social en el ámbito del bienestar, sobrepasa y desborda el concepto tradicional del modelo de cuidados, formulado como una serie sistemática y protocolizada de intervenciones terapéuticas, cuyo principal objetivo es el paciente. La sociedad civil reclama tanto acciones dirigidas a la prevención, diagnóstico precoz, tratamiento y rehabilitación, responsabilidad que recae en el sistema sanitario, como también aquellos mecanismos de comunicación que transmitan credibilidad y garantía de calidad de la sanidad dentro de un sistema equitativo cuyo objetivo es la reinserción y bienestar social.

La sociedad civil ha dejado de ser un ente receptivo de prestaciones. Quiere estar informada, participar y decidir en la toma de decisiones que afectan a su salud, bienestar y autogobierno. Podemos diferenciar sanidad y salud, como conceptos diferentes, pero complementarios. Tenemos el derecho a la salud y la responsabilidad de protegerla y fomentarla. Tenemos el derecho a una sanidad que nos proteja por igual a todos y la responsabilidad ética para con ella de no malversarla.

La tendencia que se observa es la de un proceso de individualización, donde la autorregulación y los valores ya no se basan en elecciones institucionales sino personales. En pocas décadas hemos sustituido la ética de la beneficencia por la ética de la autonomía y la medicina basada en la evidencia por la medicina basa-

da en los valores, compaginando los conocimientos y evidencia científica acerca de un proceso clínico con las perspectivas del individuo y el respeto de sus legítimos valores. La dependencia y todo lo que se genere a su alrededor ya forma parte de este nuevo concepto del bienestar, cuya actitud proactiva requiere respuestas adecuadas al momento e intensidad de la situación de salud y social. Esta sincronía interdisciplinaria se amplía a los estamentos jurisdiccionales competentes, capaces de promocionar y proporcionar las medidas de protección jurídica en esta toma de decisiones. Conseguirlo es la esencia de la calidad y excelencia de los servicios sanitarios, sociales y jurídicos: promoción e investigación de la salud; prevención de las enfermedades; equidad y cohesión en la calidad y viabilidad asistencial. Su inmediata consecuencia es promover la autonomía de la persona y proteger su dependencia.

La dependencia es un concepto ligado tanto al estado físico de la persona, como a su capacidad cognitiva e intelectual. Si bien es fácil reconocer y tipificar el déficit sensorial o motor de origen mecánico o neurológico, es más complejo determinar aquellas situaciones en las que la persona manifiesta dificultades para juzgar, decidir y ejecutar una decisión, previo análisis de los pros y contras o de su beneficio o perjuicio.

La materialización de una decisión, su ejecución, puede afectarle sólo a él/ella o también recaer en su entorno inmediato, profesional, familiar. En esta toma de decisiones entran en juego la indemnidad de las funciones cognitivas, llamadas tradicionalmente funciones cerebrales superiores. La gravedad del déficit y su repercusión funcional determinarán el grado de dependencia y la pérdida de autonomía.

Antes de avanzar en el tema, se hace necesario definir los términos en los que se apoyará toda alusión a la dependencia: capacidad y competencia.

*Capacidad*, según el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española: «es la aptitud, disposición o suficiencia para hacer alguna cosa». Se relaciona con el talento y disposición para comprender bien las cosas. A nivel psicológico, es la plena potencialidad de un individuo para la ejecución de una tarea física o intelectual o para el ejercicio de una función profesional.

*Competencia*, es el derecho a decidir en virtud de una autoridad legal o en virtud del reconocido conocimiento de una materia en cuestión. Se relaciona con el hecho de entender en profundidad una materia o sobre una situación.

La competencia de una persona estaría relacionada con el derecho a decidir, y la capacidad con la aptitud para ejecutar.

El punto de partida y premisa inicial para hablar y valorar la dependencia es la presunción de competencia de cualquier persona adulta o menor maduro. La cuestión fundamental es valorar si una persona, con un diagnóstico de deterioro cognitivo compatible con una demencia en alguno de sus estadios evolutivos (leve, moderada o grave), es competente para tomar una decisión y capaz de ejecutarla sin necesidad de ayuda o supervisión de otras personas.

