

Revista Argentina

ALZHEIMER

Nº 26 / AÑO 2018

y otros trastornos cognitivos



Cerebro y envejecimiento:
Lo normal y lo patológico

/Pág 7

Trastornos del sueño en el adulto
mayor; que es lo normal
y que es patológico

/Pág 11

Nueva propuesta diagnóstica
racional para los conceptos de
deterioro cognitivo leve y demencia

/Pág 18

Relación entre
enfermedad de alzheimer y
síndrome de down

/Pág 25

Salud mental
y cerebro

/Pág 29

ALZHEIMER 
A R G E N T I N A

XXII CONGRESO ARGENTINO

de la Enfermedad de Alzheimer
y otros trastornos cognitivos

JUNIO 2019

Facultad de Medicina
Universidad de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

INFORMES E INSCRIPCION

+54 11 4551-7503

www.alzheimer.org.ar

info@alzheimer.org.ar

alzheimerargentina@gmail.com

Auspician:

CENECON

Centro de Neuropsiquiatría y

Neurología de la Conducta

Facultad de Medicina

Universidad de Buenos Aires



PRONADIAI
www.pronadi.ai

Programa Nacional de Datos, Docencia e Investigación en
Alzheimer y otros Trastornos Cognitivos
Facultad de Medicina - Universidad de Buenos Aires



Mobile: +54 11 6660 3965
ideogroup@hotmail.com
info@ideogroup.com.ar
www.ideogroup.com.ar

NEUROPLUS

MEMANTINE

Mejora la calidad de vida en la Enfermedad de Alzheimer



Antagonista no competitivo de los receptores NMDA

Reduce la excitotoxicidad inducida por glutamato

Genera efectos beneficiosos sobre la cognición, especialmente la atención, praxia, habilidad visuoespacial y el lenguaje.

Mejora los síntomas psicológicos y comportamentales, especialmente la agresividad.

Menor declinación de la capacidad funcional

Óptima tolerabilidad

Beneficios clínicos sinérgicos con los fármacos anticolinesterásicos: se puede asociar con donepecilo en la Enfermedad de Alzheimer moderada.

NEUROPLUS

MEMANTINE 10 / 20 MG

NEUROPLUS

Fórmula:
Cada comprimido ranurado contiene:
Memantine 10 mg.
Presentaciones:
Envases con 20, 30 y 40 comprimidos ranurados.

NEUROPLUS 20

Fórmula:
Cada comprimido ranurado contiene:
Memantine 20 mg.
Presentaciones:
Envases con 15 y 30 comprimidos ranurados.

NEUROPLUS GOTAS

Fórmula:
Cada mililitro (20 gotas) contiene: Memantine 10 mg.
Presentaciones:
Frasco de 30 ml y gotero dosificador.



NEUROPLUS

MEMANTINE 20 MG + DONEPECILO 5/10 MG

DUAL 20/3
20/10

NEUROPLUS DUAL

Fórmula:
Neuroplus Dual 20/5:
Memantine 20 mg/ Donepecilo 5 mg
Neuroplus Dual 20/10:
Memantine 20 mg/ Donepecilo 10 mg
Presentación:
Neuroplus Dual 20/5:
Envase con 60 comprimidos (30+30)
Neuroplus Dual 20/10:
Envase con 60 comprimidos (30+30)



NEUROPLUS XR

MEMANTINE DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Fórmula:
NEUROPLUS XR 7 / 14 / 21 / 28:
Cada comprimido de liberación prolongada contiene:
Memantine clorhidrato
7, 14, 21 y 28 mg.
Presentaciones:
Envases con 30 comprimidos de liberación prolongada.



Información completa
para prescribir

Código Respuesta Rápida
Código Respuesta Excl. 001



IOMA



Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar



LÍNEA
SISTEMA
NERVIOSO
CENTRAL
**TEMIS
LOSTALO**

Dendritex[®]
Quetiapina

Precel
Memantine 20 mg


Kabian
PREGABALINA
100
multidosis

**Comprimidos
tri-ranurados**

*Para que ahora titular sea **mucho más fácil.***

NEUROTEM
ESLICARBAZEPINA ACETATO

 **SARTINA**[®]
OLANZAPINA

Beaplen[®]
escitalopram

Molival[®]
Levetiracetam

Cebrocal[®]
Donepecilo  5mg
10mg

EQUILIBRANE[®]
Fluoxetina

Afenexil[®]
PAROXETINA


TEMISLOSTALO



Revista Argentina
ALZHEIMER
y otros trastornos cognitivos
Nº 26 / Año 2018

/ STAFF /

DIRECTOR - PRESIDENTE

Prof. Dr. Luis Ignacio Brusco

SECRETARIOS CIENTIFICOS

Dra. Laura Morelli /Dr. Carlos Mangone

COMITÉ CIENTIFICO NACIONAL

Dr. Ricardo Allegri / Dr. Aníbal Areco / Dr. Raul Arizaga/ Dr. Pablo Azurmendi / Dr. Pablo Bagnati / Lic. Dolores Barreto/ Dr. Julian Bustin / Dr. Roberto Caccuri / Lic. Aldana Cantero/ Dr. Daniel Cardinali / Dr. Oscar Colombo / Dr. Sergio Czerwonko/ Dra. María Marta Esnaola y Rojas / Dra. Cecilia Fernandez / Dra. Silvia García / Lic. Sandra Germani / Lic. Angel Goldfard / Dr. Ángel Golimstok/ Dr. Salvador Guinjoan / Dr. Ramiro Isla / Dr. Guillermo Jemar / Dr. Janus Kremer / Dr. Eduardo Kohler / Lic. Mariela Licitra / Dr. Ramiro Linares / Dra. Ma. Alejandra López / Dr. Daniel López / Dr. Maximiliano Luna/Dr. Cesar Lucchetti/ Dr. Miguel Angel Martin / Dra. Marina Mercacini / Dra. Laura Morelli / Dra. Carolina Muchnik/Dra. Natividad Olivar / Dr. Juan A. Ollari / Dr. Adolfo Panello/ Dr. Edgardo Reich / Dra. Griselda Russo / Dr. Gabriel Samperisi / Dr. Diego Sarasola / Dr. Fernando Taragano / Dr. Gerardo Tiezzi / Dr. Julio Zarra / Dr. Daniel Zuin

COMITÉ DE RELACIONES INSTITUCIONALES

Dra. Andrea Pagliarulo/Dr. Matías Rojo/ Dra. María Romano/ Dra. Natalia Silvero/ Dra. Mabel Suarez/ Dr. Fernando Carbonetti/ Dra. Carolina Sylva/ Dr. Gaston Díaz/Melisa Arruabarrena

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Dra. Natividad Olivar/ Carolina Leon Bravo/ Fabiana Veron

/ SUMARIO /

"Cerebro y envejecimiento: Lo normal y lo patológico "

/Pág 7

"Trastornos del sueño en el adulto mayor; que es lo normal y que es patológico"

/Pág 11

"Nueva propuesta diagnostica racional para los conceptos de deterioro cognitivo leve y demencia"

/Pág 18

"Relación entre enfermedad de alzheimer y síndrome de down "

/Pág 25

"Salud mental y cerebro "

/Pág 29

Editorial: EDANA Ediciones

Diseño: Daniela Goyetche (goyetche.daniela@gmail.com)

Asociación Alzheimer Argentina

e-mail: info@alzheimer.org.ar / www.alzheimer.org.ar

[Facebook.com/ALZHEIMER.Argentina](https://www.facebook.com/ALZHEIMER.Argentina)

Twitter: [@AlzheimerAr](https://twitter.com/AlzheimerAr)

EDITORIAL

ALZHEIMER Y METACOGNICIÓN

“Conócete a ti mismo”

Proverbio griego

Los seres humanos tenemos la capacidad de pensarnos a nosotros mismos, la cual se trabaja desde la introspección a través de la concientización y evaluación de nuestros actos y de su posterior corrección. Esta actividad que enjuicia nuestros propios actos se denomina «metacognición». Una manera práctica de evaluarla es estudiar la capacidad de las personas para conocer sus limitaciones o el porcentaje de aciertos sobre cuánto se han confundido y cuándo estuvieron en lo cierto en una acción. Como se comprenderá, esto es realmente importante dado que permite evaluar y corregir nuestros actos y pensamientos. Así, es posible reconocer nuestros errores (si son correctamente evaluados, de otra forma será perjudicial). Esta capacidad permitirá entonces mejorar la performance cognitiva y nuestra toma de decisiones.

La metacognición diferida depende de la persona evaluada y puede desarrollarse y mejorar en diferentes áreas, desde el rendimiento escolar hasta cualquier actividad laboral, social o deportiva. El cerebro evalúa si la actividad fue desempeñada correctamente o no. Cuanto mayor sea porcentaje de aciertos (asertividad), mayor será nuestra capacidad metacognitiva.

La metacognición es hoy una función intensamente evaluada por la neuropsicología y consigna criterios de psicopsicorehabilitación en patologías graves como esquizofrenia y también el Alzheimer. Queda claro en la película *Y tu quien eres*, cuando el paciente no se reconoce en el espejo (pensando que es otra persona), asimismo cuando tienen confusiones con la televisión o la radio, pensando que les hablan a ellos (misi-identificación).

Se ha comprobado que las personas con mayor performance asertiva son las que tienen más desarrollada su corteza cerebral frontal anterior. Stephen Fleming y su grupo del Centro de neuroimágenes del Colegio Universitario de Londres describen la importancia de esta gran estructura cerebral, muy desarrollada evolutivamente en el *Homo sapiens*, termina de madurar en la tercera década de la vida humana. Observaron que la mejor funcionalidad auto-evaluativa tiene correlato con el volumen frontal (anterior), fundamentalmente a expensas del tamaño del cuerpo de las neuronas pero también por un aumento de las conexiones de las mismas. Por otro lado, se ha observado que personas que tienen lesiones cerebrales frontales disminuyen fuertemente su metacognición. Se ha planteado que además participan zonas de recuperación de la memoria y la orientación como el hipocampo que otorga la información imprescindible para que el cerebro evalúe si la toma de decisiones es correcta o no.

Esta capacidad de juicio de nosotros mismos se observa alterada en enfermedades como la esquizofrenia, cuando la persona no se da cuenta que padece un trastorno de su percepción de la realidad. También en la enfermedad de Alzheimer, en la cual muchas veces los pacientes no reconocen que están perdiendo la memoria. Existen además personas que, padeciendo una enfermedad neurológica (como por ejemplo una parálisis), no se percatan de padecer este problema, no reconociendo su propia enfermedad (anosognosia). Este no-reconocerse-a-sí-mismo se observa en pruebas en los niños pequeños, cuando al observarse en un espejo no se reconocen y actúan como si fuera otra persona que los mira. Igual situación puede suceder cuando una persona padece trastornos cognitivos graves.

En otro trabajo de Thomas Nelson y John Dulonsky de la Universidad de Washington plantean que es necesario un tiempo de reflexión para mejorar la certeza de nuestro conocimiento. Es así que han descrito que si los estudiantes realizan una reflexión sobre un proceso de aprendizaje con el fin de saber si fue realizado correctamente, el porcentaje de aciertos será mayor en los alumnos que usen esa estrategia reflexiva. Esta capacidad autocrítica mejora en estudiantes más avanzados con lóbulos frontales más desarrollados y conectados. Se piensa que quizá los más inmaduros tienen una confianza desmedida en sus autojuicios y fallan más en la apreciación de cuando han aprendido o realizado un acto correcto o no. Cabe aclarar que además esta función de conocer nuestros errores y mejorar esa capacidad puede ser también aprendida.

Conocerse y formular juicios sobre nuestro pensamiento es una función muy compleja. Requiere de nuestro cerebro maduro e indemne, pero además puede estimularse y aprenderse con el fin de conocerse y tomar las decisiones acertadas. Pero también ayudar a comprender y ayudar en patologías graves.

CEREBRO Y ENVEJECIMIENTO: LO NORMAL Y LO PATOLÓGICO

Luis Ignacio Brusco

Neurólogo/Doctor en medicina y Director Fundación Humanas/Investigador del CONICET.

Existen dos tipos de cerebro en el ser humano envejecido. Los patológicos y los normales (para la edad), aunque este último igualmente padece problemas de memoria y aprendizaje, asociados a la senectud fisiológica.

Como se comprenderá, esta cuestión que parece clara no lo es tanto en la realidad del consultorio neurológico. Es decir, que muchas veces se producen alteraciones en el cerebro, que corresponden a una vejez normal y otras representan una enfermedad progresiva.

Es claro el tema en pacientes que comienzan con enfermedades como el Alzheimer a los sesenta años y que evolucionan muy rápido. Pues van presentando una alteración sustantiva y progresiva de sus funciones cognitivas, a partir de la muerte de sus neuronas o de la alteración funcional de las mismas.

La confusión sucede cuando la persona tiene más edad. Por ejemplo ochenta años y sus test neurocognitivos se encuentran debajo de lo normal para la edad. Porque empeoran lentamente, aunque no tanto como el paciente con una demencia, pero más que un anciano normal.

Podríamos decir que la enfermedad de Alzheimer constituye, entonces, una muerte neuronal acelerada; en donde las neuronas se mueren más rápido de lo que deberían. Estas células, en general, no se reproducen. Entonces se atrofian muchos sectores de la corteza y la subcorteza cerebral. Especialmente las relacionadas con las funciones intelectuales, las emocionales y la velocidad motora.

Si bien se adjudica comúnmente, en medios científicos, que la disminución de la capacidad de la memoria y el aprendizaje en la tercera edad se produce como consecuencia del achicamiento del cerebro (atrofia) o de una disminución de la cantidad de conexiones (dendritas y sinapsis.). Hoy, sin embargo, se plantea que no es exactamente así.

Sino, que estaría más relacionado a un problema funcional de las sinapsis. Es decir, que existiría unadifuncionalidad de la función sináptica en las dendritas del córtex cerebral, con el paso de la edad.

Por otro lado se consigna que esta disminución está relacionada con una alteración en la funcionalidad de los lípidos de la membrana de las neuronas (colesterol y esfingolípidos). Así, el grupo de Laura Trovo y Carlos Dotti describió en la prestigiosa Revista Nature Neuroscience una alteración e

estas grasas en la composición de la membrana celular, lo que altera la capacidad sináptica.

Es decir, la comunicación entre neuronas especialmente se afecta con la alteración de la neurotransmisión. En especial del glutamato. Neurotransmisor excitatorio más importante del cerebro y claramente relacionado con la función de la memoria, el cual se vería afectado con el paso del tiempo.

Este grupo observó además, que existe una alteración en la composición proteica del cerebro envejecido. Por ejemplo, se describe la disminución de una proteína de membrana llamada MARCKS, la que en la vejez, altera la composición neuronal y la transmisión de información. Observaron que esta proteína disminuye en animales viejos; pero cuando a los mismos se la introducía mejoraba la performance cognitiva del aprendizaje.

Por otro lado, el grupo comandado por Mark Yarchoan del Institute of Aging de la Universidad de Pennsylvania, propuso algo muy interesante; que se observa en la clínica. Vuelve a un viejo concepto: si se taponan los pequeños vasos intracerebrales podría generarse más riesgo para desencadenar una enfermedad cognitiva progresiva.

En este sentido, se reflota la posibilidad de considerar la aterosclerosis como uno de los factores claves para desarrollar una enfermedad cerebral con deterioro progresivo. El cual podría plantear la necesidad de un tratamiento de índole intervencionista vascular cerebral.

Aunque se considera siempre a la alteración metabólica o de irrigación del encéfalo como desencadenante de nuestros genes de riesgo (epigenética).

Esto sucedería mucho más en pacientes con riesgo genético importante (el gen APOE-4 contiene el mayor riesgo). Pero, qué pasa con los pacientes envejecidos que desarrollan una lenta progresión de deterioro de su memoria: se piensa que tienen genes de riesgo, pero menos graves.

