

ARTÍCULOS ORIGINALES

Escalas Funcionales de la Vida Diaria *Versus* MMSE (Minimental) en la Detección Temprana de la Demencia Tipo Alzheimer. Influencia del Genotipo APOE

*Victoria Eugenia Arango Lopera, MD**

*Martine Jacquier, MD***

*Carlos Cano Gutiérrez, MD****

RESUMEN

El incremento en la expectativa de vida en Colombia y en el mundo, ha generado un rápido aumento en la incidencia de la enfermedad de Alzheimer (EA), la cual se constituye en la causa más común de deterioro cognoscitivo en el anciano (60% del total de las demencias). Desde el punto de vista clínico la entidad se caracteriza por la presencia de síntomas cognoscitivos (alteraciones de memoria, lenguaje, atención y habilidades visoespaciales, entre otras), y no cognoscitivos (trastornos del ánimo, delirios, alucinaciones), así como alteraciones en las actividades instrumentales de vida diaria, (AIVD). La demencia tipo Alzheimer está asociada con el gen de la apolipoproteína E (APOE), considerado de susceptibilidad, más no de causalidad. La APOE tiene tres alelos principales: e2, e3, e4. Se ha estimado que el genotipo contribuye en el riesgo de presentar una EA.

Dado el crecimiento de esta patología las investigaciones mundiales se encaminan a desarrollar métodos que permitan un diagnóstico precoz, para así establecer el uso adecuado y racionalizado de los recursos existentes. Es así como el presente estudio pretendió evaluar la utilidad que tienen las AIVD (evaluadas con la escala de Lawton modificada), al compararlas con las pruebas cognoscitivas (MMSE), en detectar la demencia tipo Alzheimer en estadios tempranos y establecer si existen diferencias en el “fenotipo funcional” según el genotipo APOE.

Se trabajó con 140 pacientes con EA probable o posible, según diagnóstico por consenso interdisciplinario (evaluaciones geriátrica, psiquiátrica, neuropsicológica, genética y neurológica, protocolizadas), para quienes la severidad de la demencia se determinó mediante la Escala de Deterioro Global de Reisberg. El carácter familiar de la demencia se estableció por la presencia, al interrogar a la familia, de al menos 1 caso de EA, en un pariente de primer grado del caso índice. Se hizo un análisis descriptivo: Frecuencias simples de cada variable y medidas de tendencia central. Para determinar las características operativas de las pruebas tamices se utilizó el χ^2 y el test de Fisher, adoptando un nivel convencional de significancia de 0.05.

En este estudio se encontró que el estado funcional se altera en demencias leves a moderadas (GDS 4), afectándose primero las AIVD y progresando según el deterioro cognoscitivo. En la presente serie clínica se evidenció que la escala de Lawton aparece menos sensible que el MMSE y a pesar de su gran validez ecológica, no se puede sugerir que lo remplace para la detección de casos. Por el contrario se observó que la evolución del puntaje de Lawton describe estrechamente la historia de la enfermedad. No se evidenció diferencia alguna según el genotipo del APOE, pero son necesarias series más grandes de casos y controles para poder evaluar, en nuestro medio, las relaciones entre genotipo y fenotipo.

ABSTRACT

The rise in life expectancy in Colombia and in the world has generated a fast increase in the incidence of Alzheimer disease (AD), which constitute the most common cause of cognitive decline in old age (60% of all dementias). Clinically the entity is characterized by the presence of cognitive disturbances (memory, language, attention, visual spatial abilities, etc.) and non-cognitive (altered emotion and behavior, delusions and hallucinations) dysfunction's, and also, disabilities in instrumental activities in daily living (ADL). Alzheimer disease is associated of the apolipoprotein E, considered a gene of susceptibility and not of causality, with 3 principal alleles: e2, e3, and e4. It has been estimated that the genotype contributes, or is a risk factor for Alzheimer disease.

Worldwide research efforts have been developed in order to discover best methods for a diagnostic in very early phases of the disease. The present study was devised to evaluate the utility of the study of activities of daily living (through the modified Lawton scale), compared to traditional scales of cognitive function (MMSE), in the early detection of AD and establish the existence of differences in "functional phenotypes", according to their APOE genotype.

One hundred and forty patients were studied, with probable or possible AD, according to an interdisciplinary consensus (protocols on geriatric, psiquiatry, neuropsychology, neurology and genetics were applied to all patients). The severity of the dementia was established trough the global deterioration scale. Family history was also assessed and the presence of at least one case in a first-degree relative was considered positive.

A descriptive analysis was performed and to determine the operativity of the scales, χ^2 and a Fisher test, were used, with a conventional 0.05 degree of significance.

In this study, we found that the functional state is altered in low and moderate dementia states (GDS 4), affecting first the ADL and progressing according to the cognitive dysfunctions. In this clinical Seri, the Lawton scale appears as less sensible than the MMSE and despite its ecological validity, it can not be proposed as a better

scale for case detection. To the contrary, it was observed that the evolution of the Lawton describes clearly the progression of the disease. No differences were detected according to the APOE genotype, but more research in case-control studies with a more important number of cases are considered important to decipher the complex relations between genotype and phenotype

JUSTIFICACIÓN

El incremento en la expectativa de vida en Colombia y en el mundo, ha generado la necesidad de profundizar en el conocimiento de las enfermedades frecuentes en los adultos mayores. La demencia es una de ellas y la EA es la principal causa en este grupo de edad. Las variaciones interétnicas en factores genéticos de susceptibilidad, y en factores culturales, en la percepción de la enfermedad y el impacto de la misma, justifica desarrollar líneas de investigación específicas para cada zona geográfica.

El rápido aumento en la incidencia de la EA, ha llevado a que se le dé el nombre de epidemia y debido al incremento en la población anciana se convertirá en un problema de salud pública, mucho mayor. La mayoría de las demencias ocurre en personas mayores de 65 años y se estima que para el año 2030 entre el 17 y el 20% de la población de los Estados Unidos pertenecerá a este segmento[7]. En Colombia los mayores de 60 años representan el 7% de los habitantes y se espera que aumenten al 9% para el año 2003[11].

En vista del creciente aumento de esta patología, las investigaciones en el ámbito mundial se han centrado en desarrollar métodos que establezcan un diagnóstico precoz[37]. A pesar de que los tratamientos actuales no intervienen significativamente sobre el curso de la enfermedad y que no existe por ahora posibilidad de prevención secundaria, la detección temprana puede permitir la planeación y la racionalización de los recursos, incluyendo la integración de los cuidadores en el manejo del paciente, lo cual puede disminuir la morbilidad, el número de hospitalizaciones y probablemente en el futuro, instaurar tempranamente un tratamiento etiológico.