Valorar la competencia/capacidad de una persona no es tarea fácil. En ello entran en juego múltiples variables de gran peso —cognitivas, funcionales y conductuales—, situación que obliga a una rigurosa y experta práctica clínica llevada a cabo por profesionales de reconocida competencia y habilidad que permita el tránsito comprensible de lo académico a lo cotidiano. Trasladar la sintomatología clínica al ecosistema de la persona, informar de cómo se alterarán sus actividades de la vida diaria y educar para prevenirlas y gestionarlas.

A la tarea diagnóstica previa hay que añadir la dificultad que se deriva de la personalización del caso: individualizar los objetivos, valorar las prioridades a corto y largo plazo y minimizar consecuencias. Aquí entran en juego básicamente tres elementos que interactúan y determinan: a nivel clínico, la gravedad del estadio clínico, su complejidad sintomática y comorbilidad conocida. A nivel individual, la personalidad y situación social premórbida. Y, finalmente, a nivel social el tipo y trascendencia de la decisión a tomar.

Frecuentemente, el proceso de demencia arranca del perfil cognitivo del envejecimiento normal, siendo la persona competente y responsable de su autogobierno. El proceso de deterioro progresa hasta llegar a estadios avanzados de la enfermedad, en los que la pérdida de las funciones cognitivas determina la pérdida total de

la capacidad de decidir. Valorar la competencia/capacidad durante la evolución de una demencia es una tarea dinámica que se modifica con el transcurso del tiempo.

La capacidad para decidir encierra un concepto genérico que no puede tratarse de forma simplista. No puede decirse que una persona pierde la capacidad de tomar decisiones cuando su cociente intelectual global no alcanza un nivel determinado o cuando sufre cierto tipo de alteración psíquica. Cada situación que induce a decidir tiene unas características propias, de manera que para tomar la decisión habrá que aplicar una combinación específica de facultades cognitivas, y cada una de ellas con un grado de complejidad dependiente del problema. La influencia del componente afectivo o de una potencial ideación espontánea anormal también será variable. Desde el punto de vista social, la permisividad para que un individuo ejerza su derecho a decidir también puede estar graduada por la trascendencia de la decisión, es decir, por el posible daño individual o comunitario que pudiera derivarse de la decisión, si ésta no se tomara en condiciones adecuadas. Por lo tanto, habrá que considerar las características de la situación que demanda una decisión, analizando qué condiciones cognitivas son necesarias para tomarla y la trascendencia de dicha decisión.

Sintetizando, para decidir adecuadamente una persona debe estar alerta, ser capaz de prestar atención a la tarea decisoria, comprender los elementos que la integran, poder cotejarlos con información episódica, autobiográfica y semántica almacenada en su memoria, valorar las posibles consecuencias de las diferentes decisiones posibles, integrar todo ello a través del razonamiento abstracto y, finalmente, expresar de manera comprensible lo decidido. En algunas ocasiones, además, será necesario poder ejecutar lo decidido, sin cuyo requisito la decisión en sí misma sería absurda.

Las condiciones cognitivas necesarias para que una persona pueda considerarse capaz de tomar determinada decisión en un momento dado y ser autónoma o dependiente para realizarla, verificarla, juzgarla y controlarla deben quedar explícitas en documento clínico, dictamen pericial con propósito legal o bien para adjudicar una prestación de minusvalía o dependencia.

## Aspectos bioéticos en el marco asistencial de enfermedad de Alzheimer y otras demencias

El respeto hacia las personas y su dignidad ha de estar presente en el proceso asistencial sociosanitario y de forma muy especial hacia aquellas más dependientes, frágiles y vulnerables, como las personas con demencia. Respetarlos quiere decir procurar su bienestar, evitar dañarlos, tratarlos de manera equitativa, evitando toda discriminación injusta y reconocer su derecho a decidir.

Desde la bioética se propone la consideración de cuatro grandes principios como guía de las intervenciones sanitarias proporcionadas a la población en general. Éstos son el de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.

La aplicación de estos principios a las actividades, programas y servicios sanitarios es, pues, un imperativo para el sistema nacional de salud.

El principio de no maleficencia —*primum, non nocere*— proscribire también el abuso, abandono y maltrato.