Esto abre el pensamiento sobre el concepto de resiliencia cognitiva. En nuestro grupo del PRONADIAL (Programa Nacional de Alzheimer-UBA) de la Universidad de Buenos Aires acuñamos este concepto en el año 2011. Hoy utilizado por la mayoría de las escuelas cognitivas. Significa: “cuánta capacidad tiene nuestro cerebro para soportar la injuria”. Y secundariamente poder evitar el desencadenamiento de la Enfermedad de Alzheimer. Influye en el mismo, la condi-

ción genética de base y la calidad de vida metabólica que hayamos tenido en nuestras vidas.

Así, las personas resilientes llegarían más viejas, con mejor capacidad cognitiva y sin dificultades cognitivas progresivas. Pero además, produciría en los pacientes, un diferente tiempo evolutivo y de gravedad de la enfermedad.

Es importante considerar al envejecimiento normal como una situación fisiológica; pero no por ello dejar de esperar que sucedan alteraciones cognitivas, aun en el viejo normal.

Existen disfunciones cognitivas leves por la edad. Pues, así como no se corre o no se funciona sexualmente en la vejez como en la juventud. También se pierde la reserva intelectual. El reto de la ciencia, es hacer cada vez más parecida la vejez a la funcionalidad juvenil. En esto trabaja la investigación científica: mejorar la calidad de vida a través de un envejecimiento exitoso.

Hace poco tiempo se han comenzado a estudiar los mecanismos por el cual el cerebro limpia las sustancias consecuentes de su metabolismo.

Así como cualquier producto que genera combustión, produce desechos. Nuestra máquina cerebral también los produce, generando detritos que se deben limpiar.

Esta situación pasó desapercibida por la medicina durante mucho tiempo. Sin embargo actualmente se ha disparado la investigación en esta área. Se comenzaron, entonces, a investigar cuáles mecanismos producen la limpieza de los tejidos.

Así se planteó que alguna de las sustancias químicas que se producían eran productos oxidantes y alteraban tanto la célula como a los genes. Generando diferentes problemas, desde el envejecimiento patológico hasta enfermedades degenerativas como el Alzheimer o el cáncer.

Se produjo, como reacción, la necesidad muy difundida de buscar medicamentos o sustancias antioxidantes que contrarrestan este problema.

El cerebro es un órgano más susceptible a oxidarse, consume casi el veinte por ciento de la energía que necesitamos para vivir. Siendo, sin embargo, apenas el dos por ciento del peso corporal (aproximadamente 1400 g). Es decir que es biológicamente imprescindible considerar la limpieza de los productos de su metabolismo.

Los científicos Maiken Nedergaard y Steven Goldman de la Universidad de Rochester y la Universidad de Copenhague han descubierto que existe un momento en el que aumenta la depuración tóxica, que es el sueño. Tiempo vital que ocupa un tercio de nuestras vidas.

Observaron que durante el dormir se produce un incremento

de la limpieza metabólica. Por un mecanismo parecido al que ocurre en todo el cuerpo.

En el resto del organismo la limpieza la realiza el sistema linfático, pero en el cerebro, estos científicos, descubrieron un sistema diferente al que llamaron linfático. Que depende de una células cerebrales no neuronales llamadas células gliales (de ahí el nombre).

En diferentes patologías como el Parkinson o el Alzheimer se acumulan sustancias que deberían ser solubles y eliminarse pero que sin embargo se depositan y generan consecuentemente la muerte celular. De hecho, cada año se producen desechos proteicos equivalentes al peso del cerebro, los que deben ser solubles y eliminarse. Si por lo contrario se depositan, se tendrían grandes problemas.

El mecanismo propuesto por estos autores funciona más activamente al dormir. El sueño debe cumplir las horas suficientes (mínimamente ocho) para facilitar correctamente su función depuradora.

Se ha conocido recientemente que el premio Nobel de medicina fue otorgado al biólogo japonés Yoshinori Ohsumi, por el estudio del mecanismo de autofagia. Mecanismo de autodegradación de las estructuras que sobran en la célula. En su investigación también estudia la limpieza, en este caso intracelular.

Las sustancias residuales acumuladas dentro de las células siguen un esquema de toxicidad, que desemboca en el envejecimiento o la enfermedad celular.

Autofagia es comerse a sí mismo y de hecho, así lo hace la célula para limpiarse e inteligentemente conseguir energía y elementos con los cual reciclarse; constituyendo un verdadero ciclo ecológico. El científico japonés ha conseguido, a través de manipulación genética, frenar estos mecanismos de eliminación de residuos, generando patologías que acumulan partículas residuales.

Se comienza a develar la importancia de la depuración de sustancias en el cerebro. Estos sistemas limpian tóxicos que rodean a las neuronas (sistema linfático) o los que están dentro de ellas (autofagia). Se limpia así de partículas nocivas, manteniéndose joven y evitando graves enfermedades.

AZUCARES, GRASAS Y CEREBRO

La conducta alimentaria de las personas y de los animales son instancias manejadas por varios sectores del cuerpo, pero principalmente por el cerebro. Al mismo tiempo, el sistema nervioso requiere de componentes alimentarios específicos y gran cantidad de glucosa para su funcionamiento. Sin embargo esas grasas y azúcares que comemos pueden generar problemas, si son comidas en forma excesiva. El tipo

de alimentos condiciona entonces nuestra vida, pues “somos lo que comemos”.

Si bien es conocido el efecto que produce el sobrepeso sobre la salud, se investiga actualmente el impacto de los factores metabólicos sobre el cerebro.

Se ha descrito que el aumento del colesterol y los azúcares generan un proceso metabólico en personas susceptibles de padecer sobrepeso, incrementando la muerte neuronal y acelerando el envejecimiento del sistema nervioso.

Esto sucede especialmente en personas predispuestas a que genéticamente envejezca más rápidamente su cerebro. Podríamos decir, simplificando, que en eso consiste la enfermedad de Alzheimer. Es decir que el cerebro se achica más rápidamente de lo que debería normalmente.

Estos factores alimentarios intervienen en el llamado síndrome metabólico, que implica padecer una alteración corporal, con un aumento abdominal inadecuado. Esta acumulación de grasa genera un problema con consecuencias; entre ellas, el aumento de la presión arterial, la glucemia y las grasas. Esta condición aumenta, no sólo el riesgo de patología cardiovascular, sino también el de padecer muerte neuronal acelerada. Influyendo con multifactores que impactan en los genes, haciendo que comiencen a expresarse antes de lo que debería.

En eso influye también el ejercicio aeróbico (un arma importante contra el trastorno metabólico) que mejora no solo la plasticidad neuronal, sino que también genera mejoría vascular, aumentando la génesis de nuevos vasos en el sistema nervioso.

Si bien nuestro cuerpo es una consecuencia de nuestros genes, hoy se le da gran importancia a la epigenética, que estudia cómo el medio ambiente modifica la expresión de lo genético. La alimentación es uno de los puntos claves de esta modificación

Es decir que la alimentación y el manejo energético metabólico impactan sobre los genes. Constituyendo factores ambientales claves, que condicionan la sobrevivencia del cerebro humano.

Esto sucede especialmente en personas con baja resiliencia para padecer la enfermedad de Alzheimer. Con una susceptibilidad especial para que sus neuronas mueran en forma programada. En una especie de suicidio celular (Apoptosis).

En un estudio que aparece publicado recientemente en la revista “Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease, estudiamos un modelo animal de hiperalimentación en animales predispuestos genéticamente a padecer Alzheimer.

En el laboratorio de fisiología de la Facultad de Medicina de la UBA, en conjunto con el grupo de la investigadora del Instituto Leloir Laura Morelli, nuestro grupo ha medido el consumo excesivo de hidratos de carbono en ratas mutadas con un gen para Alzheimer.

Realizamos experimentos con roedores transgénicos que recrean formas tempranas de esta enfermedad cerebral, cedidos por la Universidad McGill en Montreal, Canadá. Y comparamos su evolución con la de otros roedores controles.

Hemos observado una peor evolución en el cerebro de las mismas y mayores trastornos metabólicos que en los animales no mutados. Asimismo algunos genes relacionados con la protección neuronal y la oxidación celular estaban alterados. Esto produce la sospecha de un mecanismo de desprotección aumentado en los animales con síndrome metabólico inducido.

Es muy complejo el manejo de los problemas alimentarios. Sin embargo, en la última década se ha avanzado mucho terreno sobre el entendimiento de la fisiología y la patología de la alimentación, generando así una perspectiva promisoriosa respecto al futuro de la medicina en este campo.

En personas con riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, una dieta saludable baja en grasas y azúcares podría convertirse en una intervención preventiva relevante.

Nuestros resultados apoyan la teoría de que la dieta no saludable ‘acelera’ los mecanismos patogénicos que se disparan en el cerebro en etapas tempranas del Alzheimer y funcionaría como un tercer modulador negativo de la evolución de la enfermedad, después de la edad y la predisposición genética. Una serie de estudios ya había demostrado que el deterioro cognitivo es más pronunciado en pacientes con Alzheimer que padecen alteraciones metabólicas y vasculares. Ahora, podemos hablar sobre los mecanismos biológicos que vincularían a esos factores.

La dieta rica en grasa y calorías alteró los “mecanismos de defensa” de las neuronas de todos los animales y sólo empeoró el aprendizaje y la memoria de muy corto plazo en los que modelan o simulan la enfermedad de Alzheimer.

Ya se sabía que una dieta rica en grasas y azúcares se asocia con el riesgo de padecer diabetes y Alzheimer. Nuestro estudio refuerza el impacto que tiene la dieta no saludable en el metabolismo cerebral del péptido beta-amiloide, incrementando su producción y modificándolo patológicamente, y en la resiliencia (capacidad de defensa y recuperación) neuronal, disminuyendo así la habilidad de las neuronas de adaptarse a situaciones de estrés.

El trabajo apoya la intervención en la dieta a nivel poblacional como una estrategia no farmacológica relevante, al menos en personas de 45 a 50 años con factores de riesgo genéticos y vasculares para el Alzheimer.

BIBLIOGRAFÍA

- C. Canto, J. Auwerx, *Targeting sirtuin 1 to improve metabolism: all you need is NAD(+)?* *Pharmacol. Rev.* 64 (2012) 166–187.187.
- T.L. Davidson, et al., *Inter-relationships among diet, obesity and hippocampal-dependent cognitive function*, *Neuroscience* 253 (2013) 110–122.
- N. Hishikawa, et al., *Cognitive and affective functions in Alzheimer's disease patients with metabolic syndrome*, *Eur. J. Neurol.* 23 (2016) 339–345.
- T.M. Hughes, S. Craft, *The role of insulin in the vascular contributions to age-related dementia*, *Biochim. Biophys. Acta* (2015).
- D. Kim, et al., *SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis*, *EMBO J.* 26 (2007) 3169–3179
- M.C. Leal, et al., *Transcriptional regulation of insulin-degrading enzyme modulates mitochondrial amyloid beta (Abeta) peptide catabolism and functionality*, *J. Biol. Chem.* 288 (2013) 12920–12931.
- Y.S. Lee, A.J. Silva, *The molecular and cellular biology of enhanced cognition*, *Nat. Rev. Neurosci.* 10 (2009) 126–140.
- L. Mellendijk, et al., *Impact of nutrition on cerebral circulation and cognition in the metabolic syndrome*, *Nutrients* 7 (2015) 9416–9439.
- A. Parra-Damas, et al., *Crtcl1 activates a transcriptional program deregulated at early Alzheimer's disease-related stages*, *J. Neurosci.* 34 (2014) 5776–5787.
- R. Perez-Garmendia, et al., *Identification of N-terminally truncated pyroglutamate amyloid-beta in cholesterol-enriched diet-fed rabbit and AD brain*, *J. Alzheimers Dis.* 39 (2014) 441–455.
- P. Puigserver, et al., *A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis*, *Cell* 92 (1998) 829–839.
- J.T. Rodgers, et al., *Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1*, *Nature* 434 (2005) 113–118.
- T.C. Saido, et al., *Dominant and differential deposition of distinct beta-amyloid peptide species, A beta N3(pE), in senile plaques*, *Neuron* 14 (1995) 457–466.
- G. van Dijk, et al., *Integrative neurobiology of metabolic diseases, neuroinflammation, and neurodegeneration*, *Front. Neurosci.* 9 (2015) 173.
- M.F. White, *IRS2 integrates insulin/IGF1 signalling with metabolism, neurodegeneration and longevity*, *Diabetes Obes. Metab.* 16 (Suppl. 1) (2014) 4–15.

TRASTORNOS DEL SUEÑO EN EL ADULTO MAYOR, QUÉ ES LO NORMAL Y QUÉ ES LO PATOLÓGICO

Laura Beatriz Sarubbo Conde

Médica Psiquiatra, Magister en Psiconeurofarmacología, Psicoterapeuta vincular e individual, Diplomada en psicoterapia en servicios de salud (Uruguay)



Conchillas, Depto. de Colonia, Uruguay

"Un lugar en el mundo en donde a veces parece que el sueño es eterno"

RESUMEN

El sueño es una actividad cíclica que, como muchas otras, oscilan en función del entorno formando parte de los ritmos circadianos, base fundamental para la adaptación de los seres vivos a su medio.

Estos ritmos son calibrados por la luz, lo que asegura patrones de 24 horas tanto fisiológicos como conductuales.

Un sueño adecuado, tendrá que tener no sola una apropiada cantidad de horas, sino también que estas sean de una la calidad suficiente para que se cumplan todas las funciones necesarias para la vida.

La pérdida del sueño en forma prolongada produce: alteraciones a nivel del sistema inmunitario, en el metabolismo nutricional, en la regulación de la temperatura corporal, en la secreción de algunas hormonas, a nivel cognitivo y puede llevar a la muerte.

Los efectos clínicos que producen los trastornos del sueño son de una importante repercusión en la vida de los humanos, sin embargo cada vez más estamos sometidos a presiones sociales que nos llevan a una reducción del tiempo total del dormir.

Hemos tratado, con el presente artículo, de hacer una reseña de cuáles son las alteraciones del sueño más frecuentes en el adulto mayor y cuáles son sus repercusiones en su salud, para culminar con una síntesis de sus posibles tratamientos.

PALABRAS CLAVES

Trastornos del sueño en el adulto mayor – Ritmo circadiano – Sueño – Vigilia -- Relojes biológicos

ABSTRACT

Sleep is a cyclical activity that, like many others, oscillates depending on the environment forming part of the circadian rhythms, fundamental basis for the adaptation of living beings to their environment.

These rhythms are calibrated by light, which ensures 24-hour patterns, both physiological and behavioral.

A proper sleep will have to have not only an appropriate amount of hours, but they also should have proper quality to fulfill all the functions necessary for life.

The loss of sleep in a prolonged way produces: alterations at the level of the immune system, in the nutritional metabolism, in the regulation of body temperature, in the secretion of some hormones, at the cognitive level, and finally it can lead to death.

The clinical effects produced by sleep disorders are of an important impact on the lives of humans; however we are increasingly subjected to social pressures that lead to a reduction in the total time of sleep.

We have tried, with the present article, to make a review of which are the most frequent sleep disturbances in the elderly and what are their possible repercussions on their health, to culminate with a synthesis of their possible treatments.

KEYWORDS

Sleep disorders in the elderly - Circadian rhythm - Sleep – Wakefulness – Biological clocks

INTRODUCCIÓN

El sueño es un fenómeno normal y universal asegurado y mantenido por mecanismos biológicos.

La mayoría de los animales y muchas de las plantas adaptan su fisiología y su comportamiento al ciclo día – noche. Estudios de investigación han revelado los aspectos genéticos y proteicos que constituyen parte de la maquinaria molecular de los relojes circadianos. Estos genes y sus proteínas producen bucles de retroalimentación y de regulación de la transcripción y traducción genética, con componentes tanto excitatorios como inhibitorios, en un tiempo próximo a las 24 horas (ritmo circadiano), sincronizándose con la luz. Este reloj biológico está situado en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo.

La información genética de cada individuo da un marco general a las características propias del dormir, que está influenciado por el ambiente y las presiones sociales a las que estamos expuestos.