Está plenamente establecido que la EA afecta el estado funcional del paciente, tanto en sus actividades instrumentales como básicas, aunque éstas últimas se afectan en etapas más avanzadas. En el estudio poblacional en Francia, de Barberger-Gateau P, Dartigues y otros[3], la presencia de alteraciones funcionales constituyó un buen predictor de demencia. Se pretende entonces, precisar en qué estadio de la demencia se comprometen estas actividades funcionales y si las escalas para su evaluación podrían convertirse en herramientas de detección temprana de la demencia tipo Alzheimer.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la utilidad que tienen las AIVD en comparación con las pruebas cognoscitivas, en detectar la demencia tipo Alzheimer en estadios tempranos y establecer si existen diferencias en el “fenotipo funcional” según el genotipo APOE.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el mejor punto de corte y las características operativas de una prueba de AIVD (Lawton), para detectar la demencia de tipo Alzheimer.
2. Comparar las características operativas de una prueba funcional (Lawton), con una prueba tamiz cognoscitiva (MMSE).
3. Determinar si el desempeño en la escala de Lawton, en los individuos sin demencia, es influido por sexo, edad y nivel educativo.
4. Determinar en qué estadio de la EA se altera en forma significativa el puntaje a la escala de Lawton.
5. Evaluar si existe asociación entre el genotipo APOE y el estado funcional, valorado por la prueba de Lawton, en pacientes con demencia.

Como objetivo secundario, evaluar los mismos puntos para el índice de Barthel y la escala de Blessed comportamental.

MARCO TEÓRICO

Epidemiología de la EA. La demencia se define como una alteración adquirida y persistente de la función intelectual con compromiso en al menos tres de las siguientes esferas de la actividad mental: lenguaje, memoria, función visuoespacial, emoción o personalidad, y cognición (abstracción, juicio o función ejecutiva, entre otras), sin compromiso del estado de conciencia[7]. La EA es la causa más común de deterioro progresivo de la función cognoscitiva en el anciano. En la mayoría de los estudios corresponde aproximadamente al 60% del total de las demencias. Su prevalencia aumenta en forma proporcional con la edad, siendo de un 1% entre los 50 y los 65 años y de un 30 a un 50% en las personas mayores de 85 años.

Manifestaciones clínicas. La enfermedad se caracteriza desde el punto de vista clínico por la presencia de síntomas cognoscitivos y no cognoscitivos. Dentro de los primeros se encuentra como signo prominente pérdida de memoria, acompañada de problemas de reconocimiento. En los estadios iniciales está comprometida únicamente la memoria reciente pero a medida que la enfermedad progresa hay alteración de la remota. Primero se afecta la memoria episódica y poco a poco la memoria semántica o enciclopédica[24-27]. La memoria implícita se conserva, en forma relativa, hasta fases avanzadas de la EA. Las pruebas de evocación son las de mayor utilidad para diferenciar pacientes con EA y los controles sanos ya que favorecen la eclosión de fenómenos patológicos como intrusiones (test de Grober y Buschke[12]).

En las alteraciones cognoscitivas se presenta además compromiso del lenguaje: inicialmente predomina la anomia, como reflejo de las dificultades en la evocación (afasia

amnésica). Progresivamente se va perdiendo el sentido del lenguaje y se hacen evidentes las alteraciones semánticas, mientras que la sintaxis, la repetición y la articulación se afectan tardíamente. Poco a poco se altera la comprensión hasta llegar a una afasia acústico-amnésica y agnósica, integrada en el síndrome afaso-aprático-agnósico, en el cual la autonomía del paciente está significativamente comprometida. La atención y las habilidades visoespaciales, incluyendo visión periférica, el contraste y las capacidades constructivas, también se deterioran paulatinamente. No todos los pacientes presentan un compromiso global. Existen subgrupos con alteraciones predominantes de la memoria, del lenguaje o de las praxis que pueden persistir a través de la evolución constituyendo, en la situación más extrema, formas “focales”[26].

Dentro de las pruebas más utilizadas para la evaluación de estos síntomas cognoscitivos se encuentra el MMSE[9], el cual evalúa memoria, orientación, lenguaje, habilidades espaciales, atención y cálculo. Su aplicación tarda aproximadamente 10 minutos. Su puntaje oscila entre 0 y 30, siendo este último el máximo desempeño. Un punto de corte de 23 es generalmente recomendado como un indicador de disfunción cognoscitiva. La prueba tiene una confiabilidad de 0.89[32]. Tiene como limitante principal el estar influida por varios factores, entre los que se destaca el nivel educativo (Dealberto, 1992; Butler, 1996; Jacqmin-Gadda, 1997). Algunos autores hablan incluso que la prueba se afecta por la habilidad para leer (Weiss, 1995). Para otros, también se afecta por factores demográficos como sexo y edad (Butler, 1996). Por todo lo anterior se ha sugerido el uso de puntos de corte diferenciales entre subgrupos o se han generado ítem alternativos (Galasko, 1991: los meses del año al revés).

La escala de Blessed comportamental[4], evalúa memoria, conducta y actividades funcionales básicas e instrumentales. Inicialmente fue usada para correlacionar el declinamiento cognoscitivo con la presencia de ovillos neurofibrilares, en la EA la escala es fácil de aplicar, es replicable y claramente demuestra la progresión de la demencia.

En las alteraciones no cognoscitivas de la enfermedad se presentan trastornos del ánimo, destacándose los cuadros depresivos, presentándose desde los estadios iniciales. Pueden aparecer además delirios y alucinaciones. Estas últimas relacionadas con un rápido deterioro de la demencia, aunque se presentan en forma más tardía. Cuadros de ansiedad, irritabilidad y comportamientos anormales se incrementan en las etapas moderadas de la enfermedad[36, 5].

Los comportamientos aprendidos como hablar, escribir, calcular, desempeñar las actividades de vida diaria, básicas e instrumentales, empiezan a deteriorarse desde etapas tempranas de la enfermedad. Los pacientes presentan además trastornos en el sueño (mayor número de despertares, enlentecimiento de las ondas durante el sueño REM y respiración desordenada), cambios en la ingesta alimentaria y en la sexualidad, entre otros[36, 5].

Historia natural. La sobrevida después de la aparición de la enfermedad es de 2 a 20 años. Estudios que han mostrado perfiles metabólicos alterados tempranamente, por ejemplo en familiares de alto riesgo, sugieren que la fase preclínica de la EA sea larga. La demencia acorta la expectativa de vida, debido a complicaciones como malnutrición, deshidratación y neumonía, entre otros. El intervalo entre el diagnóstico y el momento para

institucionalizar los pacientes es difícil de predecir. Generalmente se requiere cuando hay síntomas comportamentales (agitación, deambulación y agresividad), cuando no hay suficiente soporte social o cuando la salud del cuidador así lo requiere. Otra de las causas principales de institucionalización son las incontinencias urinaria y fecal.