El principio de autonomía requiere respetar la libertad y la capacidad de decisión de las personas, lo que puede resultar especialmente complejo en el caso de enfermedades crónicas discapacitantes y en los procesos terminales de las enfermedades, de manera que se deben arbitrar procedimientos adecuados de subrogación que lo garanticen en estos casos.

El principio de justicia supone el compromiso de una gestión eficiente de los recursos comunes, de modo que no se produzca discriminación por edad o por enfermedad.

La aplicación de estos cuatro principios básicos de la bioética a la atención global del enfermo con demencia integrará la visión bio-psico-ético-asistencial de la excelencia y calidad de sus cuidados y los de su núcleo familiar.

También desde la bioética se abordará la competencia de estos enfermos en la toma de decisiones que influyen en su salud y sobre la participación en investigaciones; en las decisiones relacionadas con su patrimonio y en aquellas situaciones que requieren medidas de protección jurídica.

Todas estas actuaciones están presididas por las obligaciones ético-legales entre los médicos y los familiares con sus enfermos, recogidas en diferentes documentos que manifiestan «la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina» (1).

El proceso de tomar una decisión es eminentemente intelectual y emocional, ya que cualquier decisión está mediatizada por una situación de proximidad, de familiaridad; sentimientos que pueden estar por encima de la valoración meramente racional de la toma de decisión. Por lo que, la condición psicoafectiva de la persona respecto a la decisión, es de un valor y peso específico muy determinantes. El desempeño óptimo de una tarea intelectual requiere el concurso de determinadas funciones cognitivas indemnes, junto con un equilibrio emocional que no distorsione la ejecución de éstas. Si en el momento de tomar la decisión el individuo no posee la capacidad cognitiva necesaria para ello, o se halla en una situación psíquica de desequilibrio, la resolución tomada podría ser contraproducente para los intereses del propio individuo o involuntariamente nociva para otras personas.

Describiremos sucintamente las situaciones en que voluntad, competencia y valores del enfermo condicionan y determinan el tipo de actuación en forma de un documento que especifica la aceptación o no de una forma de actuación propuesta por un facultativo: Consentimiento Informado clínico o experimental o a través de un documento de Voluntades Anticipadas o Instrucciones Previas.

## **Consentimiento informado**

El consentimiento informado es un proceso de diálogo médico-enfermo.

Es la aceptación por parte del paciente, competente, de un procedimiento diagnóstico, terapéutico o de investigación, después de tener la información adecuada y en un lenguaje comprensible que le permita decidir e implicarse libremente en la decisión clínica.

### *Singularidades de la situación y cómo actuar*

La evolución progresiva de la enfermedad de Alzheimer desemboca en una situación de dependencia y de incapacidad de la perso-

na afectada, con la posibilidad de presentar múltiples complicaciones durante un proceso que puede abarcar de 5 a 15 años, en el que habrán de intervenir y decidir por ella terceras personas.

¿Cómo actuar? En primer lugar peritar la competencia, basándose en el diagnóstico, la exploración formal de las funciones cognitivas, valoración de la conducta y estado de ánimo y la funcionalidad en las tareas cotidianas. Ante la capacidad de modificar y/o renunciar al consentimiento dado, explorar si ha habido cambios en el núcleo cuidador o en el cuidador principal. Y ante la urgencia terapéutica o tratamiento de enfermedad concomitante y compleja, valorar el beneficio terapéutico.

¿Cómo proteger esta situación? Respetando las voluntades anticipadas expresadas por la persona, aunque como se comentará más adelante existe la dificultad para definir anticipadamente la excepcionalidad de los medios terapéuticos en relación a la rápida evolución de las técnicas o la limitación de la intervención terapéutica razonando posibles beneficios o fracaso del esfuerzo terapéutico.

#### *Respecto a las investigaciones científicas*

Existen diferentes propuestas para establecer criterios y procedimientos consensuados que permiten valorar la competencia-dependencia de las personas con demencia. Los investigadores de referencia en este campo son T. Grisso y PS Appelbaum, autores de una entrevista clínica semiestructurada «The MacCAT-T» (2), diseñada para valorar la capacidad para tomar decisiones y orientada a la participación en investigaciones médicas. Posteriormente, estos y otros autores nos ilustran en otra faceta no menos interesante, la capacidad de voto de las personas con enfermedad de Alzheimer y las consideraciones éticas y legales que de ello se derivan (3, 4).