El sueño es un estado fisiológico con características peculiares, como son; su periodicidad, que es activo y reversible (esta última condición es lo que lo diferencia del estado de coma), cursa con una disminución de la motricidad hasta la inmovilidad y durante este período se produce relajación muscular. Los individuos toman una postura que le es propia, el nivel de vigilancia baja, así como la percepción, y también disminuye la capacidad de respuesta a los estímulos. Se considera trastorno del sueño a toda aquella alteración que implique dificultad para su conciliación o su mantenimiento, a las interrupciones que ocurren durante su desarrollo, o comportamientos anormales que lo acompañen.

Un 50% del total de los adultos mayores se quejan de dificultades en el dormir (Foley y col. 1995) y en general necesitan dormir entre 30 y 60 minutos menos que las personas jóvenes, teniendo un sueño más entrecortado y menos profundo. Una característica del sueño en los adultos mayores es la disminución de la capacidad para su conciliación. Dada, entre otras cosas, por el avance del reloj circadiano endógeno (característico del aumento de la edad), el uso de medicamentos y la presencia de comorbilidades médicas, quirúrgicas y/o psiquiátricas. Sin embargo hay estudios que muestran que los trastornos del sueño son poco frecuentes en los adultos mayores sanos, si bien tienen una disminución de la capacidad de conciliar el sueño (Vitiello MV 2002). Por lo que estas alteraciones se correlacionan más con las comorbilidades que rodean al envejecimiento que con el envejecimiento en sí mismo.

La falta de sueño produce, en el adulto mayor, alteraciones de la memoria, aumento de riesgo de caídas y mayor declinación física, a los que se le suman los problemas que también acarrea en los adultos jóvenes.

CICLOS BIOLÓGICOS

Como hemos dicho, casi todos los seres vivos adaptan su fisiología y comportamiento al ciclo día-noche bajo la he-

gemonía de los llamados relojes circadianos (*Circadiano – adjetivo: que ocurre cada día aproximadamente a la misma hora.*) Esta circunstancia del entorno que es rítmico entre la luz y la oscuridad hace que necesariamente la vida se adapte a ella.

La producción de estos ritmos circadianos es una función de regulación del SNC, que debe ser calibrado por el reloj anatómico, que es puesto en marcha por la acción de la luz. Estos ciclos por sí mismo son de más de 24 horas, lo que implica que para una cabal adaptación a lo que es la oscuridad y la luminosidad este debe ajustarse diariamente.

Existen otros ritmos biológicos de períodos más largos como son la hibernación y otros más cortos como es la respiración. (Zieher LM, 2003)

Se puede decir, entonces, que los ritmos circadianos tienen tres componentes : a) las vías aferentes, que transmiten los estímulos del ambiente a este reloj, b) el reloj mismo situado en el núcleo supraquiasmático y que activa todos los demás ritmos fisiológicos mediante, c) las vías eferentes.

Estas vías eferentes son las que regulan los procesos rítmicos que tienen que ver no sólo con el sueño sino también con: la actividad, la alimentación, la temperatura corporal, la secreción hormonal, etc.

Cuando las personas envejecen los ritmos circadianos se desincronizan, se tornan más débiles y pierden amplitud; es posible que el deterioro del núcleo supraquiasmático sea uno de los responsables de la alteración de estos ritmos en dichos pacientes. (Zorrilla Zubilete M, 2013)

Otras posibles causas tienen que ver con las pocas horas de luminosidad a las que están expuestos los adultos mayores, sobre todo aquellos institucionalizados o que padecen alguna comorbilidad, sobre todo aquellas que implican dificultades motoras. No olvidemos que a esto se le suma que los viejos tienen alterada la secreción nocturna de la hormona endógena melatonina, la que está directamente relacionada con los ciclos de vigilia y sueño. También la amplitud de los ritmos circadianos puede disminuir con la edad, produciendo mayor cantidad de despertares nocturnos, con la consecuente somnolencia diurna. La pérdida de estos ritmos puede provocar lo que se llama avance de fase, haciendo que estos individuos se duerman y se despierten temprano. Muchas veces, ante esta situación, se los incita a no dormir más tarde, pensando que con ello se levantarán también más tarde. Como resultado de esta imposición, estas personas, siguen despertándose temprano y durante el día están somnolientos dada la poca cantidad total de horas de sueño.

La mejor forma de paliar esta situación consiste en aumentar la exposición a la luz brillante en las horas de la tarde y evitarla durante las mañanas; incluso aquellos que no puedan someterse a la luz natural pueden hacerlo a la luz artificial con los mismos resultados.

TRASTORNOS DEL SUEÑO EN EL ADULTO MAYOR

La historia clínica es fundamental en el abordaje de los trastornos del sueño en el anciano; se deberán obtener datos so-

bre enfermedades médicas, consumo de sustancias psicoactivas (cafeína, alcohol, marihuana, etc.), de medicamentos y se indagará sobre posibles enfermedades psiquiátricas.

Las enfermedades más frecuentes que pueden fragmentar el sueño o impedir su conciliación son: la úlcera péptica, el reflujo gastroesofágico, la insuficiencia cardíaca, la hiperplasia de próstata, la artritis reumatoide, fecalomas, etc.

Dentro de los medicamentos, y los nombramos por la frecuencia en que se observa su utilización en esta población, figuran: algunos antidepresivos (fluoxetina, venlafaxina, sertralina), estimulantes del SNC (modafinilo, metilfenidato), medicamentos de uso en patologías respiratorias (albuterol, etc.), descongestionantes (seudofedrina), hormonas (corticoesteroides, tiroxina), betabloqueantes, la levodopa y los agonistas dopaminérgicos, así como también algunos medicamentos usados en el tratamiento de los Trastornos Cognitivos como los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepecilo).

PRINCIPALES TRASTORNOS DEL SUEÑO EN EL ADULTO MAYOR

El insomnio es uno de los trastorno del sueño más comunes en los ancianos. El 40% de las personas mayores de 60 años experimentan insomnio, despertares frecuentes y sueño fragmentado. Si bien puede ser clasificado como un trastorno primario del sueño, muy a menudo, es comórbido con enfermedades crónicas y/o psiquiátricas. Un estudio (Oyahon y Roth, 2001) encontró que el 65% de los adultos con depresión mayor, el 61% con trastornos de pánico y el 44% con trastornos de ansiedad generalizado, sufrían de insomnio.

Las mujeres, sobre todo, tenían mayor riesgo de desarrollar depresión cuando sufrían de insomnio crónico.

Dentro de las anomalías del ciclo circadiano el *síndrome de fase adelantada de sueño* es el que con más frecuencia aparece en los ancianos. Consiste en que el individuo se duerme entre las 19 o las 21 horas y se despierta luego de haber dormido en promedio unas 8 horas (entre las 3 y las 5 a.m.). El tratamiento se basa en la exposición a luz intensa en las horas del atardecer, lo que retrasa la instauración del sueño.

Otros trastornos muy comunes son los *trastornos respiratorios del sueño*; los que aumentan su prevalencia con la edad, afectando a 1 de cada 4 personas. Dentro de estos señalamos desde el ronquido simple hasta la apnea del sueño. Son muy frecuentes sobre todo en aquellas personas que están institucionalizadas y más aún, en los que tienen diagnósticos de Trastornos Cognitivos moderados y graves. Como factores de riesgo de los trastornos respiratorios del sueño se incluyen no solo la edad, sino también el género, la obesidad, el uso de ansiolíticos, los antecedentes familiares, la configuración de la vía aérea superior, el consumo de alcohol y el hábito de fumar.

Se destacan como los principales síntomas de esta patología los ronquidos y la somnolencia diurna excesiva. Estos pacientes son **más proclives al desarrollo de HTA**, enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares

(sobre todo isquémicos). Los pacientes presentan además, **déficits en la atención, la concentración, la memoria, las funciones ejecutivas, la destreza manual y el pensamiento secuencial**. El 24% de los pacientes de más de 65 años experimentan 5 o más apneas por hora de sueño. En edades de alrededor de los 40 años la aparición de apnea durante el sueño es de 2 a 3 veces más común en hombres que en mujeres, pero después de la menopausia, la incidencia de este cuadro aumenta en las mujeres. El tratamiento indicado en estos casos es la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) que muestran una disminución y mejoría de los síntomas antes descriptos.

Demás está decir que los trastornos respiratorios del sueño deben ser tratados, por las consecuencias que provocan en toda la población y **no sólo** en los adultos mayores.

Síndrome de piernas inquietas o movimiento periódico de piernas durante el dormir.

Un 45% de pacientes ancianos pueden presentar síndrome de piernas inquietas y 35% pueden tener movimientos periódicos de las piernas. Ocurren cuando el paciente está relajado, por eso su incidencia es mayor durante la noche. Son movimientos repetitivos de las piernas que ocurren cada 20 a 40 segundos, agrupados en episodios que duran a su vez desde varios minutos a horas. El síndrome de las piernas inquietas consiste en una sensación desagradable como de hormigueo o dolor profundo en los músculos de los muslos y/o gemelos, que obliga al paciente a moverse, caminar o revolverse en la cama cuando está acostado para sentir alivio; puede reaparecer la misma sensación varias veces en la tarde y a lo largo de la noche. Puede estar vinculado al déficit de hierro, la neuropatía periférica y la uremia. El tratamiento aprobados por la FDA son los agonistas dopaminérgicos como el pramipexol. Dentro de *las parasomnia* que afectan con más frecuencia a los ancianos está el trastorno de conducta del sueño **REM** (TCSR). Se produce por la ausencia de la atonía muscular que caracteriza a esta fase del sueño. Estos pacientes tienen actividad motora durante el sueño **REM**, caracterizada por movimientos que van de simples a algunos más complejos y violentos. Esta parasomnia se asocia a diversas entidades clínicas, como la demencia por cuerpos de Lewy y la enfermedad de Parkinson.

TRASTORNOS COGNITIVOS Y TRASTORNOS DEL SUEÑO

Los pacientes con demencia pueden tener insomnio, hipersomnia, hiperactividad motora nocturna y demás síntomas neuropsiquiátricos como son los delirios y las alucinaciones. Ellos aparecen sobre todo en las fases avanzadas de la enfermedad.

Se producen cambios en la arquitectura del sueño **más graves cuanto más avanzada es la demencia**. Se reduce el tiempo de sueño profundo, que conlleva la dificultad en mantenerse despierto durante el día y frecuentes despertares en la noche, con vagabundeo nocturno. Estos pueden ser un reflejo de la de propio insomnio, pero también pueden ser efecto

secundario de los tratamientos con inhibidores de la acetilcolinesterasa, o ser secundarios a estrés emocional, o a la necesidad de encontrar el cuarto de baño, a sentir algún tipo de dolor, o sufrir el síndrome de piernas inquietas. La agitación nocturna puede deberse también a dolor o incomodidad, estreñimiento, retención urinaria o infección. (Echávarri, 2007) Otro síntoma común es el síndrome de la puesta de sol caracterizado por delirio, confusión, pensamiento desorganizado, inatención, inquietud, hiperactividad, vagabundeo, agitación, insomnio, alucinaciones, ansiedad e ira que se desarrollan en general a última hora de la tarde.

Adultos mayores institucionalizados

Los trastornos del sueño son muy comunes en esta población, en donde se ve un porcentaje alto de pacientes portadores de trastornos respiratorios del sueño. Estos últimos agravan los trastornos cognitivos y, a su vez, los trastornos cognitivos agravan los trastornos respiratorios. Es aproximado pensar que el aumento de los trastornos del sueño en esta población puede estar causado por factores ambientales. En las instituciones de larga estadía los ancianos están sometidos a ruidos durante la noche; eso y la escasa exposición a la luz durante el día pueden contribuir a este tipo de patología. Schochat y col., en el 2000, investigaron la frecuencia con que estos pacientes son expuestos a la luz brillante y determinaron que solamente la recibían alrededor de 10 minutos por día, y menos aún si estos pacientes tenían alguna alteración motora. Aquellas intervenciones que se centran en una reestructuración del entorno, con lugares más luminosos y que tengan en cuenta medidas de higiene del sueño, han demostrado ser efectivas en el tratamiento a largo plazo de algunos trastornos del sueño.

ALTERACIONES QUE PRODUCEN LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

El insomnio aumenta en grado significativo el riesgo de enfermedades cardiovasculares y trastornos cerebrovasculares, entre ellos, arritmias, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, hipertensión y accidente cerebrovascular.

El dormir solamente 4 horas por día en forma crónica disminuye la producción de los Natural Killer (NK) en un 75%, por lo que algunos investigadores han establecido vínculos significativos entre la falta de sueño y numerosos tipos de cáncer, como el de intestino, próstata y mama (Thompson, 2012)

En un estudio realizado en el 2005 por Spiegel K, este plantea que el sueño ejerce un marcado efecto modulador sobre el metabolismo de la glucosa. El dormir menos de lo necesario aumenta la posibilidad de desarrollar resistencia insulínica. Se han encontrado evidencias de que la acumulación de la proteínal β amiloide soluble, podría guardar una estrecha relación con la falta de sueño **No-REM**, ya que, durante la noche, se produce su depuración. Cuando existe una privación del sueño esta comienza a acumularse, y sería otro factor predisponente para la formación de las placas que se

relacionan con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (Brendan P, 2018).

Durante el día se eliminan radicales libres que se acumulan, se regula y restaura la actividad eléctrica cortical, hay regulación térmica, metabólica y endócrina, se lleva a cabo la homeostasis sináptica, se activa el sistema inmunológico. (Carrillo-Mora P, 2013)

Una parte muy importante del dormir es que se activan los procesos que tienen que ver con la consolidación de la memoria. Las conexiones sinápticas se fortalecen, y la capacidad de idear soluciones a problemas complejos aumenta, por lo que se acrecienta nuestra capacidad creativa.

Aún no se conoce con precisión cómo se consolida la memoria, pasando de ser una información limitada y lábil a ser una información resistente y presente a largo plazo. La observación muestra que las mismas áreas cerebrales que están activadas durante el aprendizaje de una tarea son nuevamente activadas durante el sueño, e incluso siguiendo la misma secuencia de activación. Esto ha llevado a proponer que, durante el sueño, se realiza una reactivación de la información previamente aprendida. (Born J, 2012) La evidencia más consistente respecto al efecto positivo del sueño en la memoria se ha observado en 2 tipos de ella: *la memoria declarativa (información de hechos y eventos), y la memoria procedural (memoria motora y de las habilidades)*.

El sueño no sólo tiene un efecto sobre lo aprendido previamente, sino que también mejora la capacidad de aprendizaje durante el día siguiente al dormir. (Payne JD, 2012) Períodos cortos de falta de sueño, de menos de 24 horas, afectan la neurogénesis a nivel de giro dentado del hipocampo, lo cual también puede contribuir a los efectos cognitivos deletéreos de la falta de sueño. (Meerlo P, 2009) Durante el sueño se produce una remodelación de las sinapsis (Luisa de Vivo Science Feb 2017).

Una serie de estudios demuestran que una supresión de sueño en un 50 % puede llegar a alterar hasta el 80 % del transcriptoma, es decir del conjunto de genes que se están expresando en un momento dado en una célula.

Cada individuo necesita una cantidad de horas de sueño que le es propia dependiendo también de su edad. Hay algunos estudios realizados con pacientes ancianos que sugieren que los efectos positivos del sueño sobre la memoria de procedimiento disminuyen con la edad, pero no para la memoria declarativa. Parecería que estos pacientes son más resistentes a los efectos negativos que producen la fragmentación y la privación del sueño sobre la memoria. (Payne JD, 2012)

La privación de sueño genera una "deuda" acumulativa de sueño que eventualmente deberá recuperarse. Una de las formas de cobrar esa deuda es mediante los micro-sueños, lo que se transforma en factor de riesgo para los accidentes automovilísticos o las caídas, como también para fallas en aquellas tareas que impliquen atención. Si se duerme bien, aumenta la concentración, la atención, la creatividad, la toma de decisiones y las habilidades sociales. Se reducen los cambios de humor, el estrés, los niveles de ira, la impulsividad, se reabastece nuestro sistema inmunológico, se ajusta

nuestro metabolismo y se regula nuestro apetito

Consideraciones para el tratamiento

Hoy sabemos que este trastorno es potencialmente factor desencadenante y que agrava y mantiene tanto alteraciones cardiovasculares y metabólicas, como diversas enfermedades que tienen relación con el sistema inmunitario, así como también con muchas patologías mentales.