La enfermedad es heterogénea; se han definido algunas características clínicas de pronóstico negativo, dentro de las cuales están los signos de extrapiramidalismo, las mioclonías y las complicaciones psiquiátricas, como la psicosis[22], las cuales se han asociado con un aceleramiento de la demencia.

El progreso de la enfermedad puede categorizarse en diferentes estadios progresivos, los cuales están claramente establecidos por la Escala Global de Deterioro de Reisberg [38].

Hallazgos patológicos. La primera estructura que muestra cambios patológicos relacionados con la enfermedad es la corteza cerebral. Los principales marcadores histopatológicos de la EA son las placas seniles y los ovillos neurofibrilares. Estos últimos son agregados de proteínas insolubles, localizados principalmente en el área cortical, intraneuronales y correlacionados positivamente con la severidad de la demencia.

Las placas seniles o depósitos de amiloide son lesiones extracelulares, cuyo principal constituyente es el A4-amiloide; no están correlacionadas con la severidad de la enfermedad pero su acumulación es relativamente específica para pacientes con alteración cognoscitiva adquirida (demencia del tipo Alzheimer), mientras los ovillos neurofibrilares se acumulan en respuesta a una variedad de insultos traumáticos al cerebro.

Adicionalmente se evidencian otros cambios como angiopatía amiloide, degeneración granulovacuolar de las células piramidales hipocampales, disrupciones del aparato de Golgi y cuerpos de Hirano, los cuales son inclusiones citoplasmáticas, eosinofílicas.

Factores de riesgo. Los estudios epidemiológicos han mostrado resultados divergentes para diversos factores de riesgo (trauma craneoencefálico, antecedentes depresivos, hipertensión arterial, antecedentes familiares de síndrome de Down, exposición a aluminio, antecedentes de enfermedades tiroideas), pero todos convergen en la asociación de EA por edad y por antecedente familiar (Van Duijn CM, 1991-EURODERM; Korten, 1993)[36]. Se ha hablado además del sexo femenino y del nivel educativo bajo como factores de riesgo: al parecer, personas mayores de 75 años sin educación tienen 2 veces mayor riesgo de desarrollar la enfermedad que aquellos con 8 años de educación formal[19].

La mayoría de los casos de EA son aislados o esporádicos y de inicio tardío, pero existen los casos familiares donde se documenta la presencia de por lo menos un pariente de primer grado afectado. Estudios poblacionales han mostrado que 25 a 40% de los pacientes, son casos familiares y en una fracción de éstos la enfermedad se agrega de una manera autosómica dominante con una penetrancia casi total, dependiente de la edad.

La enfermedad se define como presenil cuando ocurre antes de los 65 años y senil si su inicio es posterior. La edad de aparición puede ser homogénea para una misma familia

(Van Dujin, 1991), o abarcar un amplio espectro de edades[21]. Los casos familiares son preseniles en su mayoría.

Enfermedad de Alzheimer y APOE. La demencia de tipo Alzheimer está asociada con el gen APOE, considerado de susceptibilidad pero no de causalidad. La enfermedad se desarrolla en ausencia de APOE4 y no se presenta en todos los individuos portadores de éste.

La APOE es una proteína plasmática involucrada en el transporte y metabolismo de los lípidos[34, 30]. También participa en el crecimiento y plasticidad neuronales, transporte de colesterol durante el regeneramiento celular, interacción con proteínas de la matriz extracelular, promoción de la actividad de factores neurotróficos, mantenimiento del citoesqueleto y modulación del estrés oxidativo. Es codificada en el cromosoma 19 y se encuentra en quilomicrones en las VLDL y HDL. Se sintetiza principalmente en el hígado y en el cerebro, pero también en bazo, pulmones, suprarrenales, ovarios, riñones y músculos de algunas especies[36, 5].

La apolipoproteína tiene tres alelos principales: e2, e3, e4, resultando seis genotipos comunes: e2/e2, e3/e3, e4/e4, e2/e3, e2/e4 y e3/e4. El alelo e3 es el más común, seguido por e4 y e2. Las frecuencias alélicas varían según los grupos étnicos[8]. Se ha observado que la frecuencia alélica de E4 disminuye con la edad. La asociación entre APOE E4 y EA es menos fuerte en hispanos que en caucásicos y japoneses, y a diferencia de lo que ocurre en caucásicos, el metaanálisis de Farrer no mostró que el genotipo e4/e4 constituyera un mayor riesgo que e3/e4. Un estudio realizado en Bogotá obtuvo resultados concordantes con lo anterior[14].

Se ha estimado que el genotipo APOE contribuye en un 50% al riesgo de EA. En un estudio se logró establecer que la presencia del alelo APOE E4 en un adulto sano sin antecedentes familiares de EA, duplica el riesgo de contraer la enfermedad de un 15 a un 29% y que la ausencia de dicho alelo reduce el riesgo en un 40%. El promedio de edad, para los individuos portadores de e4/e4 es por debajo de 70 años, mientras que para los portadores de APOE e2/e3 es por encima de los 90 años (Corder, 1993, 1994)[35].

Capacidad funcional. Se define como la facultad presente de una persona para realizar las actividades de la vida diaria sin necesidad de supervisión, dirección o asistencia[11, 13]. La evaluación funcional mide la capacidad de cumplir los roles previamente asignados en diferentes ámbitos de la vida. La información obtenida es utilizada para:

- Conocer el estado basal de la enfermedad.
- Tomar decisiones respecto al tipo de asistencia necesaria.
- Determinar la seguridad de un individuo para desarrollar una actividad dada.
- Evidenciar la efectividad de un tratamiento.