#### *Respecto a las intervenciones médicas*

Un tema fundamental en la práctica clínica es la aceptación o no de un procedimiento médico o quirúrgico, tanto para el diagnóstico como para tratamiento de una enfermedad. Estas actuaciones sanitarias requieren del consentimiento específico y libre de la persona afectada, previamente informada sobre la finalidad y natura-

leza del acto de que se trate y de los riesgos y consecuencias que de ello puedan derivarse.

Este consentimiento informado, a partir de ahora CI, ha de cumplir unos requisitos formales si se da por escrito, o deberá constar si se otorga verbalmente en la historia clínica del paciente, que podrán ser revocados libremente y en cualquier momento, sin necesidad de explicar las razones que motivan su revocación. Las instituciones sanitarias, públicas y/o privadas, disponen de diferentes modelos de CI que recogen la aceptación de las actuaciones médicas de forma general o abierta o en términos más concretos y específicos.

Se dan varias situaciones de excepción a la exigencia del CI: situaciones de riesgo inmediato grave, actuaciones por razones de salud pública y otorgamientos por sustitución en aquellos pacientes que no se encuentren en condiciones físicas o psíquicas para hacerlo, o que el paciente esté declarado incapaz legalmente. Estas dos situaciones son las más frecuentes en los pacientes con demencia (5).

### **Documento de voluntades anticipadas**

Sus antecedentes se sitúan en Estados Unidos en la década de los setenta cuando se introduce el concepto del «living will» o «advanced directives».

El fundamento del Documento de Voluntades Anticipadas, de aquí en adelante DVA, se encuentra en el respeto y la promoción de la autonomía del paciente, autonomía que, mediante documento formalizado, se prolonga más allá de cuando no pueda decidir por él mismo.

El DVA consiste en declarar y hacer públicas unas instrucciones u orientaciones a seguir que pueden ser concretas si se conocen las posibilidades evolutivas probables frente a una determinada enfermedad, o bien, genéricas si el otorgante no está en aquel momento afectado por ninguna dolencia y expresa su voluntad de ser asistido de una forma determinada. Su finalidad es respetar la autonomía del paciente, considerándola prioritaria por encima de los criterios profesionales, que pueden ser no coinci-

denes y que, por tanto, tiendan a la aplicación de medidas no deseadas por él.

EL DVA expresa la corresponsabilidad del paciente en su proceso terapéutico, legitimando sus decisiones tomadas anticipadamente para ser aplicadas en su momento, incluso cuando éstas puedan ser contrarias al parecer de la familia o de personas allegadas.

Existen limitaciones en la ejecución de las voluntades expresada en el DVA si éstas contienen disposiciones contrarias a la ley, como disposiciones contrarias a la «lex artis» o a la buena práctica clínica, o en aquellos casos en que cuando deba ser aplicado el DVA la situación en la que se encuentre el paciente no se corresponda exactamente con la ya descrita.

Son requisitos generales el que conste por escrito la existencia de un médico responsable, el que la persona sea mayor de edad, con capacidad suficiente y que de forma libre pueda expresar sus voluntades.

Son requisitos formales la redacción ante notario en caso de ser ésta la opción tomada o con intervención de testigos. Ésta tiene limitaciones de parentesco o relación patrimonial por parte de los testigos a fin de evitar posibles conflictos de intereses con el otorgante —familiares o patrimoniales— que puedan afectar al carácter libre de las voluntades expresadas.

No será válido el acto si la presencia y firma de los testigos no se hace de forma unitaria al tiempo que la firma del otorgante y es necesario que todos los testigos estén presentes a la firma del documento y así lo acrediten con sus respectivas rúbricas.

En sus contenidos básicos se ha de hacer constar los valores del otorgante y sus expectativas personales en cuanto a su vida y la calidad de ésta.

Han de quedar bien explícitas y descritas las instrucciones y límites a tener en cuenta por los profesionales que deben atenderle, en cuanto a la adopción o no de unas medidas u otras, por ejemplo, tratamiento para mitigar el dolor físico o psíquico, o reanimación cardiopulmonar, ventilación mecánica, nutrición e hidratación artificial, aplicación de métodos experimentales, etc.