Siempre ante un paciente que tiene un trastorno del sueño, más allá de indagar sus posibles causas y tratarlas, tenemos que tener presente que muchas de ellas están relacionadas con hábitos no saludables, los que son potencialmente modificables. Estos incluyen: el consumo de sustancias psicoactivas (café, mate, alcohol etc.) – muchas veces previo a la hora de dormir –, las características de la alimentación y del lugar donde se duerme (iluminación, temperatura, ruidos, etc.), el ejercicio en horas cercanas al sueño, y los hábitos de recreación, que pueden perjudicar el buen descanso.

Sólo luego de haber implementado la corrección de estos factores y habiendo probado tratamientos de psicoeducación, psicoterapéuticos y técnicas de relajación, se podrá pasar al siguiente paso que implicará utilizar medidas medicamentosas.

Cada persona tiene sus hábitos para dormir: unos necesitan leer antes de conciliar el sueño; otros precisan tener el dormitorio en una oscuridad total; otros, tener cierto grado de luminosidad, otros escuchan música y hay quienes necesitan prender la TV un rato para conciliar el sueño (chupete electrónico). Es importante tener en cuenta que las peculiaridades de cada individuo también se deberán tener en consideración para indicar las medidas de higiene del sueño, teniendo presente que se deberán proponer aquellas que son mejores para cada paciente en particular, ya que es difícil, para algunas personas, cambiar hábitos que están muy arraigados, corriendo el riesgo de tener una mala adherencia al tratamiento.

Si bien hay tratamientos medicamentosos que son muy eficientes para tratar el insomnio, estudios recientes han demostrado mayor efectividad en el tiempo de los tratamientos conductuales como primera opción, y en algunos casos la combinación de estos con el tratamiento medicamentoso.

NORMAS DE HIGIENE PARA EL BUEN DORMIR EN EL ADULTO MAYOR

- No pasar mucho tiempo en la cama.
- Acostarse y levantarse todos los días a la misma hora.
- Levantarse de la cama si luego de 20 minutos no puede conciliar el sueño y realizar una actividad tranquila como leer o escuchar música.
- Restringir las siestas al final de la mañana o a la tarde.
- Hacer ejercicio regularmente en horas de la mañana.
- Pasar más tiempo al aire libre, sin lentes de sol, sobre todo al final del día.
- Aumentar la exposición a la luz en general.
- Cenar ligeramente.
- Evitar el alcohol, el tabaco y el alcohol después de comer.

-Limitar la ingesta de líquidos por la noche.

TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO

Un correcto tratamiento medicamentoso implicará interactuar tanto sobre aquellos neurotransmisores que son responsables de promover la vigilia, como de aquellos responsables de inducir el sueño.

Recientemente se ha puesto atención a investigaciones orientadas a que el insomnio sería más un trastorno vinculado a un aumento de mediadores de la vigilia, **más que a una reducción o alteración de los mecanismos del sueño**. Estos hallazgos han llevado, recientemente, a la creación de nuevos medicamentos para el tratamiento del insomnio, que a diferencia de los hipnóticos clásicos que promueven aumento de sistemas inhibitorios, actúan sobre vías que promueven la vigilia. (Valencia M, 2010/Salin R, 2016)

Los hipnóticos son medicamentos que han demostrado desde hace más de 50 años su efectividad en los trastornos del sueño. Sus efectos son rápidamente percibidos por el paciente, ya que tienen rápido inicio de acción, y otra ventaja muy preciada es que se puede reproducir este efecto en las sucesivas tomas. Los principales medicamentos que son empleados en el tratamiento del insomnio son los moduladores alostéricos del receptor GABA A, tanto benzodiazepínicos como no benzodiazepínicos, también conocidos como drogas Z. Sus efectos a largo plazo sobre la memoria, funciones cognitivas, caídas en sujetos de edad avanzada, las dificultades de su deshabitación y rápido desarrollo de tolerancia, se han constituido en un problema de salud pública que cada vez es **más urgente** solucionar.

Se han utilizado otros medicamentos en situaciones especiales, como antihistamínicos, melatonina, algunos antidepressivos, antipsicóticos, e incluso algunos antiepilépticos como la gabapentina y pregabalina, además de extractos de hierbas como Passiflora y Valeriana.

La melatonina, hormona neuropéptica segregada por la glándula pineal, sincroniza el ritmo interno circadiano, y conforme los individuos envejecen se reduce su secreción.

Existen otras circunstancias como los cambios de uso horario o la actividad laboral nocturna, donde el uso de melatonina como inductor del sueño tiene beneficios.

A fines del siglo XX se descubrió un nuevo sistema de neurotransmisión central, el sistema de las orexinas/hipocretinas, con acción a nivel hipotalámico, que modulan tanto la ingesta como el ciclo sueño vigilia. Estos neuropéptidos producen el efecto de potenciar las neuronas que consolidan la vigilia, neuronas histaminérgicas, serotoninérgicas, colinérgicas y noradrenérgicas. Descargan **tónicamente** durante la vigilia y reducen su actividad durante el sueño para volver a activarse al final de la fase **REM**.

Otros medicamentos que son muy empleados en el tratamiento de los trastornos del sueño son los antipsicóticos. Estos bloquean los receptores D2 principalmente, y tanto los típicos como los atípicos (aunque estos en una relación de dosis diferente), provocan sedación, que es dosis dependiente;

de hecho fueron clasificados en su momento como tranquilizantes mayores. (Tamosiunas G, 2018)

Hoy especialmente, los de segunda generación como quetiapina, olanzapina y risperidona, son utilizados para inducir el sueño (más allá de sus efectos sobre agresividad y excitación) especialmente en adultos mayores. Sin embargo, no tienen un claro efecto hipnótico, y sus efectos a largo plazo sobre el metabolismo, el riesgo cardiovascular y el aumento de mortalidad nos alerta sobre un uso que cada vez es más frecuente; no debiendo ser considerados como una alternativa para sustituir las benzodiacepinas. Recordemos que en mayor medida los típicos, pero también los atípicos, modulan en forma negativa a la histamina y la acetilcolina, potenciando sus efectos depresores sobre la vigilia. (Tamosiunas G, 2018) La medicación para tratar el insomnio se debe prescribir con precaución, ya que puede agravar el deterioro cognitivo o una alteración respiratoria de previa existencia.

Los hipnóticos, sedantes no-benzodiazepínicos tales como zolpidem o la eszopiclona, pueden ser de utilidad. El insomnio secundario al tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa puede tratar de modificarse administrando la dosis por la mañana, en el caso de donepezilo, o no dando la segunda dosis diaria más tarde de la cena, en el caso de rivastigmina y galantamina.

Los medicamentos efectivos para el insomnio primario incluyen la melatonina en preparado de larga duración y en dosis altas, y antipsicóticos atípicos (quetiapina, olanzapina, clozapina, risperidona, zisapridona) cuando los amerite. Entre los inhibidores de la recaptación de la serotonina, la fluoxetina puede agravar o precipitar el insomnio, mientras que la mirtazapina puede mejorarlo.

BIBLIOGRAFÍA

- **Barthlen M.** Obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, and insomnia in geriatric patients. *Geriatrics* 2002; 57: 34-39.
- **Born J. et al.** *System consolidation of memory during sleep.* *Psychol Res.* 2012; 76:192-203.
- **Caballo, V.** *Manual para el tratamiento cognitivo-conductual de los trastornos psicológicos.* Madrid; Siglo XXI de España Editores, S.A. 2008
- **Calle EE et al.** *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults.* *N Engl J Med.* 2003 Apr 24; 348(17):1625-38.
- **Chavez M y cols:** *En busca del Hipnótico ideal. Tratamiento farmacológico del insomnio.* Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. Enero 2017.
- **De Vivo L et al.** *Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle* *Science* 2017;Vol. 355, Issue 6324, pp. 507-510. Echávarri C. et al. *Trastornos del sueño en el anciano y en las demencias;* *Anales Sis San Navarra* vol.30 supl.1 Pamplona 2007
- **Gerics B et al:** *Diurnal variation of the melanin-concentrating hormone level in the hypothalamus.* *Acta Biol Hung.* 2017 Mar;68(1):14-21.
- **Gubin D et al:** *Activity, sleep and ambient light have a different impact on circadian blood pressure, heart rate and body temperature rhythms.* *Chronobiol Int.* 2017 Feb 16:1-18.
- **Jufe G:** *Nuevos hipnóticos perspectivas desde la fisiología del sueño.* *Rev. Arg. de Psiquiat.* 2007, Vol. XVIII: 294-299.
- **Kilduff TS et al:** *New developments in sleep research: molecular genetics, gene expression, and systems neurobiology.* *J Neurosci.* 2008 Nov 12; 28(46):11814-8.
- **Lucey B et al.** *Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid β kinetics.* *Ann Neurol* 2018; 83:197–204.
- **Meerlo P et al.** *New Neurons in the adult brain. The role of sleep and the consequences of sleep loss.* *Sleep Med Rev.* 2009; 13:187-94.
- **Müller M et al:** *Sleep Duration of Inpatients With a Depressive Disorder: Associations With Age, Subjective Sleep Quality, and Cognitive Complaints.* *Arch Psychiatr Nurs* 2017 Feb;31(1):77-82.
- **Payne JD et al.** *Memory for semantically related and unrelated declarative information: the benefit of sleep, the cost of wake.* *PLoS ONE.* 2012; 7(3):e33079.
- **Poe G.** *Sleep Is for Forgetting.* *J Neurosci* 2017 Jan 18;37(3):464-473.
- **Purves D et al.** *Neurociencia 5ª edición.* Editorial Médica Panamericana 2012; 28: 625-646.
- **Salin R:** *Nuevas estrategias farmacológicas para el manejo del insomnio: suvorexant antagonista de receptores orexigenos.* *Rev. Mex. Neurociencias.* Nov-diciembre 2016. 17 (6); 97-105.
- **Sarubbo L et al.** *Trastorno del sueño II.* *Rev Psicofarmacología N°9 Montevideo 2018*
- **Schmit K et al.** *Amyloid- β -Induced Changes in Molecular Clock Properties and Cellular Bioenergetics* *Front. Neurosci.* 2017; 11: 124.
- **Seeck-Hirschner M et al.** *Declarative memory performance is associated with the number of sleep spindles in elderly women.* *Am J Ger Psychiatry.* 2012; 20:782-88.
- **Spiegel K. et al.** *Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes.* *Journal of Applied Physiology* November 1, 2005; 99(5): 2008-2019 <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00660.2005>.
- **St Hilaire M et al:** *Modeling Neurocognitive Decline and Recovery During Repeated Cycles of Extended Sleep and Chronic Sleep Deficiency.* *Sleep.* 2017.

- **Tamosiunas G. et al.** *Trastornos del sueño parte III*: Rev. Psicofarmacología 10 Montevideo 2018 (en imprenta)
- **Taylor DJ et al:** *Comorbidity of chronic insomnia with medical problems*. Sleep 2007; 30:213-8.
- **Teles-Grilo L et al:** *Coordinated Acetylcholine Release in Prefrontal Cortex and Hippocampus Is Associated with Arousal and Reward on Distinct Timescales*. Cell Rep. 2017 Jan 24;18(4):905-917.
- **Vitiello MV et al:** *Sleep complaints cosegregate with illness in older adults: clinical research informed by and informing epidemiological studies of sleep*. J Psychosom Res 2002; 53:555-559.
- **Zieher LM et al:** *Psicofarmacología clínica y sus Bases Neurocientíficas*. 3º edición 2003; 14:259-276.
- **Zorrilla Zubilete M.** *Alteraciones del sueño en adultos mayores*. Tratado de Psicofarmacología y Neurociencia Vol. VII pag.191-204 Ed. Sciens Bs. As. 2013.

NUEVA PROPUESTA DIAGNOSTICA RACIONAL PARA LOS CONCEPTOS DE “DETERIORO COGNITIVO LEVE” Y “DEMENCIA”

Dr. Roberto L. Ventura

Chief of Neurology Department

Asociación Española del Uruguay

Neurologist, Psychiatrist

Prof. Adj. of Neuropsychology of the Faculty of Medicine and Psychology of the Republic University of Uruguay

RESUMEN

El deterioro cognitivo leve (D.C.L.) representa una categoría diagnóstica referida al deterioro graduado entre el rendimiento normal o acorde a la edad y el catalogado como estado demencial. Clásicamente se lo ha referido como uni o multi-dominio de tipo mnésico y no mnésico, según participe o no un deterioro de la memoria. Está convenido en la definición que cuando la sumatoria de déficits cognitivos alcanzan el grado de afectar en forma significativa el desempeño en las actividades de la vida diaria, pueden ser considerados como un estado o síndrome demencial, que a su vez cuenta con diferentes grados (leve, moderado y severo). El problema con la clasificación vigente, es que no clasifica la realidad ya que existe un gran número de síndromes que por su intensidad provocan una gran repercusión en las actividades de la vida diaria (A.V.D.) pero que no pueden ser considerados como “demencia”. Dicho de otra manera, no existe un espacio en la clasificación actual, para varios deterioros ya sea uni o multi-dominios que pueden afectar en gran forma el diario vivir pero que no pueden ser considerados como “demencia”. El punto a discutir no es acerca del tipo sino del grado de intensidad de los mismos con una gran repercusión en las A.V.D. No existe un lugar clasificado como deterioro cognitivo “no leve, no demencia” ni tampoco es la propuesta de la presente publicación. En la misma explicamos el problema actual y se propone a su vez una solución alternativa reordenando las rotulaciones en el esquema de referencia del deterioro cognitivo leve, reformulando también la prioridad sintomatológica para considerar una nueva definición de “estado demencial”. Se propone entonces la reformulación del propio esquema diagnóstico de ambas categorías, tomando como eje a la disfunción ejecutiva del paciente y quitándole la prioridad que siempre se le ha otorgado al trastorno de la memoria. Porque no es lo mismo “no recordar” que “no razonar”.

La presente publicación intenta esclarecer alguno de los dilemas que todavía están sin resolver acerca de lo que deberíamos llamar “demencia” y con ello también, como debería encararse el diagnóstico de una posible condición previa como ser el deterioro cognitivo leve. Si bien no es el tema central, estas discusiones derivan al menos en parte del ac-

tual esquema de formación de los profesionales en un tema necesariamente de integración. Prueba de ello es que muchos colegas se preguntan todavía acerca de si la demencia debería ser abordada por un psiquiatra o por un neurólogo, neuropsicólogo, geriatra, médico de familia y porque no un psicólogo. Quiere decir que hace falta aún más y es por lo que esta publicación pretende dar un paso adelante aportando mas ajustes conceptuales para poder contestar estas diferentes preguntas.