El reconocimiento de la capacidad funcional es el mayor y mejor indicador del estado de salud. El declinamiento en las habilidades funcionales es un componente mayor del síndrome demencial. De hecho en la definición de demencia en el ICD-10, se requiere una alteración cognoscitiva suficiente para interferir en las actividades de la vida diaria. El

DSM-IV también exige, para hacer el diagnóstico de EA, un déficit cognoscitivo suficientemente severo para causar alteración ocupacional y social y que represente un declinamiento en la capacidad funcional[10]. Para facilitar su evaluación se han definido varios niveles:

- ABC físico: incluye las actividades de autocuidado y supervivencia (alimentación, continencia, traslados, desplazamiento al baño, higiene y vestido). Una de las escalas más utilizadas es la de Barthel originalmente designada para uso institucional en pacientes con secuelas de enfermedad cerebrovascular. Tiene 10 ítemes (alimentarse, bañarse, vestirse, arreglarse, defecar, orinar, usar el sanitario, trasladarse sillón-cama, deambular y subir escalas). Se le asigna un puntaje a cada actividad así: 0: dependiente; 5: semiindependiente y 10: independiente. Algunos ítemes, como deambulación, tienen un puntaje adicional de 15. La suma total oscila entre 0, totalmente dependiente y 100, independiente en todas sus actividades. El Barthel puede autorregistrarse o ser aplicada por un examinador externo. El tiempo de aplicación es de 5 minutos. La prueba tiene muy buena confiabilidad, test-retest de 0.75-0.86; confiabilidad interevaluador de 0.90 (Mahoney y Barthel, 1965).
- ABC instrumental: hace referencia a la ejecución de actividades complejas e implica un nivel de funcionamiento adecuado acorde a la forma y condiciones de vida. Resulta de la interacción de factores físicos, cognoscitivos y emocionales, que permiten la independencia en el entorno inmediato (salir de casa, tomar transporte público, cumplimiento de la medicación, hacer su propia comida, salir de compras, manejar las finanzas, entre otros). Dentro de las escalas más utilizadas para su evaluación se encuentra la escala de Lawton y Brody[17], sensible para pacientes con deterioro de la memoria o síndrome demencial, pero poco específica ya que se altera por muchas otras enfermedades. La prueba se le realiza al paciente si el deterioro cognoscitivo lo permite o en caso contrario al cuidador. Algunas de las subpruebas están influidas por aspectos culturales o dependen del entorno; otras necesitan ser aprendidas o requieren la presencia de un elemento externo (ejemplo, el teléfono), por tanto si el paciente jamás las aprendió o carece del recurso no refleja una limitación de sus habilidades. Para la escala de Lawton no se ha determinado un punto de corte específico, ha sido más usada en la caracterización de los pacientes como prueba diagnóstica. Tiene un coeficiente de reproductibilidad de 94 y un test-retest no reportado. Una de las desventajas es que la mayoría de las actividades evaluadas son ejecutadas por mujeres.
- ABC avanzado: hacen parte de él las actividades que implican contacto social y de interrelación con las demás personas.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio. Descriptivo, de corte analítico

Muestra. Se trabajó con una muestra de conveniencia constituida por 140 sujetos, detectados inicialmente en el Instituto Neurológico (1996) y posteriormente en la Clínica de Memoria del Hospital San Ignacio (1997-1999), en el marco de los estudios “Enfermedad de Alzheimer en Colombia” y “Enfermedad de Alzheimer vs. envejecimiento normal en Colombia: ampliación del estudio molecular y seguimiento longitudinal”, este último en curso actualmente.

Criterios de inclusión. Aquellos pacientes que tuvieran evaluaciones clínica y neuropsicológica completas; prueba instrumental de sus actividades de vida diaria (escala de Lawton) y que estuvieran genotipificados para APOE, con consentimiento informado.

Criterios de exclusión. Se excluyeron pacientes sin informante, los que tuvieran deterioro cognoscitivo de diferente etiología y aquéllos con defectos físicos de otro origen que interfirieran en el desempeño de las pruebas.

Criterios diagnósticos. Para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer se usaron los criterios de NINCDS/ADRDA (Mc Kahn y cols., 1984) y los del DSM-IV (39, 40). Los pacientes con demencia quedaron catalogados como enfermedad de Alzheimer probable o posible. La prueba de oro fue el diagnóstico de consenso interdisciplinario.

La severidad de la demencia fue determinada mediante el GDS (Global Deterioration Scale; Reisberg, Barry, 1982)[38]. La escala permite evaluar los diferentes estadios de la enfermedad. Está dividida en 7 categorías, los GDS 1 y 2: normales y los GDS 3 a 7: demencias leves, moderadas y severa.

El carácter familiar de la demencia se estableció por la presencia, al interrogar la familia, de al menos 1 caso de EA, en un pariente de primer grado del caso índice.

Procedimiento. Las evaluaciones en la clínica de memoria son de carácter interdisciplinario. El paciente y su(s) acompañante(s), son vistos dentro de un protocolo estandarizado (duración aproximada de 4 horas), que incluyen pruebas tamices y diagnósticas en áreas de Neurología, Psiquiatría, Geriátrica, Neuropsicología y Genética. Posteriormente se determina el diagnóstico y se propone un manejo integral. No existe prueba de oro para diagnóstico clínico de EA, por lo cual en este estudio, la constituye el consenso interdisciplinario. Se solicitan los exámenes complementarios los cuales incluyen imágenes (más para diagnóstico diferencial), TAC o RMN, según el caso.

Dentro del examen cognoscitivo, a todos los participantes, se les aplicó el MMSE (Folstein, 1995), el cual evalúa memoria, orientación, lenguaje, habilidades espaciales, atención y cálculo. Se trabajó con un punto de corte de 23, según recomendaciones internacionales y resultados previos en Clínica de Memoria (datos no publicados o abstract)[6].

La escala de Blessed Comportamental se trabajó con un punto de corte de 4.5, establecido en función del análisis de frecuencias simples. Aplicada sólo a los individuos con demencia.

La evaluación funcional de los participantes comprendía:

- La escala de Barthel, la cual se usó para la evaluación de las actividades básicas de vida diaria. Fue aplicada a los cuidadores y se adoptó un punto de corte de 90/100.
- La escala de Lawton, para evaluar actividades instrumentales (aplicada a todos los participantes: con y sin demencia). Se evaluaron la habilidad para cocinar, lavar, usar transporte público y manejar dinero, entre otras. Se trabajó con un punto de corte de 6 y se aplicó a los cuidadores.

Análisis estadístico. Análisis descriptivo: frecuencias simples de cada variable y medidas de tendencia central. Para determinar las características operativas de las pruebas tamices utilizadas en el estudio, se realizaron unos análisis bivariados, utilizando χ^2 o pruebas aptas para muestras pequeñas como test de Fisher, adoptando un nivel convencional de significancia de 0.05. Las comparaciones entre variables, en ciertos subgrupos (distribuciones no normales), se hicieron utilizando pruebas no paramétricas: Test de Mann-Whitney. Para estudiar la colinearidad entre pruebas se evaluaron los coeficientes de correlación para variables ordinales (Spearman) y continuas.