Ha de constar la designación de un representante, aquella persona de plena confianza, conocedora de los valores y principios del otorgante. No podrán ser representantes del otorgante su médico responsable o equipo médico, ni los testimonios del acto de otorgamiento del DVA.

El representante actúa como si del propio paciente se tratara, y será el interlocutor válido con el equipo responsable en el momento en que deban aplicarse las voluntades anticipadas. Ante un conflicto entre los deseos del representado y la decisión del representante, prevalece la voluntad del representado.

El DVA no será eficaz si no se ha dado a conocer.

Familiares próximos, allegados, médico de familia o centro hospitalario donde es atendido de forma regular son los destinatarios naturales del conocimiento de su existencia y de su contenido.

Es aconsejable el registro documental centralizado para su buen uso y para facilitar su localización en el momento que se precise y que esté disponible su última versión actualizada, si se hubiera modificado su contenido. Una propuesta razonable sería que se incluyera en la tarjeta sanitaria.

### **Recomendación de medidas de protección jurídica**

Hay situaciones dentro del proceso de enfermedad de Alzheimer y otras demencias en que en la adopción de las decisiones existe una clara evidencia de falta de capacidad, valorada por una rigurosa y extensa exploración clínica, neuropsicológica y del entorno, tal como se ha ido reseñando en los otros apartados.

Se puede dar la circunstancia de encontrarnos ante un paciente legalmente incapacitado o con un paciente sin incapacitación legal, situaciones que contemplan dos procesos diferentes bien especificados en el Documento Sitges (6). Ambos procesos son contemplados con pequeños matices diferenciales, según la legislación vigente de las Comunidades Autónomas, tanto para llegar a la tutela, al Consejo de Tutela, o a la autotutela.

En el caso en que las decisiones a tomar sean de una gran trascendencia, como pueda ser la enajenación de un bien inmueble o la cons-

titución de un patrimonio protegido, se exige no tan sólo el concurso del representante legal, sino también la disposición de un juez.

Otra circunstancia se daría ante una situación de incapacitación legal en la que se debería iniciar el proceso legal para tomar medidas de protección jurídicas que se adapten a la situación clínica del sujeto y a la trascendencia de las decisiones. Estas personas podrían tener ya un representante voluntario; haber hecho poderes preventivos; tomar la decisión en función de este poder o, en caso contrario, iniciar el proceso de incapacitación.

Por otro lado, la Ley de Protección Patrimonial de las Personas con Discapacidad (7) protege al individuo plenamente capaz que toma conciencia de una probable o posible incapacitación y que por ello puede decidir quién velará por sus intereses en el futuro. Dicha ley establece que: «Cualquier persona con la capacidad de obrar suficiente, en previsión de ser incapacitada judicialmente en el futuro, podrá en documento público notarial adoptar cualquier disposición relativa a su propia persona o bienes, incluida la designación del tutor», documento que se conoce con el nombre de autotutela.

El documento de autotutela es otorgado por una persona con capacidad de obrar suficiente, consciente de lo que está haciendo y que voluntariamente así lo determina. Dicho documento se formaliza ante notario, en escritura pública y ha de contener disposiciones de nombramiento de tutor, así como la decisión de quién no se quiere que sea nuestro tutor, pudiendo incluir también nombramiento de tutores sustitutivos.

Cuando el juez declara incapaz a una persona deberá averiguar si existe un documento previo de autotutela y, en su caso, tener en cuenta la voluntad expresada en él.

La divulgación e información del documento de autotutela supone en el proceso de las enfermedades neurodegenerativas disponer y tener a mano un documento de protección en el sentido «preventivo» de lo que sucederá mañana. Entendemos que este documento, junto con el Documento de Voluntades Anticipadas, son los dos elementos que protegen a la persona respecto a su salud y su patrimonio, respetando voluntades, creencias y estilo de vida.