Históricamente ya superada la visión dicotómica del dualismo cartesiano (alma, mente y cuerpo) que reforzó la visión anterior del “mentalismo” aristotélico, este paso adelante nos permitió concebir en forma unitaria la idea que nos hacemos acerca de una patología vinculada a la salud mental. Como decía Erik Kandel (10), las patologías mentales son producto de patologías o enfermedades cerebrales. La importancia de insistir en este tema radica en que nos hace dar cuenta de la relevancia del abordaje interdisciplinario en lo referido a las patologías de la salud mental y que nos presenta otro desafío, que es, ¿Cómo debe enseñarse esta compleja área desde la propia Facultad de Medicina? Porque si es que la Psiquiatría y la Psicología “se mueven” en el espacio de las neurociencias, entonces ¿porqué dichas patologías no son enseñadas a los neurólogos en su formación? Por otro lado nos preguntamos ¿porqué muchas enfermedades consideradas “neurológicas” son actualmente clasificadas en los manuales de “psiquiatría”? (demencias, tics, retardos mentales, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo y tantos otros). Es que tenemos que revisar porqué se continúa enseñando el espacio de las neurociencias cognitivo-comportamentales en especialidades médicas diferentes como ser, Neurología, Psiquiatría y Neuropsicología, cuando en realidad se trata del estudio de diferentes niveles de organización del mismo sistema nervioso central (4) (19) (21) (22). Impresiona como que a medida que se va descubriendo el anclaje neurológico de una patología mental, pasa a ser considerada dentro del dominio de la neurología. Se me ocurre citar aquí una frase célebre de Carl Popper: “La ausencia de evidencia, no es evidencia de ausencia”. Había que esperar a que se abrieran nuevas ventanas al cerebro. A manera de ejemplo, todavía se

continúa enseñando que la enfermedad de Párkinson tiene manifestaciones motoras (abordadas por el neurólogo o afecciones neurológicas), cognitivas (abordadas por el neuropsicólogo o afecciones neuropsicológicas) y psiquiátricas como la depresión, delirios y alucinaciones (abordadas por el psiquiatra). En realidad, la enfermedad de Párkinson es una sola y el síndrome que origina traduce la alteración de diferentes redes neuronales del mismo cerebro (7) (23). Habría que enseñar a la misma enfermedad “como un todo” y no solamente “la tercera parte” en cada especialidad. Con los síndromes demenciales, pasa lo mismo. Justamente el tema de los deterioros cognitivo-comportamentales están ubicados tocando las “tres fronteras” (entre la neurología, la neuropsicología y la psiquiatría). Fronteras que en realidad, no existen.

La formación en el espacio de la “neuropsicología clínica” es lo que permite darnos cuenta con mayor facilidad, donde está el núcleo del problema planteado en este abordaje (6) (16) (17). Si consideramos que desde la normalidad hasta los estadios más avanzados de la demencia, es todo un continuum evolutivo, la necesidad de graduar dicho deterioro nos obliga a establecer puntos de corte y su consecuente denominación como rótulo diferencial según su intensidad y repercusión en las A.V.D. Vale decir, se intenta definir por un lado el ancho de un margen de rendimiento considerado como normal para la edad y nivel cultural. Otro margen convenido que implique otra rotulación, como es el de “deterioro cognitivo leve” y sus diferentes sub-divisiones. Y por último, el ancho de rendimiento aún más bajo, que convenimos en llamarlo “demencia” (12).

Si tomamos como eje descriptivo al curso evolutivo de una enfermedad degenerativa como puede serlo la enfermedad de Alzheimer (E.A.), los primeros síntomas bien podrían ser los que se darían en llamar “quejas subjetivas” (1). Como las clasificaciones y consideraciones sobre estos temas están fuertemente contaminadas por la descripción de dicha enfermedad, es que se ha tomado como eje sintomatológico central al trastorno de la memoria. La “queja subjetiva de pérdida de la memoria” tiene una sinonimia en la literatura que es como sigue: “subjective memory complaint”, “subjective memory impairment” o “subjective cognitive impairment”. A estos pacientes se los describe como sin alteraciones funcionales, que manejan sus finanzas, conocen el valor del dinero, saben si el cambio del mismo es correcto, utilizan correctamente el teléfono, utilizan el autobús, desarrollan su vida social y laboral y controlan su propia medicación con normalidad. Simplemente que olvida donde dejó alguna cosa, los recados y los nombres aunque con el tiempo estos vienen a la mente. La duda que nos aqueja es si estos comentarios, ¿surgen debido a trastornos de la memoria o de la atención?

Otras características de esta categoría de padecimiento, son:

- 1) El paciente acude solo a la consulta.
- 2) La queja es banal y el recuerdo suele venir a la memoria poco después.
- 3) Recuerda los sucesos y noticias importantes y aun lo ocurrido el mismo día con detalles.
- 4) Para el familiar queda claro que se trata de olvidos banales

La exploración cognitiva o neuropsicológica es normal y no existe repercusión funcional

Pero la queja subjetiva, no se agota en los trastornos de la memoria porque en realidad las patologías también pueden traducirse a través de déficits del funcionamiento de otras redes de gran escala. Así entonces, puede concebirse que existan quejas diferentes a las de la memoria, como ser:

- QUEJAS SUBJETIVAS DE QUE SE PIERDE
EN LA CALLE

- QUEJAS SUBJETIVAS CON EL CÁLCULO
DEL DINERO

- QUEJAS SUBJETIVAS DE LA AUSENCIA
DEL VOCABLO

- QUEJAS SUBJETIVAS DE TOMA DE DECISIONES
“NUBLADA”

- QUEJAS SUBJETIVAS DE NO RECONOCER
LOS ROSTROS

Esto es claro de concebir porque ya sabemos que la cognición está posibilitada también por otras redes, como ser (11) (15):

1) RED PARIETO-FRONTAL DORSAL PARA LA ORIENTACION ESPACIAL

2) RED LIMBICA PARA LA MEMORIA Y LA EMOCION

3) RED PERISILVIANA PARA EL LENGUAJE

4) RED OCCIPITO-TEMPORAL VENTRAL PARA EL RECONOCIMIENTO DE CARAS Y OBJETOS

5) RED PREFRONTAL PARA LA FUNCION EJECUTIVA Y EL COMPORTAMIENTO, RELACIONADAS CON LO SOCIAL

7) RED DE LA AMIGDALA

8) RED DE MENTALIZACION

9) RED DE LA EMPATIA

10) RED DE ESPEJO/ESTIMULACION/ACCION-PERCEPCIÓ, RELACIONADAS CON LA AUTOCOGNICIÓN Y LA COGNICION SOCIAL (YO)

12) RED FRONTO-PARIETAL DERECHA (superpuesta a la de espejos)

13) RED DE LA LINEA MEDIA CORTICAL

Ahora, si la presentación de las quejas traduce una mayor repercusión en la vida del paciente, y la valoración neuropsicológica arroja un claro deterioro mayor a lo considerado como normal, ya tenemos rotulación disponible para este rango de deterioros. Lo llamamos, “deterioro cognitivo leve” (18).

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL “DETERIORO COGNITIVO LEVE”

1) Sujeto no normal, no demente (no cumple los criterios para demencia según DSM-IV TR (14), DSM V en “TCM” (5) y el CIE-10 (3)

2) Declinación cognitiva definida como (i) autorreporte o reporte de informante y deterioro objetivo en tareas cognitivas y (ii) evidencia de declinación objetiva a través del tiempo en tareas cognitivas

3) Deben estar preservadas las actividades básicas de la vida diaria y puede existir un mínimo deterioro en las funciones

instrumentales complejas (24).

Esta categoría es a su vez sub-clasificada de la siguiente manera:

FORMA DE CLASIFICACIÓN ACTUAL

UNI-DOMINIO

A) AMNESICO

B) NO AMNESICO (disfunción ejecutiva, apraxia, agnosia, afasia, etc)

MULTI-DOMINIO

A) AMNESICO (memoria y otro/s)

2) NO AMNESICO (función ejecutiva y/o praxia y/o gnosia y/o lenguaje)

La prevalencia en población de ancianos es entre 3-19% y se incrementa con la edad (13).

La incidencia es de 8-58/1000 h. por año.

El riesgo de desarrollar demencia es de 11-33% al cabo de 2 años (20).

La mayor tasa de conversión hacia la demencia es en los deterioros multi- dominio (2).

En comparación, la tasa de conversión por año en personas normales mayores de 65 años es de 1-2 %.

Existe en el manual estadístico de enfermedades mentales llamado DSM V (5), una categorización que podría asimilarse a la definición que estamos analizando.

El rótulo es: "Trastorno Cognitivo Leve o Menor" y sus características son como sigue:

-- ACADEMIA AMERICANA DE PSIQUIATRIA -- (DSM-V)

A) EVIDENCIAS DE UN DECLINIO COGNITIVO MODERADO COMPARADO CON EL NIVEL PREVIO DE RENDIMIENTO EN UNO O MAS DOMINIOS COGNITIVOS (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social, basada en:

1) Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva.

2) Un deterioro moderado del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o en su defecto por otra evaluación clínica cuantitativa.

B) LOS DÉFICITS COGNITIVOS NO INTERFIEREN EN LA CAPACIDAD DE INDEPENDENCIA EN LAS ACTIVIDADES COTIDIANAS (conserva las actividades instrumentales complejas de la vida diaria como pagar facturas o seguir los tratamientos), pero necesita hacer un mayor esfuerzo, o recurrir a estrategias de comprensión o de adaptación).

C) LOS DÉFICITS COGNITIVOS NO OCURREN EX-

CLUSIVAMENTE EN EL CONTEXTO DE UN DELIRIUM.

D) LOS DEFICITS COGNITIVOS NO SE EXPLICAN MEJOR POR OTRO TRASTORNO MENTAL (trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Ahora, si hacemos énfasis en la intensidad del deterioro cognitivo y su repercusión en las A.D.V., existe una serie de discapacidades que claramente provocan una disrupción importante en las A.D.V. pero que claramente no pueden ser considerados como "demencia". A manera de ejemplo nos preguntamos donde está contemplada la ubicación de éstos deterioros:

- ¿Los síndromes uni-dominio progresivos?

- ¿Las afasias como la de Broca, Wernicke, global y otras?

- ¿Diferentes síndromes amnésicos como el síndrome de Korsakoff y la amnesia postraumática y secular?

- ¿El síndrome de hemi-negligencia?

- ¿Las agnosias visuo-espaciales?

- ¿Diferentes síndromes apráxicos y visuo-constructivos?

- ¿Los estados disociativos?

Nos damos cuenta que dichos deterioros no son otros diferentes a los considerados en la propia definición sino que lo que es diferente es su intensidad y con ello la repercusión en las A.V.D. Pero padecer una afasia no es padecer una demencia ni tampoco lo es una afasia más una apraxia ideomotriz como la que suele acompañar a la afasia de Broca. Padecer una amnesia psicógena, también implica una gran repercusión en la vida del paciente. La afectación es del dominio mnésico pero su etiología no es debida a un daño estructural. Ese paciente no puede ser catalogado como demente.

Hay que pensar aquí cuatro puntos:

1) Todos ellos reflejan diferentes categorías de deterioro cognitivo.

2) Todos deterioran las A.D.V.

3) No son deterioros cognitivo leves justamente porque todos ellos de alguna u otra manera muestran una gran repercusión en A.D.V.

4) Ninguno de ellos pueden ser definidos como "demencia".

Es aquí donde nos preguntamos algo acerca del punto No. 3, de la definición formal del D.C.L. que es como sigue:

"Deben estar preservadas las actividades básicas de la vida diaria y puede existir un mínimo deterioro en las funciones instrumentales complejas".

Nos preguntamos si un síndrome afásico ya progresivo o no, en un paciente que trabaje en contacto con el público o que sea locutor de radio y/o televisión. ¿Repercute sensiblemente en el diario vivir de ese paciente o no? Un síndrome agnósico visual como la prosopagnosia, en un paciente que trabaja en Interpol en el reconocimiento de rostros humanos o que es vendedor y tiene que visitar a sus diferentes clientes: ¿reper-

cute sensiblemente en su diario vivir o no?

Un paciente que padece un síndrome agnóstico visuo-espacial y que trabaja como guía de turismo y está recorriendo un camino turístico determinado y se desorienta. ¿Repercute sensiblemente en su diario vivir o no? Recordamos acá también la descripción de Sergei Korsakoff en 1888, referente a los pacientes con olvidos masivos cuyos síndromes llevan hoy su nombre: “Razona justamente, sus decisiones son exactas, se comporta como un hombre sano, solamente tras una conversación prolongada se advierte que, de cuando en cuando el paciente confunde los acontecimientos, que no tiene el menor recuerdo de lo que pasa a su alrededor, no recuerda si ha comido, ni si se ha levantado” Este es un buen ejemplo para pensar de que a pesar de una gran repercusión en las A.D.V., estos pacientes no pueden ser considerados como dementes. Porque no existe ningún demente que razone justamente y que sus decisiones sean exactas y además se comporte como un hombre sano. Lo que ya nos orienta en la dirección que queremos tomar con la presente publicación y ya nos adelantamos con esto y es que debería ser considerado como demente a una persona que tenga problemas en sus toma de decisiones, sobre todo debido a una falla en el razonamiento lógico-formal y a una falla de su “cerebro social”, tenga o no algún trastorno de la memoria.

Es que las diferentes discapacidades cognitivas repercuten de forma diferente en las A.D.V. y su intensidad puede ser muy variable. Vamos a la idea de que un síndrome afásico por mas importante que este sea, nunca debería ser llamado “demencia”.

Un síndrome apráxico por más importante que este sea, tampoco. Lo mismo para un cuadro agnóstico visuo-espacial o amnésico, por más importante que éste sea.

Si es que queremos que la categoría denominada “deterioro cognitivo leve” o “trastorno Cognitivo Leve o Menor” sea de real utilidad para saber si podemos determinar cuándo se excede el límite de su definición y así poder rotular a un paciente como demente, tenemos que reconsiderar dos puntos a saber:

- Que el grado de afectación en las A.V.D. no debería ser un punto de corte para rotular o no a un paciente como demente.
- Que no todas las capacidades significan lo mismo en cuanto a las A.V.D. y sobre todo en cuanto a lo que debería considerarse como “toma de decisiones”.

Cuando uno observa a través del tiempo como se ha clasificado a la demencia en cuanto a su gradación, se observa un desplazamiento de la importancia del trastorno de la memoria dando lugar a un tímido acercamiento hacia el síndrome pre-frontal y con ello a la afectación del cerebro social. Recordamos que el manual DSM IV T-R (14) dejaba como meramente opcional al padecimiento de una disfunción ejecutiva (del cual podía prescindirse) y con ello a la programación de actividades y toma de decisiones. Lo recordamos así:

-- ACADEMIA AMERICANA DE PSIQUIATRIA --

A1) DETERIORO DE LA MEMORIA A CORTO Y LARGO PLAZO.

A2) PRESENCIA DE UNO DE LOS SIGUIENTES TRASTORNOS COGNITIVOS:

---- AFASIA

---- APRAXIA

---- AGNOSIA

---- TRASTORNOS EN LA FUNCION DE EJECUCION

B) TRASTORNOS EN A1 Y A2 SUFICIENTES COMO PARA DETERIORAR LA ACTIVIDAD SOCIAL Y OCUPACIONAL Y REPRESENTA UN DETERIORO DEL NIVEL PREVIO DE FUNCIONAMIENTO.

C) NO DEBEN APARECER EXCLUSIVAMENTE DURANTE EL CURSO DE UN ESTADO CONFUSIONAL (DELIRIUM).

En esta sumatoria propuesta, por ejemplo se podía diagnosticar a un paciente como demente si su trastorno de la memoria y las alteraciones del lenguaje deterioraban la vida social y ocupacional. Aunque no tuviera trastornos del juicio y del razonamiento y su programación de actividades. Lo mismo a una persona con un síndrome afaso-apracto –agnóstico que tuviera a su vez trastornos de la memoria pero con un juicio, razonamiento y autocrítica conservados.

En aquellos momentos ya se contaba con otro manual vigente aún hoy que es el capítulo V de la CIE-10 (3) (Trastornos Mentales y del Comportamiento), donde recordamos su texto, como sigue a continuación, dice:

G1. EXISTEN PRUEBAS DE CADA UNO DE LOS SIGUIENTES SINTOMAS:

1. Deterioro de la memoria evidenciable sobre todo para el aprendizaje de nueva información, aunque en los casos más graves también puede afectarse la evocación de información previamente aprendida. La alteración incluye tanto al material verbal como al no verbal.

Diagnóstico por tests neuropsicológicos y anamnesis a terceros.

GRADACION: LEVE-MODERADA-SEVERA.

2. Déficit en otras habilidades cognoscitivas caracterizado por un deterioro en el juicio y pensamiento, tales como la planificación y organización, y en el procesamiento general de la información.

Se requieren un informante válido y tests neuropsicológicos. GRADACIÓN: LEVE-MODERADA-SEVERA.

F00-F09: Trastornos mentales y del comportamiento: Criterios generales para la demencia. Capítulo V, página 25. 2000.

G2. CONCIENCIA DEL ENTORNO (ausencia de obnubilación de la conciencia durante un período de tiempo suficientemente largo, que permita la inequívoca demostración de los síntomas del criterio G1).