Manejo de variables

Independientes

- Sexo: hombres y mujeres.
- Edad actual: En años cumplidos, en 3 rangos: 50-64; 65-74; 75 y más.
- Historia familiar de demencia: (1): positiva, (2): negativa.
- Nivel educativo: evaluado en años de educación formal. (1): 0-2 años; (2): 3-7 años; (3): 8-11 años y (4): 12 años y más.
- Puntaje del MMSE de 0 a 30.
- Genotipo APOE: se agruparon los pacientes sin alelo e4 (e3e3, e2e3) y quedaron catalogados como (0), y los que tuvieran alguno (e3e4, e2e4, e4e4) quedaron como (1).
- Puntaje del Lawton de 0 a 8.
- Puntaje del Barthel de 0 a 100.
- Puntaje del Blessed de 0 a 28.

Dependientes

Categoría diagnóstica. GDS (0): pacientes con GDS 1 y 2 (sin demencia); GDS (1): GDS igual o superior a 3 (con demencia)

RESULTADOS

Características de la muestra. De los 140 participantes, de esta muestra de conveniencia, estaban cognoscitivamente sanos (GDS 1 ó 2 por definición), 83 personas y las 57 restantes se dividían entre aquellas con diagnóstico de EA probable (n = 20) y EA posible (n = 37) (véase tabla 1).

Tabla 1
Características generales de la muestra

	Con demencia	Sin demencia
n (%)	57 (40%)	83 (63%)
Mujeres	36 (38%)	58 (62%)
Promedio edad	74.92	65.98
Promedio educación*	2.4 ± 0.9	2.8 ± 0.8
Historia familiar positiva	20 (55.5%)	16 (44.4%)
MMSE*	17 ± 9.1	28.9 ± 1.3
Genotipos APOE		
Sin E4	38 (66.7%)	68 (81.9%)
Con E4	19 (33.3%)	15 (18.1%)

* Valor promedio y desviación estándar.

En los individuos con demencia hubo más hombres. Por el contrario, dentro de los participantes sin déficit cognoscitivo, predominaron las mujeres (véase tabla 1).

El rango de edad de los participantes estuvo comprendido entre 50 y 90 años. Los que no tenían demencia eran más jóvenes que los pacientes con EA (véase tabla 1). Aquellos individuos con demencia tuvieron un nivel educativo más bajo y esto se observó principalmente a expensas de la categoría 0-2 años de educación formal. (Véase tabla 1).

El puntaje del MMSE en los pacientes con demencia, tiene una gran desviación estándar (alrededor de 9), lo cual refleja la presencia de demencias leves a severas en la muestra (GDS 3 a 6). En cambio la media del MMSE en aquellos sin demencia (29), con una desviación estándar mínima, refleja la homogeneidad de este grupo.

Encontramos, unas muy buenas capacidades operativas para el MMSE (sobre 137 participantes y un punto de corte de 23): sensibilidad de 78% y especificidad del 100%.

Por distribución encontramos que la mayoría de nuestros pacientes se encuentra en demencias leves a moderadas: (GDS 4 ó 5 = 14 y 12% respectivamente) (tabla 2).

Tabla 2
Distribución frecuencial del GDS

GDS	Porcentaje (%)
1	39
2	21
3	10
4	14
5	12
6	4

En la escala de Lawton se utilizó un corte de 6 porque fue en el punto donde se encontraron mejores características operativas. (Véase tabla 3). La prueba no alcanzó buena sensibilidad, pero sí una excelente especificidad.

Al evaluar la capacidad de estas pruebas en medir el deterioro funcional según la severidad de la demencia encontramos que las actividades instrumentales empiezan a afectarse en estadios leves a moderados de demencia GDS 4 (Lawton 4.8 +/-2.46) ($p = 0.000$; estadísticamente muy significativo) y más aún en pacientes con GDS 5. No se observó ni en las demencias leves (GDS 3), ni en las severas (GDS 6). Existe efecto de techo para demencias leves. No se modifica el puntaje del Lawton y, efecto de piso en el GDS = 6, en el cual las actividades instrumentales están totalmente comprometidas (véase gráfica 1 y tabla 4). La línea de tendencia del puntaje del Lawton se acerca a una función lineal.

Tabla 3
Punto de corte del Lawton

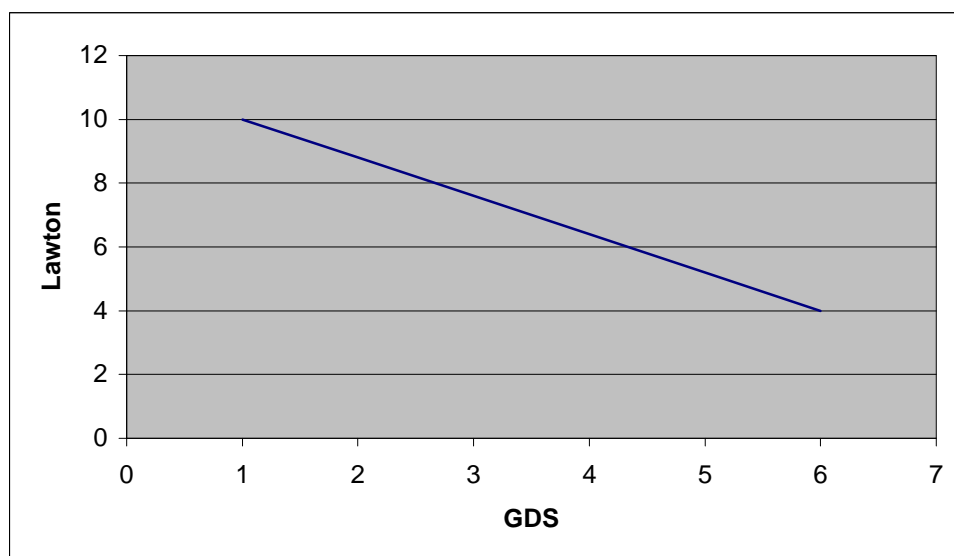
	GDS		Sensibilidad	Especificidad
	0	1		
Lawton > 5	80	26	54.39%	96.39%
Lawton < 5	3	31		
Lawton > 6	80	22	61.40%	96.39%
Lawton < 6	3	35		
Lawton > 7	79	25		
Lawton < 7	4	32	56.14%	95.18%

GDS 0: sin demencia, GDS 1: con demencia

Tabla 4
Puntaje de Lawton según severidad de la demencia P = 0.0008

	GDS			
	3	4	5	6
Puntaje de Lawton	6.8 ± 1.8	4.8 ± 2.5	2.3 ± 2.2	1.3 ± 2.2
n	14	20	17	6

Gráfica 1
Puntaje del Lawton según severidad de la demencia



En los participantes sin demencia (GDS 1 ó 2), no hubo influencia de la edad, el sexo o el nivel educativo sobre el desempeño en las actividades funcionales. (Aquellos, hombres y menores de 70 años tuvieron puntaje del Lawton de 7.8 ± 0.5 y para las mujeres 7.7 ± 1) (véase tabla 5).