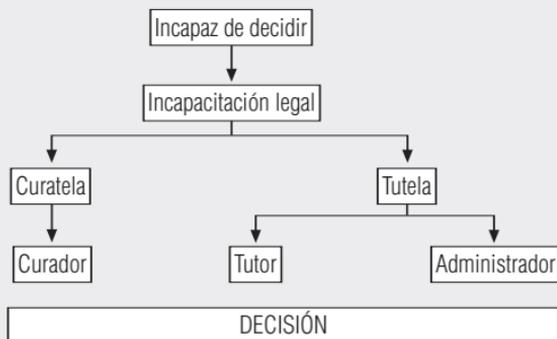
## Anexos

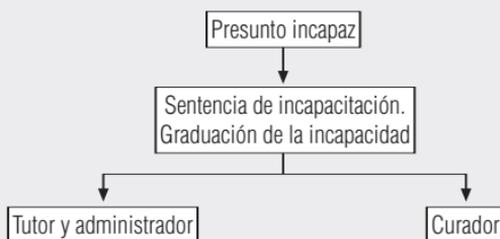
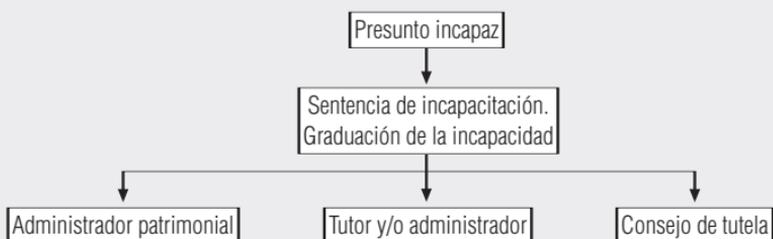
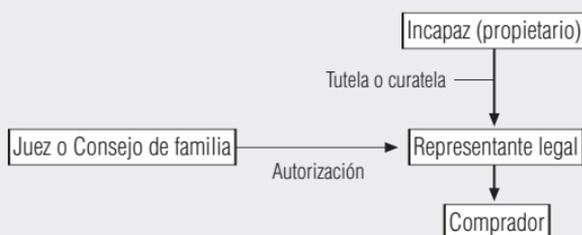
### ANEXO 1. Adopción de decisiones en caso de falta de capacidad

#### Dominios neuropsicológicos que intervienen en la toma de decisiones

- Nivel de conciencia y atención.
- Percepción de estímulos sensoriales.
- Orientación.
- Estado de ánimo y motivación.
- Memoria episódica de hechos recientes.
- Memoria episódica autobiográfica.
- Gnosias.
- Lenguaje:
  - Comprensión.
  - Producción.
- Cálculo.
- Praxias constructivas.
- Funciones ejecutivas:
  - Razonamiento abstracto.
  - Juicio.
- Ideación espontánea.

### ANEXO 2. Algoritmo de tutela



**ANEXO 3. Algoritmo Consejo de tutela****ANEXO 4. Esquema complejo de tutela o autotutela (Cataluña)****ANEXO 5. Funcionamiento de la representación de incapaces en casos especiales, como la disposición de inmuebles**

**ANEXO 6. Paciente sin incapacitación legal**



**ANEXO 7. Proceso de incapacitación**



## Bibliografía

1. Oviedo, 4 de abril de 1997.
2. Grisso T, Appelbaum PS. The MacCAT-T: a clinical tool to assess patient's capacities to make treatment decisions. *Psychiatr Serv* 1997; 48: 1415-9.
3. Grisso T, Appelbaum PS. Assessing competence to consent to treatment: a guide for physicians and other health professionals. New York: Oxford University Press; 1998a.
4. Appelbaum PS, Richard J, Bonnie RJ, Jason H, Karlawish JH. The Capacity to Vote of Persons With Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2094-100.
5. Karlawish JH, Bonnie RJ, Appelbaum PS, Lyketsos C, James B, Knopman D, MD Patusky C, Rosalie A, Kane RA. Addressing the ethical, legal and social issues raised by voting by persons with dementia. *JAMA* 2004; 292: 1345.
6. Boada M, Robles A, et al. Análisis y reflexiones sobre la capacidad para tomar decisiones durante la evolución de una demencia: «Documento Sitges». Barcelona: Editorial Glosa; 2005.
7. Ley 41/2003 de Protección Patrimonial de las Personas con Discapacidad.