G3. DETERIORO DEL CONTROL EMOCIONAL, MOTIVACION O UN CAMBIO EN EL COMPORTAMIENTO SOCIAL QUE SE MANIFIESTA AL MENOS POR UNO

DE LOS SIGUIENTES:

- 1) Labilidad emocional
- 2) irritabilidad
- 3) Apatía
- 4) Embrutecimiento en el comportamiento social

G4. PARA QUE EL DIAGNOSTICO CLINICO SEA SEGURO, LOS SINTOMAS DEL CRITERIO G1 DEBEN HABERSE PRESENTADO AL MENOS DURANTE SEIS MESES. SI EL PERIODO TRANSCURRIDO DESDE EL INICIO DE LA ENFERMEDAD ES MAS CORTO, EL DIAGNOSTICO SOLO PUEDE SER PROVICIONAL (Capítulo V: página 26).

Nos damos cuenta que dicho manual ya solicitaba como obligatoria la presencia no solo de trastornos de la memoria sino que también a elementos de una disfunción frontal centrado en una disfunción ejecutiva. Sin embargo en el manual DSM IV T-R, dicha disfunción era opcional sin la cual se podía perfectamente catalogar a un paciente como demente, aun considerando que podía estar capacitado para una normal toma de decisiones. Es aquí que recordamos la excelente descripción del “Yo Demencial” descrito por Henry Ey, cuando priorizaba el derrumbe del “Yo” y con ello de toda la construcción moral y ética del individuo con el derrumbe del juicio y el razonamiento. Dicha descripción podría haber sido perfectamente una representación pionera del derrumbe de la cognición social y del cerebro ejecutivo centrado en la afectación del “lóbulo metropolitano” al decir de Goldberg (9).

Quiere decir que no había ni hay hasta el día de hoy un total acuerdo entre los manuales internacionales en cuanto a lo que debe ser llamado “demencia”.

Con el paso del tiempo y ya con el manual DSM V (4), nos damos cuenta que existe un tímido acercamiento hacia la disfunción frontal o más bien pre-frontal a la hora de considerar lo que se debería llamar “demencia”. A saber:

TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR
-- ACADEMIA AMERICANA DE PSIQUIATRIA --
(DSM-V)

A) EVIDENCIAS DE UN DECLINIO COGNITIVO SIGNIFICATIVO COMPARADO CON EL NIVEL PREVIO DE RENDIMIENTO EN UNO O MAS DOMINIOS COGNITIVOS (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social, basada en:

- 1) Preocupación en el propio individuo, en informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva.
- 2) Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o en su defecto por otra evaluación clínica cuantitativa.

B) LOS DÉFICITS COGNITIVOS INTERFIEREN CON LA AUTONOMIA DEL INDIVIDUO EN LAS ACTIVIDADES COTIDIANAS

(por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria como pagar facturas o cumplir los tratamientos)

C) LOS DÉFICITS COGNITIVOS NO OCURREN EXCLUSIVAMENTE EN EL CONTEXTO DE UN DELIRIUM.

D) LOS DEFICITS COGNITIVOS NO SE EXPLICAN MEJOR POR OTRO TRASTORNO MENTAL (trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)

Analizando ahora esta última definición, podemos darnos cuenta cómo se continúa dando margen al solo padecimiento de trastornos de la memoria e incluso del lenguaje para considerar al paciente como demente. Si bien es cierto que la amnesia acompaña prácticamente a todos los cuadros demenciales, no es ésta misma para nada el síntoma predominante en la demencia fronto-temporal ni el primero en aparecer (8). Incluso se ha publicado el rótulo de demencia vascular aún en ausencia de trastornos de la memoria.

De todas formas se puede ver que hoy se le otorga mayor importancia a las funciones frontales a la hora de considerar el concepto de una demencia cuando lo comparamos con definiciones anteriores.

Volviendo al inicio de esta discusión, observamos que el corte está centrado en la repercusión en las A.V.D. y no tanto en el tipo de discapacidad. Es acá que recordamos que no es lo mismo “no recordar” que “no razonar”.

NUESTRA PROPUESTA

Es necesario “destrabar” la condición del “grado de repercusión” en las A.D.V. para considerar el corte o límite entre en deterioro cognitivo leve y una demencia. Planteamos que lo más importante es “el tipo de dominio” y no cualquier dominio a la hora de considerar la repercusión en las A.D.L. También planteamos que hay que dejar de considerar al trastorno de la memoria como el síntoma eje y más importante de la clasificación y así poder reordenar el esquema vigente. Si queremos que sea de utilidad el espacio posiblemente pre-demencial del D.C.L. para considerar cuando es que se cruzó la línea para el cambio de rótulo hacia una demencia, primero tenemos que proponer que:

- 1) Referente al tipo de dominio, que se considere a la disfunción pre-frontal y con ello a la disfunción ejecutiva/memoria de trabajo (working memory) como el padecimiento nuclear de la condición demencial. Con ello, dejar de considerar entonces que cualquier dominio con gran repercusión en las A.D.V. sea el núcleo de un estado demencial (afasia, apraxia, agnosia, amnesia, trastorno atencional).
- 2) Referente a que el trastorno de la memoria deje de ser el eje central del orden de clasificación, es necesario reordenar la jerarquía de los dominios en la propia definición del

D.C.L. Proponemos intercambiar el lugar del dominio de la memoria poniendo en su lugar a la propia disfunción ejecutiva.

El esquema propuesto sería como sigue:

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL “DETERIORO COGNITIVO LEVE”

- 1) Sujeto no normal, no demente (no cumple los criterios para demencia según DSM-IV TR, (14) DSM V en “TCM” (5) y el CIE-10 (3))
- 2) Declinación cognitiva definida como (i) autorreporte o reporte de informante y deterioro objetivo en tareas cognitivas y (ii) evidencia de declinación objetiva a través del tiempo en tareas cognitivas
- 3) Pueden estar preservadas o no las actividades básicas de la vida diaria así como las funciones instrumentales complejas.
- 4) Solo cuando la disfunción ejecutiva y con ello la toma de decisiones alcance el grado de interferir sensiblemente en las A.V.D. debería ser llamado “demencia”.

Acompañando a estas declaraciones es que presentamos nuestra propuesta de reordenamiento en el esquema en el que debería apoyarse la definición.

DETERIORO COGNITIVO LEVE

UNI-DOMINIO

A) DISEJECUTIVO

B) NO DISEJECUTIVO (amnesia, apraxia, agnosia, afasia, etc)

MULTI-DOMINIO

A) DISEJECUTIVO

B) NO DISEJECUTIVO (amnesia y/o praxia y/o gnosia y/o lenguaje)

De esta manera ya no hay problemas para considerar el grado de repercusión de los diferentes deterioros cognitivos en las A.D.V.

Así, un cuadro afásico, agnósico, apráxico o amnésico presentes en forma única o múltiple, por más importante que éste o éstos sean y aún interfiriendo en gran forma las A.V.D. nunca se denominarían “demencia”. Pero cuando la discapacidad que altera las A.V.D. está centrada en una dificultad en las funciones ejecutivas y con ello en la toma de decisiones, en el razonamiento lógico-formal, en la autocrítica, en el cerebro social, progresivamente se entra en el espacio diagnosticado como “demencia”. Ya no sería el problema la intensidad de cualquier deterioro. La demencia por definición debería estar centrada en una afectación del cerebro social del individuo y no en un trastorno de la memoria. Recordemos que en la enfermedad fronto-temporal, el estado demencial lo marca la disfunción ejecutiva y no el trastorno de la memoria. Un cuadro amnésico por mas importante que este sea, jamás debería ser considerado una demencia si el paciente “razona justamente y sus decisiones son exactas” como decía Sergei Korsakoff en la definición del devastador cuadro amnésico que hoy lleva su nombre

Como conclusión, proponemos que el eje de la sub-clasificación en el esquema diagnóstico del D.C.L. sea la disfunción ejecutiva y no el trastorno de la memoria. Por último que el síndrome demencial debe estar centrado en una disfunción pre-frontal y con ello en una disfunción ejecutiva y no en el trastorno de la memoria. No es lo mismo, “no recordar” que “no razonar”.

BIBLIOGRAFIA

- Alberca, R., López-Pouza, s: *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias*. Editorial Médica Panamericana. 4ª. Edición. 2011.
- Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF, et al: *Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study*. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 18:87-93 (P)
- Anexo CIE-10 Capítulo V: *Trastornos Mentales y del Comportamiento*.
- Bear, M.F. et al.: *Neurociencia. La exploración del cerebro*. 4ª. Edición. Wolters Kluwer. 2016.
- Arango, C., Ayuso, J., Vieta, E., *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: DSM V*. American Psychiatric Association. 2014.
- Arnedo, M., Bambilre, J., Triviño, M.: *Neuropsicología a través de casos clínicos*. Editorial Médica Panamericana. 2013.
- Chaudhuri, K. R.: *Non motor symptoms of Parkinson's Disease*. Oxford University Press. 2009.
- Dickerson Bradford, C. *Hodges' Frontotemporal Dementia. Second Edition*. Cambridge. 2016.
- Goldberg, E.: *El cerebro ejecutivo. Lóbulos frontales y mente civilizada*. Crítica. 2015.
- Kandel, E. R., James, H.S., Thomas, M. J.: *Principios de Neurociencia*. McGraw-Hill. Interamericana. 5ª. Edición. 2001.
- Kolb, B., Whishaw, I. Q. *Neuropsicología Humana*. University of Lethbridge. Editorial Médica Panamericana. 7ª. Edición. 2017.

- *Lezak, M.D. et al: Neuropsychological Assessment. Fourth Edition. 2004. Oxford University Press, Inc.*
- *Lopez O. L., Jagust WJ, De Kosky ST, et al : Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. Arch Neurol. 2003; 60:1385-1389.*
- *López, J.J., Valdés M.M.: DSM-IV-TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Texto Revisado. Masson. S.A. 2002.*
- *Maestú, F., Pereda, E., Del Pozo, F.: Conectividad funcional y anatómica en el cerebro humano. Análisis de señales y aplicaciones en ciencias de la salud. Elsevier. 2015.*
- *Mtui, E. et al.: Neuroanatomía Clínica y Neurociencia. Elsevier. 2017.*
- *Peña-Casanova, J.: Neurología de la Conducta y Neuropsicología. Editorial Médica Panamericana. 2007.*
- *Petersen RC: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med. 2004; 256:183-194.*
- *Purves, D. et al.: Neurociencia. 5ª. Edición. Editorial Médica Panamericana. 2016.*
- *Ritchie K: Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective. Dialogues Clin. Neurosci. 2004; 6: 401- 408.*
- *Ventura, R.L.: Avances en Neuropsiquiatría. Vol. II. ISBN 978-9974-96-659-8. 2010.*
- *Ventura, R.L.: Avances en Neuropsiquiatría. Vol. I. ISBN 978-9974-96-658-1. 2010.*
- *Ventura, R., Buzó, R.: Enfermedad de Parkinson y otras enfermedades relacionadas. Trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos. Instituto de Neurología, Facultad de Medicina de la Universidad de la República. 20013.*
- *Winblad B, Palmer K, Kivipelto M et al: Mild cognitive impairment – Beyond controversias, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med. 2004; 256:2).*

RELACION ENTRE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y SINDROME DE DOWN

Dra. Mariela Arto
Médica Neuróloga

INTRODUCCION

La fuerte vinculación entre la enfermedad de Alzheimer y personas con Síndrome de Down, es hoy una problemática para estos pacientes, por la modificación de la curva de supervivencia en las últimas décadas y la presentación de esta demencia, a más temprana edad que en la población general. El motivo de la asociación del trastorno genético y la patología neurodegenerativa se encuentra en el cromosoma 21 (cuya copia doble origina el Síndrome Down), donde se halla el gen que produce la proteína amiloide esencial en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

DESARROLLO

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La Enfermedad de Alzheimer, es una demencia progresiva que tiene el déficit de memoria como uno de sus síntomas más tempranos y pronunciados.

La Enfermedad de Alzheimer se ha convertido en un problema social muy grave para millones de familias y para los sistemas nacionales de salud de todo el mundo, es una causa importante de muerte en los países desarrollados, por detrás de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Sin embargo, lo que hace que esta demencia tenga un impacto tan fuerte en el sistema sanitario y en el conjunto de la sociedad es, sin duda alguna, su carácter irreversible, la falta de un tratamiento curativo y la carga que representa para las familias de los afectados (1).

Es la causa más frecuente de demencia. La prevalencia de demencia en personas mayores de 65 años es entre 6 y 10%, y la Enfermedad de Alzheimer constituye la 2/3 partes de estos casos.

En función de la edad de aparición de los síntomas se clasifica en:

-Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz, si el comienzo es antes de los 65 años.

-Enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, si comienza después de los 65 años.

A su vez, estas dos formas se clasifican en dos subtipos:

-Familiar, si hay historia familiar.

-Esporádica, si no hay antecedentes familiares.

Alrededor del 10% de los casos de la enfermedad es hereditaria, con una transmisión autosómica dominante.

Los estudios iniciales de ligamento genético demostraron que el gen de la Enfermedad de Alzheimer se localiza en

el brazo largo del cromosoma 21. Encontrándose el gen de la Proteína Precursora de Amiloide cerebral en este cromosoma.

Se han descrito mutaciones puntuales del gen de la Proteína Precursora de Amiloide en varias familias con Enfermedad de Alzheimer. En la mayoría de las familias con la forma presenil, hay un ligamento a los marcadores del brazo largo el cromosoma 14. En estas, la edad de inicio de los síntomas se sitúa en la quinta década de la vida, mientras que en aquellas con una mutación de la Proteína Precursora de Amiloide el inicio ocurre en la sexta década. La mutación en el cromosoma 14q parece originar un fenotipo más grave que el causado por la mutación de la Proteína Precursora de Amiloide. La demostración de mutaciones puntuales en esta proteína y de otros defectos genéticos en la regulación de ella, refuerzan la hipótesis patogénica según la cual la anomalía cerebral se debe al depósito de amiloide que ejercería su neurotoxicidad por una doble vía: originando degeneración neuronal (toxicidad directa) o modificando la homeostasia del calcio neuronal a través del metabolismo del ácido glutámico: (toxicidad indirecta) (2).

Los factores de riesgo para esta enfermedad pueden ser: la edad, que es el factor de riesgo más importante (más frecuente a partir de los 65 años), la historia familiar de demencia (más frecuente si se tiene un pariente en primer grado con la enfermedad y más aún si son varios), ser portador del alelo Epsilon 4 de la apolipoproteína E (ApoE) (especialmente en los casos homocigóticos), niveles altos de homocisteína y el Síndrome de Down.

Adicionalmente, otras condiciones parecen favorecer la enfermedad: sexo femenino, bajo nivel educacional, orden de nacimiento, algunas exposiciones ocupacionales, la exposición al aluminio en el consumo de agua, hábito de fumar y consumo de bebidas alcohólicas, traumatismos craneoencefálicos y diversas afecciones médicas como depresión, diabetes, hipertensión y otros síntomas vasculares (3).

Se establecieron aspectos relacionados con los cromosomas 21 y 17, como responsables del 5 a 20% de los casos de Enfermedad de Alzheimer familiar precoz.

La proteína amiloide es considerada integral al proceso de evolución de la Enfermedad de Alzheimer, su componente primario es un péptido conocido como A4 o proteína beta amiloide. El péptido se deriva de una proteína mayor conocida como proteína precursora de amiloide codificada en el cromosoma 21, se cree que la proteólisis anormal de la

proteína precursora es la fuente del amiloide depositado, el depósito de A4 y la subsecuente reacción de los macrófagos causan una cascada inflamatoria que conduce a la muerte neuronal (4).

La proteína precursora de amiloide al ser procesada por una vía amiloidogénica origina el beta amiloide, el cuál es depositado en las placas seniles, como efecto tóxico directo sobre las neuronas.

Las placas y los ovillos neurofibrilares son rasgos distintivos en el diagnóstico patológico de la Enfermedad de Alzheimer. Otros hallazgos patológicos incluyen los depósitos intracerebrales e intravasculares de proteína amiloide, y la degeneración granulovacuolar.