Respecto al nivel de compromiso funcional, de los pacientes con demencia, por edad, encontramos en nuestro estudio que los pacientes mayores de 71 años con demencia leve a moderada tienen un deterioro mayor en las actividades instrumentales, que los menores de 71 años en los mismos estadios. (Véase tabla 4).

Tabla 5
Puntaje de Lawton vs. edad vs. severidad de la demencia

		Lawton	
		70	71
G D S	1	7.8+/-0.76	7.3+/-1.5
	2	7.7+/-1.09	7.8+/-0.3
	3	8	6.3 +/-1.8
	4	6.8+/-2.16	4.1+/-2.2
	5	2.0+/-2.6	2.3+/-2.1
	6	00	2.0+/-2.4

En el Barthel (aplicado a 46 participantes, con EA), encontramos que el 30.5% tenían algún grado de dependencia.

Por otro lado, las actividades básicas se deterioraron más tardíamente que las instrumentales, (a partir del GDS 5) (Barthel 75.76+/-28.6) ($p = 0.02$), observándose un mayor compromiso en demencias severas (véase gráfica 2 y tabla 6). Sabemos que la prueba no está diseñada para utilizarse como elemento diagnóstico, pero en caso de ser usada para tal efecto, tendría una sensibilidad de 30% y una especificidad del 100%.

Gráfica 2
Puntaje del Barthel según severidad de la demencia

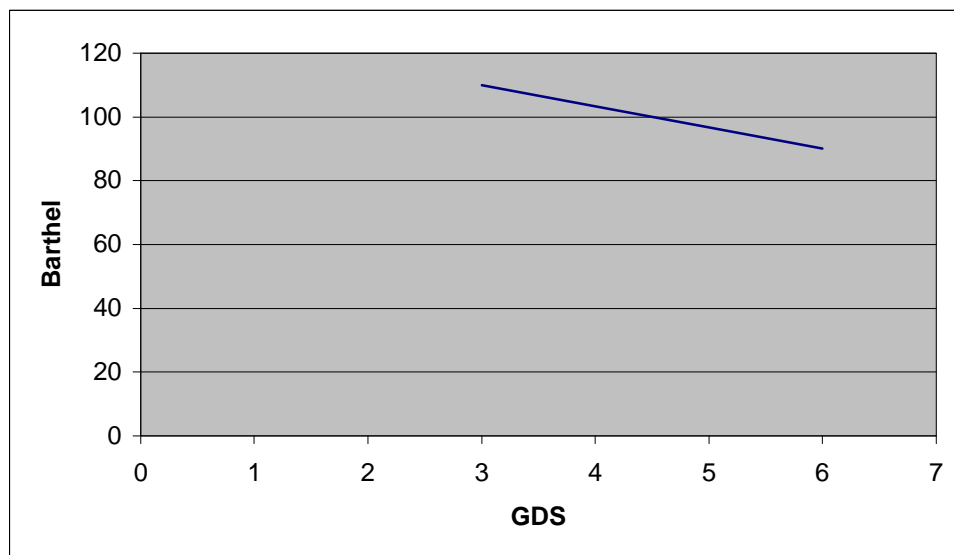


Tabla 6
Puntaje de Barthel Según severidad de la demencia

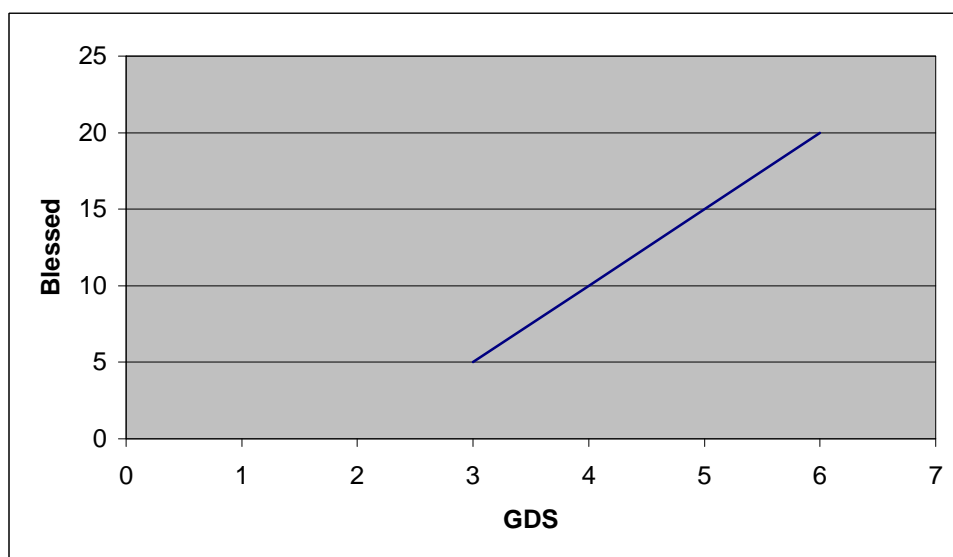
	GDS			
	3	4	5	6
Puntaje de Barthel	99.5±1.5	96.3±5.5	75.8±29	57.5±20
n	10	19	13	4

En el puntaje del Blessed comportamental se evidenció deterioro a partir de las demencias leves a moderadas, que persistió y empeoró en las demencias severas (véase gráfica 3 y tabla 7).

Tabla 7
Puntaje del Blessed según la severidad de la demencia

	GDS			
	3	4	5	6
Puntaje de Lawton	2.5 ± 1.2	5 ± 3.5	9.7 ± 4	14 ± 6
n	7	16	15	6

Gráfica 3
Puntaje del Blessed según la severidad de la demencia.
Sensibilidad 61% y especificidad 90. 9% (p = 0.02).



Cuando miramos si existía colinearidad entre las escalas de Blessed y Lawton, encontramos una correlación alta (e inversa ya que el puntaje en la escala de Blessed aumenta con el deterioro cognoscitivo) (Spearman: -0.87). En cambio el MMSE y la escala de Blessed no mostraron buena correlación (Spearman: -0.52).

Hubo una minoría de participantes con antecedente familiar (36 vs. 104 esporádicos) (véase tabla 1). Comparando el nivel funcional de pacientes con EA familiar vs. esporádica, no encontramos diferencias consistentes por estadios de GDS (puntaje de Lawton en GDS 4, con antecedentes familiares positivos es de 4.7 ± 3 y en los esporádicos es de 5 ± 2.4 , diferencia no significativa) (Mann-Whitney, n.s.).

Los genotipos con E4 fueron significativamente más frecuentes entre los pacientes con demencia que en aquéllos sin déficit cognoscitivo ($p = **$).

Cuando evaluamos si la presencia del alelo E4 se asociaba con mayor deterioro de las actividades funcionales, en los diferentes estadios de la demencia, no encontramos ninguna diferencia en el puntaje a la escala de Lawton entre aquellos pacientes con EA, portadores del alelo E4 y los que no lo tenían. Tampoco se encontró diferencia alguna en el desempeño de las actividades instrumentales entre los participantes sin demencia, o no, del alelo E4.

DISCUSIÓN

Dentro del curso de la EA se comprometen la memoria, el lenguaje, la praxis y las habilidades visoconstruccionales. Estas alteraciones conjuntamente con las alteraciones no cognoscitivas y factores ambientales contribuyen al deterioro de las actividades de la vida diaria, tanto instrumentales como básicas, hasta llegar a la dependencia total.

En este estudio encontramos que el estado funcional se altera en demencias leves a moderadas, afectándose primero las actividades instrumentales y progresando según el deterioro cognoscitivo. El puntaje de la escala de Lawton no se altera en GDS 3 (para algunos autores este estadio no se considera aún demencia), es decir, en una demencia muy leve. Este resultado difiere de las observaciones sobre la presencia de las alteraciones en el trabajo y en las actividades instrumentales, junto con los clásicos problemas de memoria desde estadios incipientes de la enfermedad y que, por tanto, servirían como diagnóstico precoz (De Lepeleire, 1998; Green J, 1993; Gauthier 1997). Si la prueba fuera a utilizarse como instrumento de detección de EA, tendría baja sensibilidad (61%) en esta serie donde predominan los casos con demencia leve a moderada.

El puntaje a la escala de Lawton declina en forma linear según el deterioro cognoscitivo y nuestros resultados vienen a corroborar los reportes de otras investigaciones (Park, 1995), quienes encontraron que las actividades de vida diaria están relacionadas con la severidad de la demencia.

En esta serie clínica, la escala de Lawton aparece menos sensible que el MMSE y a pesar de su gran validez ecológica, no podemos sugerir que lo remplace para la detección de casos. En cambio observamos que la evolución del puntaje del Lawton describe

estrechamente la historia de la enfermedad, además de ser útil en la descripción clínica del paciente, las necesidades de apoyo y la intervención en terapia ocupacional.

Evaluando las actividades instrumentales a través de la escala de Blessed se muestra, al igual que con el Lawton, que se altera en estadios leves a moderados de la enfermedad. Las dos pruebas son altamente correlacionadas, lo cual se podía esperar debido a que las 2 evalúan aspectos funcionales y la primera parte de la escala de Blessed indaga sobre actividades instrumentales. La escala de Blessed es un constructo de 3 subpruebas y su aplicación es más dispendiosa que el Lawton, además incluye algunas preguntas cuya calificación es muy subjetiva.

La mayoría de las pruebas instrumentales evalúa actividades realizadas generalmente por mujeres. Sin embargo, no hubo ninguna diferencia en el desempeño de las actividades funcionales por sexo, lo cual puede deberse en parte a que se califica si el adulto mayor sería capaz de realizar la actividad si fuera necesario y no sobre la actividad objetiva. Tampoco encontramos diferencias funcionales entre grupos de edad (en 2 categorías hasta 70 años y por encima de 70 años), o según el nivel educativo, lo cual permite interpretar que los cambios observados en el puntaje de la escala, sí son debidos al proceso de la enfermedad.

Otra de las limitaciones de la prueba es que su procedimiento de aplicación está basado en la autoevaluación (o en la aplicación de la escala al cuidador en estadios avanzados), lo cual introduce un elemento de subjetividad como lo han anotado también Leri, (1994) y otros, de ahí la importancia de implementar las medidas basadas en la ejecución que permitirían evaluar objetivamente el desempeño del paciente. Pero el no poder corroborar con la observación directa constituye un sesgo para ambos grupos.

Las actividades básicas de la vida diaria, fueron evaluadas por la escala de Barthel en una fracción de la muestra y tan sólo se evidenció deterioro a partir de las demencias moderadas (GDS 5), lo cual se relaciona bien con el comportamiento de la enfermedad de Alzheimer. En este estudio los pacientes con demencia vascular, quienes presentan alteraciones sensoriomotoras que afectan más tempranamente las actividades básicas, fueron excluidos. Incluimos pacientes con EA probable (35%), y posible (65%), de los cuales algunos tenían factores de riesgo vascular, pero el puntaje de la escala de Hachinski, en el 78% de esta última categoría, no fue mayor de 2 puntos (datos no mostrados).

Albert, 1994 y Smith, 1998, encontraron un peor desempeño de las actividades funcionales, en ancianos sanos con el alelo APOE E4. Pero a pesar de que E4 es un factor de riesgo mayor para EA, múltiples estudios (Blacker, 1997; Yaffe, 1997; Weiner, 1999; Risser, 1999; Sarochan, 1996; Lehtovirta, 1996), no han encontrado diferencias sintomáticas ni evolutivas entre sujetos portadores o no del alelo E4. En este estudio, ni en los pacientes con demencia, ni en los que no presentaron déficit cognoscitivo, se evidenció diferencia alguna entre ambos grupos genotípicos, pero la baja frecuencia alélica de E4 en controles colombianos y el tamaño reducido de la serie, no permiten una conclusión definitiva al respecto.

CONCLUSIONES

Encontramos en los pacientes con diagnóstico clínico de EA que las actividades instrumentales se alteran más tempranamente que las básicas.

La versión utilizada del Lawton no es sensible para deterioro muy temprano. En futuros estudios se podrán considerar las subpruebas con el fin de determinar cuáles de ellas son las mejores indicadoras o predictoras de daño incipiente. También se podrían diseñar nuevas pruebas con énfasis en las funciones afectadas desde estadios iniciales de la enfermedad.

El Lawton es un buen descriptor del curso de la enfermedad, igualmente sirve para documentar el estado del paciente en un momento dado.

Son necesarias series más grandes de casos y controles con genotipificación de APOE E4 para poder evaluar en nuestro medio, con más poder, las relaciones entre genotipo y fenotipo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albert M., Gurland, Maestre G. and cols. *APOE genotype influences functional status among elderly without dementia*. American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric genetics) 1995; 60: 583-7.
2. Bayer A. *Diagnosis and management of cognitive disorders*. Principles and Practice of Geriatric Medicine, 1998; 2: 999-1006.
3. Barberger-Gateau P., Fabrigoule C., Helmer C., Rouch I., Dartigues JF. *Functional impairment in instrumental activities of daily living an early clinical sign of dementia*. J Am Geriatr Soc 1999; 47(4): 456-62.
4. Blessed G., Tomlinson B.E., Roth N. *Journal of Psychiatry* 1968; 114: 797-811.
5. Calne D., Sanders W. *Neurodegenerative diseases*, 1994.
6. Clínica de Memoria, Hospital Universitario San Ignacio, Diagnóstico clínico de las demencias, 1999.
7. Cummings J., Benson F. *Dementia: Definition, Prevalence, Classification, and approach to diagnosis*. Dementia a clinical approach, 1992; 1-94.
8. Farrer L., Cupples L., Haines J. *et al. Effects of age, sex and ethnicity on the association between Apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease* JAMA, 1997; 278: 1349-56.