Las placas seniles o neuríticas se componen de procesos neurales y de amiloide extracelular, y se encuentran distribuidos en la corteza y los núcleos límbicos tales como la amígdala y el hipocampo.

El Alzheimer es una demencia progresiva que tiene el déficit de memoria como uno de sus síntomas más tempranos y pronunciados. Por lo general, el paciente empeora progresivamente, mostrando problemas perceptivos, del lenguaje y emocionales a medida que la enfermedad va avanzando (5).

CROMOSOMA 21

El cromosoma 21 es uno de los 23 pares de los cromosomas del cariotipo humano. La población posee, en condiciones normales, 2 copias de este cromosoma. El cromosoma 21 es el autosoma humano más pequeño, conteniendo alrededor de 47 millones de nucleótidos, que representan alrededor del 1,5 % del contenido del ADN en la célula.

El número estimado de genes que alberga el cromosoma 21 se encuentra entre 200 y 400 genes, entre ellos está el APP: Proteína Precursora Beta Amiloide (A4).

Algunas de las enfermedades que se relacionan con genes del cromosoma 21 son Enfermedad de Alzheimer, ELA, Síndrome de Down, Homocisteinuria, Trastorno afectivo bipolar, entre otras.

SINDROME DE DOWN

La trisomía, Síndrome de Down, es la autosomopatía más frecuente, y su frecuencia es de 0,6- 1/1000 de todos los nacidos (6). El Síndrome de Down es un trastorno genético causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 21 (o una parte del mismo), en vez de los dos habituales (trisomía del par 21), caracterizado por la presencia de un grado de retraso mental y unos rasgos físicos peculiares que le dan un aspecto reconocible.

Es la causa más frecuente de discapacidad psíquica congénita y debe su nombre a Jhon Langdon Hayton Down que fue el primero en descubrir las causas que lo producían. No se conocen con exactitud las causas que provocan el exeso cromosómico, aunque se relaciona estadísticamente con una edad materna superior a 35 años (7).

En el 90- 95% la trisomía es libre y en cerca del 95% de

estos casos, el cromosoma extra es de origen materno. Entre los errores maternos, casi el 75% son el resultado de la no disyunción de la primera división miótica del oocito (8). La probabilidad de recurrencia del mongolismo en una pareja con cariotipos normales es de 1- 2 %. La frecuencia aumentaría en el caso de detectarse anomalías cromosómicas (translocaciones, mosaicismos).

Existen limitaciones potenciales a la hora de diagnosticar un trastorno mental en las personas con Síndrome de Down. Las que padecen un retraso mental moderado o severo no pueden describir sus pensamientos y percepciones de manera clara. Sin embargo, las que presentan un retraso mental leve, pueden responder a preguntas sobre sus sentimientos, emociones, deseos y/o preocupaciones. Con todo, su fragilidad psíquica y su menor capacidad adaptativa influyen en que los trastornos mentales que padecen puedan ir acompañados de una desorganización de la conducta o del pensamiento y de una desconexión del entorno de diferente intensidad, y este hecho puede confundir al profesional a la hora de diagnosticar el problema. Una depresión, por ejemplo, puede manifestarse con síntomas psicóticos además de presentar la sintomatología propia del cuadro depresivo. Algunas alteraciones en el comportamiento o cierto deterioro de las capacidades intelectuales y funcionales nos pueden llevar a pensar que se trata de un trastorno mental y deberse, sin embargo, a un problema médico

Las patologías mentales más frecuentes en la población con Síndrome de Down corresponden a:

1. Trastornos afectivos.
2. Trastornos psicóticos.
3. Trastornos de comportamiento.
4. Trastornos específicos de desarrollo del habla y del lenguaje.
5. Enfermedad de Alzheimer (9).

RELACION DE SINDROME DE DOWN Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La asociación de demencia y Síndrome de Down se conoce desde los trabajos de Jervis en 1948 (10).

La predisposición genética del Síndrome de Down hace que la enfermedad de Alzheimer se desarrolle más y mucho antes que la población general.

La edad media en la que se inicia la enfermedad de Alzheimer, en la población con Síndrome Down, es considerablemente más bajo: Unos 20 años antes que en la población general.

El grado de demencia ronda el 60% a los 50 años y supera ampliamente el 90% a partir de los 60 años, en comparación a la población general, que el porcentaje de demencia tipo Alzheimer a los 60 años es del 8%.

Se descubrió que la duplicación en el locus de la Proteína Precursora Amiloide (el segmento duplicado varía en longitud) en el cromosoma 21 causa la enfermedad de Alzheimer prematura en un set de familias francesas (11) y neerlandesas (12).

La sobredosis o sobreexpresión del gen de la Proteína Precursora Amiloide y de otros genes relacionados con la fosforilación de la proteína Tau, presentes en el cromosoma 21, junto con el stress oxidativo, pueden ser factores determinantes que expliquen esa mayor tendencia a que las personas con Síndrome de Down puedan desarrollar esta demencia (13), así la elevación en los niveles plasmáticos del péptido beta amiloide 42, están asociados a un comienzo más temprano de la enfermedad de Alzheimer y a un riesgo incrementado de muerte.

El riesgo aumenta con el Alelo E 4, deficiencia estrogénica y aumento del b amiloide plasmático. Otros investigadores han encontrado que la demencia se adelanta cuando existe un polimorfismo en la región del gen de la Proteína precursora de amiloide, con tres o más repeticiones de tetranucleótidos en el intron 7 del gen, no cuando existe el alelo APO E4 (14). A partir del trabajo pionero de Mann (1988), la mayoría de los estudios indican que todas las personas con Síndrome de Down, mayores de 35 años, presentan signos neuropatológicos cerebrales que son propios de la enfermedad de Alzheimer, pero los estudios de prevalencia indican que no todos, desarrollan los síntomas que definen a la demencia (13).

Los síntomas de inicio de la enfermedad de Alzheimer en la población con Síndrome de Down, pueden diferir de lo que se ve en la población general. En esta población, es frecuente que se inicie con problemas de memoria episódica y orientación. En las personas con Síndrome de Down, pueden ser más frecuentes los síntomas de corteza prefrontal (indiferencia, falta de cooperación, apatía, depresión, deficiente comunicación social, alteración en las diferentes manifestaciones del funcionamiento adaptativo) y sólo más adelante presentan manifestaciones de pérdida de memoria (15).

Pueden verse igualmente fallas en la función ejecutiva, articulación y atención. Es interesante el razonamiento de Azizeh et al (2000) para explicar la hipótesis de esta temprana deficiencia prefrontal, se debería a que las alteraciones neuropatológicas se iniciarían en el lóbulo Frontal y no en el hipocampo. El trabajo de Beacher et al (2010) muestra mediante estudios de neuroimágenes de pacientes con Síndrome de Down, pero sin demencia, una reducción del volumen del lóbulo Frontal, que progresa con la edad, no así del hipocampo (16).

Se realizó una búsqueda de los años comprendidos entre el

2005 y 2015, en diferentes bases de datos y se encontraron varios instrumentos de evaluación, poco adecuados y/o con debilidades psicométricas.

La revisión bibliográfica demuestra que las personas con Síndrome de Down, de más de 38 años y nivel de retraso mental leve, manifiestan una probabilidad mayor de desarrollar un declive cognitivo relacionado con un probable deterioro propio de la demencia tipo Alzheimer (17).

Se discute acerca de la importancia de llevar a cabo estudios sistemáticos sobre los factores de riesgo para la prevención de la enfermedad de Alzheimer en personas con Síndrome de Down, así como la necesidad de un protocolo de evaluación específico y adaptado que permita implementar tratamientos más específicos y efectivos (18).

El hospital de la Santa Creu i Sant Pau, impulsa un proyecto de investigación pionero para la detección precoz de la Enfermedad de Alzheimer en personas con Síndrome de Down: Down Alzheimer Barcelona Neuroimaging Initiative (DABNI), tiene como objetivo encontrar los biomarcadores que indiquen el deterioro cognitivo que pueden padecer las personas con Síndrome de Down. El proyecto evaluará a lo largo de 3 años a 1000 individuos adultos, que recibirán un seguimiento anual para diferentes pruebas.

CONCLUSION

Hoy en día las personas con Síndrome de Down, gracias a los avances sanitarios y a las condiciones de vida, viven muchos años más, superando los 60, años por lo que se han detectado la aparición de varias patologías neurológicas.

Un 80% a 90 % de esta población, mayor de 60 años, llegan a tener Enfermedad de Alzheimer, debido al cromosoma 21 y su mutación. Como consecuencia de este fenómeno, surge la necesidad específica para las personas con Síndrome de Down de edad avanzada de una atención sanitaria especializada.

Conociendo esta relación, deberíamos como trabajadores de la salud, crear estrategias para detectar y prevenir esta demencia desde la primera etapa, que es la preclínica, pudiendo sortear la dificultad del diagnóstico de un deterioro sobre una discapacidad.

BIBLIOGRAFIA

- Ketti P. *Helping families with end-of-life care in Alzheimer's disease. Comment in: J. Clin Psychiatry.* 2007Mar; 68(3): 428- 429.
- Casoki T., Stefano G., Giorgetti B., Grossi Y., Baliotti M., Fattoeti P., Bertoni-Freddari C. *Release of beta-amyloid from high-density platelets: implications for Alzheimer's disease pathology.* *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Jan; 1096: 170- 178.
- Yaneisy Lanyau Dominguez, Consuelo Macias Matos. *Revista cubana salud pública. Ciudad de la Habana. Sep- dic 2005; vol 31, núm 4.*
- *Servicio de neurología. Revista colombiana de psiquiatría. Fundación clínica Valle del Lili, Calivol. Feb. 2000*
- Berciano Blanco J. *Enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Demencias. Enfermedad de Alzheimer. En: Farreras*

- P., Rozman C. *Medicina Interna*. 15° edición. Madrid, España: Editorial Elsevier. 2006; vol II: 1486-1489.
- Hamerton JL., Cannings N., Ray M., Smith SA.. *Citogenic survey of 14069 newborn infants, I: incidence of chromosome abnormalities*. *Clin. Genet.* 1975; 8: 223-243.
 - Hector S. Basile. *Retraso mental y genética. Síndrome de Down alcmeon*. *Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*, año XVIII. Septiembre de 2008; vol 15, número 1, 9- 23.
 - J. Genet, Pan Rose Ls. *The relative effects of paternal and maternal age mongolismo*. 1933; 27: 219-224.
 - Beatriz Garvía. *Salud mental en el Síndrome de Down*. *Fundación Iberoamericana Down21*. Diciembre 2007.
 - Jerig GA. *Early senile dementia in mongoloid idiocy*. *Am J. Psychiatry*. 1948; 105: 102-106.
 - Rovelet-Lecrux, A. Hannequin, D. Raux, G. Lemur, N. Laquerriere, D. Vital, A. Duma-Chin, C. Feuillette, S. Brice, A. Vercelleto, M. Dubos, F. Frebourg, T. Champion. *APP locus duplication causes automal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy*. *Nature Genetics*. 2005.
 - Steegers, K. Brouwers, N. Gijssels, I. Theuns, J. Goossens, D. Wauters, J. Del Favero, J. Cruts, M. Van Dujin, C.M. Van Broeckhoven. *APP duplication is sufficient to cause early onset Alzheimer's dementia with cerebral amyloid angiopathy*. 2006.
 - Jesús Flores. *Prevalencia de demencia tipo Alzheimer en Síndrome de Down*. *Enfermedad de Alzheimer y Síndrome de Down*. *Revista Síndrome de Down*. 27 junio 2010; pág. 63.
 - Schneider, JA. Watts, RL. Georring, M. Brewer, RP. Mirra, SS. *Corticobasal. Degeneration: neuropathological and clinical heterogeneity*. *Neurology*. 1997; 48: 959-969.
 - Ball et al 2006; Zigman et al, 1996.
 - *Revista Síndrome de Down*. Junio 2010; vol 27.
 - Ribes Romano, Sanuy Burgues Jaume. *Indicadores cognitivos del proceso de envejecimiento en las personas con Síndrome de Down*. *Revista multidisciplinar de gerontología*. 2000; vol 10, número 1, pág 15- 19.
 - Elvira Diaz Perez, Laura E. Gomez Sanchez, María Ángeles Alcedo Rodriguez. *Síndrome de Down y Enfermedad de Alzheimer. Factores de riesgo, evaluación e intervención*. *Revista española de discapacidad*. 2016; vol 4, num 1.

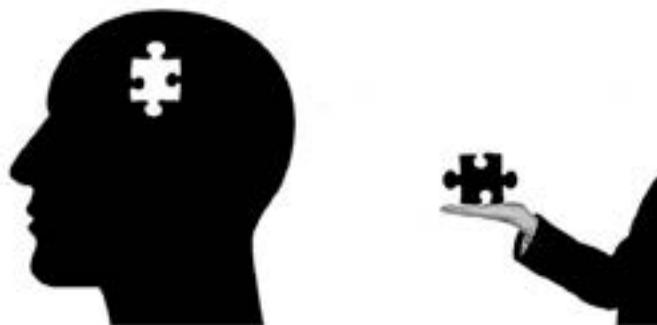
SALUD MENTAL Y CEREBRO

Lic. María Dolores Barreto / Lic. Sandra Germani / Dra. Natividad Olivar

Alzheimer Argentina

Fundación Humanas

Centro de Neuropsiquiatría y Neurología Cognitiva- Facultad de Medicina, UBA



El concepto de salud mental abarca al de salud en general, que es el bienestar físico, mental y social de las personas. Pero además atraviesa una serie de factores incluyendo los derechos, el bienestar socio cultural, así como la calidad de vida de las personas. Todo esto dependiendo de la idiosincrasia de cada región y grupo humano .

No es un concepto contrapuesto al de la enfermedad mental, es decir que la salud mental puede verse afectada aun no padeciendo una enfermedad psiquiátrica.

Entonces, el concepto de enfermedad mental abarca la participación de múltiples disciplinas. Que intervienen en la misma, imbricadas en forma interdisciplinar. Esto es uno de los paradigmas centrales para trabajar correctamente la salud mental de la población.

Por ejemplo, las leyes de salud mental deben ser, ante todo, legislaciones de derechos humanos; priorizando primero y especialmente, los derechos de las personas.

Pues en el caso de las problemáticas mentales existen varias situaciones que complejizan la cuestión. Probablemente mucho más que en otras áreas de la salud. Una de ellas es que implica la posibilidad de restricción de la libertad de personas; a partir del cuadro de riesgo inminente para sí o para terceros.

Pudiendo caer en abusos aunque también en displicencia ante el riesgo que pueden correr otras personas; como la familia o los sujetos que tomen contacto.

Otra de las cuestiones es que los enfermos mentales en mu-

chas ocasiones han sido abusados por diferentes procesos autoritarios; violando totalmente sus derechos. (Esto sucedió tanto con personas sanas prejuzgadas, como especialmente a los mismos pacientes: por ejemplo en el régimen Nazi).

Otro punto clave es que las personas se encuentran con gran vulnerabilidad; pues muchas veces padecen de situaciones disfuncionales cognitivas o de trastornos del juicio de la realidad.

Los pacientes graves pueden padecer una gran incapacidad cognitiva, que es la pérdida intelectual de la posibilidad de la toma de decisión a mediano y largo plazo, quedando en situación de desprotección ante la posibilidad de engaño, discriminación y de bullying que pueden sufrir estas personas.

Así las cosas, existe un delgado equilibrio en el correcto manejo de las personas con padecimiento mental. Especialmente en situación de riesgo; donde el respeto del derecho de los pacientes deben ser la prioridad máxima.

Dicho esto, otra de las cuestiones que han complejizado la cuestión es caer en la dicotomía cartesiana mente-cerebro. Existiendo cuestiones fundamentalistas; desde los defensores acérrimos de la inexistencia de lo biológico a los que biologizan todo estudio mental ("Cerebrizando" todo). Además, si se tuviera que definir desde qué lugar se toman las decisiones o donde se encuentra la mente; tampoco podemos obviar al cuerpo entero.