9. Folstein M.F., Folsteins S.E. *et al.* *Minimental state, a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.* Journal of the Psychiatric Research, 1975; 12: 189-98.
10. Gauthier S., Gélinas I., Gauthier L. *Functional disability in Alzheimer's disease.* International psychogeriatrics, vol. 9, suppl. 1, 1997; 163-5.
11. Gómez J.F., Curcio C.L., Gómez, D.E. Capacidad funcional en el anciano. Evaluación de la salud de los ancianos, 1995; 117-39.
12. Grober E., Buschke H., Crystal H., Bang S., Dresner R. *Screening for dementia by memory testing.* Neurology, 1988; 38(6): 900-3.
13. Guccione A. *Functional assessment. Physical rehabilitation assessment and treatment,* 1994; 193-207.
14. Jacquier M., Villarreal E., Arango D., Torres O., Cruts O., Montañés P., Rodríguez N., Vélez P., Keyeux G., Matallana D., Cano C., Quimbay D., Serrano M., Arteaga C., Van Broeckhoven, C. *APOE genotyping in familial and sporadic AD cases in a clinical sample in Bogota, Colombia.* 6th International conference on Alzheimer's disease Neurobiology of Aging 1998; 19; suppl 4S: S32'.
15. Kane R., Kane R. *Measures of physical functioning in long term care Assesing the elderly,* 25-66.
16. Kiyak M., Leri L., Borson S. *Physical and functional health assessment in normal aging and in Alzheimer's disease: Self reports vs. family reports.* The Gerontologist 1994; vol. 34, No. 3, 124-330.
17. Lawton M.P., Rajagopal D., Brody E., Kleban M.H. *Journal of Gerontology,* 1992; 47; 4: 5156-64.
18. Lehtovirta M., Soininen H., Helisalml S. *et al., Clinical and Neuropsychological characteristics in familial and sporadic Alzheimer's disease: Relation to apolipoprotein E polymorphism* Neurology, 1996; 46: 413-19.
19. Letenneur L., Gilleron V., Commenges D., Helmer C., Orgogozo J., Dartigues J. *¿Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project.* J neurol neurosurg psychiatry, 1999; 66: 177-83 (february).
20. Levy M., Cummings L. *et al.* Apolipoprotein E Genotype and noncognitive symptoms in Alzheimer's disease. Society of Biological Psychiatry, 1999; 45: 422-5.
21. Lopera F., Ardila A., Madrigal L., Arango-Viana J.C, *et al., Clinical features of early onset Alzheimer's disease in a large Kindred with an E280A presenilin-1 mutation* JAMA, 1997; 277: 793-9.

22. Mayeux R., Stern Y., Spanton S. *Heterogeneity in dementia of the Alzheimer's type evidence of subgroups*, Neurology, 1985; 35(49) 453-61.
23. McKahn G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA workgroup on Alzheimer's disease*, Neurology, 1984, 24. 939-944
24. Montañés P., Goldblum M.C.; Boller F. Classification deficits in Alzheimer's disease with special reference to living and non-living things Brain and language 1996; 54: 335-58.
25. Montañés P., Goldblum M.C., Boller, F. *Naming from color and black and white pictures of living and non-living categories in patients with Alzheimer's disease* Journal of the international Neuropsychology Society, 1995; 1: 73-85.
26. Montañés P., Matallana D., Jacquier M., Pedraza O., Cano C., Quiroga F., Arévalo A.M., Rascovsky K. Perfiles clínicos de controles y pacientes con enfermedad de Alzheimer. Neurociencias en Colombia, 1996; 5; 1: 29-35.
27. Montañés P. La clínica de la memoria en el estudio del envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer. En: *Envejecimiento, experiencia y perspectivas*. Libro de la Asociación Interdisciplinaria de Gerontología en Colombia, 1996.
28. Mirón F., Vega G., Risser R., et al. *Apolipoprotein E4, other risk factors and course of Alzheimer's disease* .Society of Biological Psychiatry, 1999; 45: 633-38
29. Olichney J.M., Sabbagh M.N. et al. *The impact of Apolipoprotein E4 on cause of death in Alzheimer's disease*. Neurology, 1997, 49: 76-81.
30. Payami H., Kaye J., Heston LL. *Apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease*. Lancet, 1993; 342: 738.
31. Reisberg B., Ferris SH., et al. *The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia*. American Journal of Psychiatry, 1982; 139 (9): 1136-9.
32. Salzman C. *Dementia and memory disorders*. Clinical Geriatric Psychopharmacology, 1998; 419-542.
33. Sarochan M., Förstl H., Sattel H. et al. *Apolipoprotein E Genotype does not promote the clinical progression of manifest Alzheimer's disease*. Dementia, 1996; 7: 120.
34. Saunders A.M., Strittmatter W.J., Schmechel D. *Association of Apolipoprotein E, allele e4 with late onset familial and sporadic Alzheimer's disease*. Neurology, 1993; 43: 1467-72.

35. Smith G.G., Bohac D.L., Waring S.C., *et al.* Apolipoprotein E genotype influences cognitive “phenotype” in patients with Alzheimer’s disease but not in healthy control subjects. *Neurology*, 1998; 50: 355-62.
 36. Terry R., Katzman R. *Alzheimer’s disease*, 1994.
 37. Ward T., Murphy E., Procter A. *Functional assessment in severely demented patients Age and Ageing*. 1991; 20: 212-6.
 38. Reisberg B., Ferris S.H., De León M.J. *The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia*. *Am J. Psychiatry*, 1982; 139: 1136-9.
 39. Mckhann G., Drachman D., Folstein M. *et. al.* *Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer’s disease*. *Neurology*, 1984: 939-4.
 40. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders revised*. 4 edition. Washington D.C. American Psychiatric Association, 1994.
- * Geriatra. Clínica de Memoria. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana.
- ** Neuróloga. Clínica de Memoria. Hospital Universitario San Ignacio. Instituto Nacional de Salud.
- *** Geriatra. Director Instituto de Envejecimiento. Coordinador Clínica de Memoria. Hospital Universitario San Ignacio. Pontificia Universidad Javeriana.