Pues se sabe actualmente que desde las hormonas, el sistema inmunológico e hasta la flora intestinal intervienen en el pensamiento.

En las últimas décadas, a partir de los proyectos cerebro humano, el proyecto conectoma (que analiza cómo se conecta el cerebro y el proyecto genoma humano se ha podido acceder a muchísima y nueva información. Qué han generado nuevos paradigmas, amén del gran desarrollo de métodos de investigación y el descubrimiento de causas que generan enfermedades neurobiológicas con impacto psiquiátrico.

Dentro de los estudios genéticos fue revolucionario la investigación GWAS (Genome-wide association study Genome-wide association study) liderado por Teri Manolio del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano de EEUU, que plantean genes que expresan algunas funciones, pero pueden generar otras. Incluso habiendo parte de ellos que pueden ser asociados a varias expresiones (llamados multigenes).

Lo que se expresan como combinación de genes y se asocian como colores en una paleta; pudiendo generar diferentes enfermedades a partir de la combinación de los mismos. Pero además influidos especialmente por el medio ambiente y los eventos vitales de las personas. La mayoría de las enfermedades psiquiátricas son atravesadas por este proceso.

El médico psiquiatra, a veces discriminado, cumple un rol clave en el componente de diagnóstico, tratamiento, prevención y rehabilitación de todas las posibilidades médicas que afectan la conducta y la cognición de las personas. Es quizá el área médica que más se revolucionó en los últimos años; a expensa del desarrollo de los estudios y descubrimientos sobre el cerebro.

Cambiando fuertemente los paradigmas y necesitando de un conocimiento científico de altísima complejidad (neuroimágenes, exámenes de sanguíneos, electroencefalografía, examen neurológico, entre otros). Conociendo además que nuestra conformación psíquica se basa en la consecuencia de la expresión de genes modificables en su expresión. Que finalmente se expresan a través de proteínas.

Estudia la psiquiatría esa parte del cerebro llamada corteza de asociación, estructura solo humana que nos diferencia. Siendo la zona más compleja de toda la biología. No repetible

en ninguna otra especie; y de la cual es muy difícil encontrar modelos en animales.

Es más, podría decirse que estas áreas expresan la diferencia entre la medicina y de la veterinaria; pues el resto del cuerpo funciona casi igual al animal.

Tanto las cuestiones puramente biológicas, como también injurias ambientales y sociales impactan en el cerebro y en el cuerpo. Ocasionando claras componentes mixtos biológicos-ambientales.

Toda posición absoluta sería errada, pues hoy la ciencia sabe que partimos de un sistema genético unicelular. Luego el huevo fecundado nos constituye en adultos humanos. Seguramente influidos por millones de variables.

En ese camino se expresaron, genes y otros muchísimos factores. Constituyendo millones de variables; incluidas los factores sociales, culturales, ambientales y biológicos. Lo que hoy se conoce como epigenética, es decir cuáles son los genes que se expresan (sabiendo que hay otros en silencio).

Es decir nuestra conciencia como humanos incluye una enorme cantidad de variables. Quizá una de las situaciones más clara se aplique en la esquizofrenia; donde el riesgo de padecerla para la población general es del uno por ciento. A diferencia de los gemelos; en los que el riesgo aumenta al cincuenta por ciento, siendo los hermanos, sin embargo, genéticamente iguales.

Es decir existe un clarísimo componente genético en la conformación del psiquismo, que presentaría un impacto muy fuerte. Pero también a la influencia del medio ambiente sobre el desencadenamiento de la mayoría de las problemáticas mentales.

Trabajar mancomunadamente la interdisciplina, con respecto, pero además no desconociendo las bases neurocientíficas es la única manera real de reconocer los derechos de las personas.

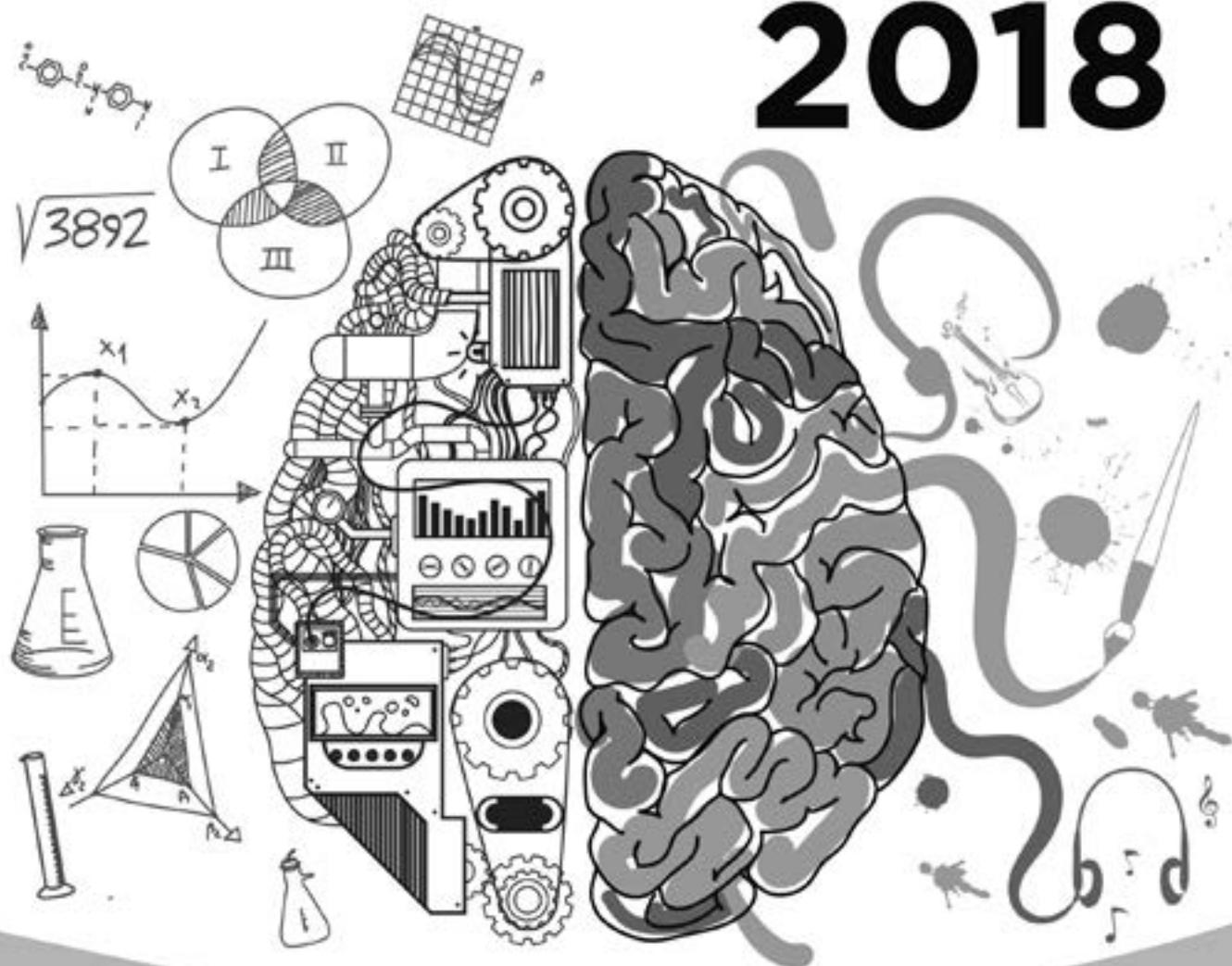
BIBLIOGRAFIA

- T.L. Davidson, et al., *Inter-relationships among diet, obesity and hippocampal-dependent cognitive function*, *Neuroscience* 253 (2013) 110–122
- A. Parra-Damas, et al., *Crtcl activates a transcriptional program deregulated at early Alzheimer's disease-related stages*, *J. Neurosci.* 34 (2014) 5776–5787
- G. van Dijk, et al., *Integrative neurobiology of metabolic diseases, neuroinflammation, and neurodegeneration*, *Front. Neurosci.* 9 (2015)
- Luis Ignacio Brusco, "Manual de Psiquiatría", año 2017
- Luis Ignacio Brusco "Salud Mental", año 2018

XX CONGRESO ARGENTINO DE NEUROPSIQUIATRÍA y Neurociencia Cognitiva

16° Congreso Latinoamericano de Neuropsiquiatría
IX Congreso Argentino de Psicogeriatría

29 | 30 | 31
AGOSTO
2018



CURSOS ANUALES

MODALIDAD PRESENCIAL

- CLINICA Y TRATAMIENTO DEL ESTRÉS Y LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD
- TRASTORNOS DEL SUEÑO
- SEXOLOGIA CLINICA
- PSICO ONCOLOGIA
- PSICOSOCIOREHABILITACIÓN
- TRASTORNOS PSICOTICOS Y ESQUIZOFRENIA
- AUDITORIA EN SALUD MENTAL
- PSICONEUROFAMACOLOGIA
- TERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL EN ADULTOS
- PSIQUIATRIA Y LA LEY
- TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD Y PSICOPATIAS
- TERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL INFANTOJUVENIL
- LA CONSTRUCCION DEL DIAGNOSTICO EN SALUD MENTAL
- PSICOGERIATRIA Y GERONTOPSIQUIATRIA
- PSIQUIATRIA DE ENLACE
- ADICCIONES: ENFOQUE BIOPSIICOSOCIAL
- EMERGENCIAS PSIQUIATRICAS
- INTERFASE PSICOANÁLISIS Y NEUROCIENCIAS
- NEUROPSICOLOGIA APLICADA
- NEUROEDUCACIÓN E INTERVENCIONES EDUCATIVO TERAPEUTICAS
- CLINICA INFANTOJUVENIL Y NEUROPSICOLOGIA
- FELLOW EN NEUROPSIQUIATRIA Y NEUROLOGIA COGNITIVA
- NEUROANATOMIA Y NEUROIMAGENES
- EPILEPSIA Y PSIQUIATRIA
- FELLOW EN DEMENCIAS Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
- NEUROPSICOINMUNOENDOCRINOLOGIA
- NEUROPSICOLOGIA DEL LENGUAJE
- SALUD MENTAL Y CEREBRO
- ESCLEROSIS MULTIPLE
- SUICIDIO: PREVENCIÓN Y ABORDAJE
- COMUNICACIÓN EFECTIVA
- ACTUALIZACION EN AUTISMO
- PSICOPATOLOGIA INFANTOJUVENIL

MODALIDAD VIRTUAL

- NEUROPSIQUIATRIA Y NEUROLOGIA COGNITIVA
- NEUROANATOMIA Y NEUROIMAGENES
- DEMENCIAS Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
- NEUROPSICOLOGIA APLICADA
- PSICONEUROFARMACOLOGIA
- CURSO BREVE EN EPILEPSIA Y PSIQUIATRIA
- CURSO BREVE EN NEUROANATOMIA Y PSICOSIS

INFORMES E INSCRIPCIÓN:

 **INSTITUTO DE POSGRADO ANA**

 www.neuropsiquiatria.org.ar

 posgradoana@gmail.com

 +54 11 4553 4095 / +54 11 4554 9145L a V de 9 a 17 hs



Cebrocal®

Donepecilo



Frente a los **primeros síntomas** de demencia

- ➔ **Mejora los síntomas de deterioro cognitivo**
Memoria episódica, apraxia y agnosia, entre otras.
- ➔ **Reduce los episodios de desorientación y agitación**
Trastornos de conducta y alteraciones del sueño.
- ➔ **Baja tasa de abandono del tratamiento**
por su adecuado perfil de tolerancia y seguridad.
- ➔ **Tratamiento eficaz y bien tolerado**
para pacientes con demencia vascular.¹



Resultados comprobados

- Mejora clínicamente al paciente y su entorno prolongando la estadía del enfermo en su lugar.
- Reduce las alteraciones en las actividades de la vida diaria (ADL).
- Aumenta la capacidad y la disposición para aprender cosas nuevas.
- Facilita la convivencia y el manejo del enfermo, tanto en su hogar como en instituciones, aliviando la tarea del cuidador.

REFERENCIAS: 1. Efficacy and Tolerability of Donepezil in Vascular Dementia: Positive Results of a 24-Week, Multicenter, International, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. Stroke 2003; 34:2323-2330.



Línea
Neurociencias
En la mente de todos

Onefin[®]
donepecilo

Útil y simple para el
tratamiento del Alzheimer
en su estadio temprano.

5 mg x 28 Comprimidos
10 mg x 28 Comprimidos

PAMJ IOMA

PROSPECTO
ONLINE



Fentina[®]
memantina

Seguridad y eficacia demostrada en el
tratamiento del Alzheimer en su estadio
moderado a grave.

10 mg x 30 Comp. Rec. Ran.

PAMJ IOMA

PROSPECTO
ONLINE



Atipina[®]

25 mg x 30 Comp. R. R.
100 mg x 30 Comp. R. R.
200 mg x 30 Comp. R. R.



PAMJ

IOMA

PROSPECTO
ONLINE

Esciterokam[®]

10 mg x 30 C. R. R.
20 mg x 30 C. R. R.



PAMJ

IOMA

PROSPECTO
ONLINE

Apsico[®]

2,5 mg x 28 Comp. R. R.
5 mg x 14 y 28 Comp. R. R.
10 mg x 14 y 28 Comp. R. R.



IOMA

PROSPECTO
ONLINE

Anilar[®]

50 mg x 30 Comp. R. R.
100 mg x 30 Comp. R. R.



PAMJ

IOMA

Prebanal[®]

75 mg x 14 Cápsulas
75 mg x 28 Cápsulas
150 mg x 28 Cápsulas



PAMJ

IOMA

PROSPECTO
ONLINE

Pamoxet[®]

20 mg x 30 Comp. R. R.
40 mg x 30 Comp. R. R.



PAMJ

IOMA



Línea
Neurociencias
En la mente de todos



Vuelta de Obligado 2775
(C1428AD5) - Bs.As.
Tel.: (5411) 4781.2552
laboratorios@raymos.com
www.raymos.com

Precel

Memantine 20 mg

Preserva la función cognitiva

- ➔ Novedosa forma farmacéutica que permite una **titulación de la dosis cómoda y fácil** desde la primera toma.
- ➔ **Bloquea selectivamente** la actividad del glutamato en su receptor sináptico, previniendo los daños causados por la excitotoxicidad, **conservando la función sináptica normal**.¹
- ➔ **Reduce** el porcentaje de pacientes con empeoramiento clínico en la enfermedad de Alzheimer moderada a severa.²
- ➔ **Mejora la calidad de vida** de sus pacientes y la de sus cuidadores.



Comprimidos tri-ranurados



*Para que ahora titular sea **mucho más fácil**.*

REFERENCIAS: 1. Memantine strikes the perfect balance. Nat Med 2009; 15: 1355-6. 2. 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: 138-145.

IOMA

pap
Prescripción
Administración de Productos

TEMISLOSTALO



PAMI

nuevo

Alzetix®

MEMANTINA XR + DONEPEZILO

Juntos somos Uno

Suma Beneficios

Más acción, menos tomas.

- + Régimen de tratamiento simplificado (una cápsula-una vez al día).*
- + Incrementa la adherencia y persistencia al tratamiento.*
- + Reduce la cantidad de cápsulas/comprimidos diarios (*Pill burden*).*
- + Disminuye la carga del cuidador.*
- + Permite espolvorear el contenido de las cápsulas en puré de manzanas.*



TECNOLOGÍA EN MICROGRÁNULOS
QUE COMBINA LA ACCIÓN DE
**MEMANTINA XR
+ DONEPEZILO**
EN UNA SOLA CÁPSULA

2 CONCENTRACIONES:

Alzetix® 14/10 mg x 30 cápsulas y **Alzetix® 28/10 mg** x 30 cápsulas

ALZETIX® 14/10 – 28/10: envases con 30 cápsulas conteniendo microgránulos de liberación prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto en www.gador.com.ar



(*) Deardorff W and Grossberg G. A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease. Drug Design, Development and Therapy 2016; 10: 3267–3279.

